



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis Doctoral

Impacto del grado de resección
quirúrgica en la calidad de vida y la
supervivencia en pacientes con
gliomas

**Resultados de un estudio
prospectivo**

**Miguel Ángel
Esquivel Miranda,
M. D.**

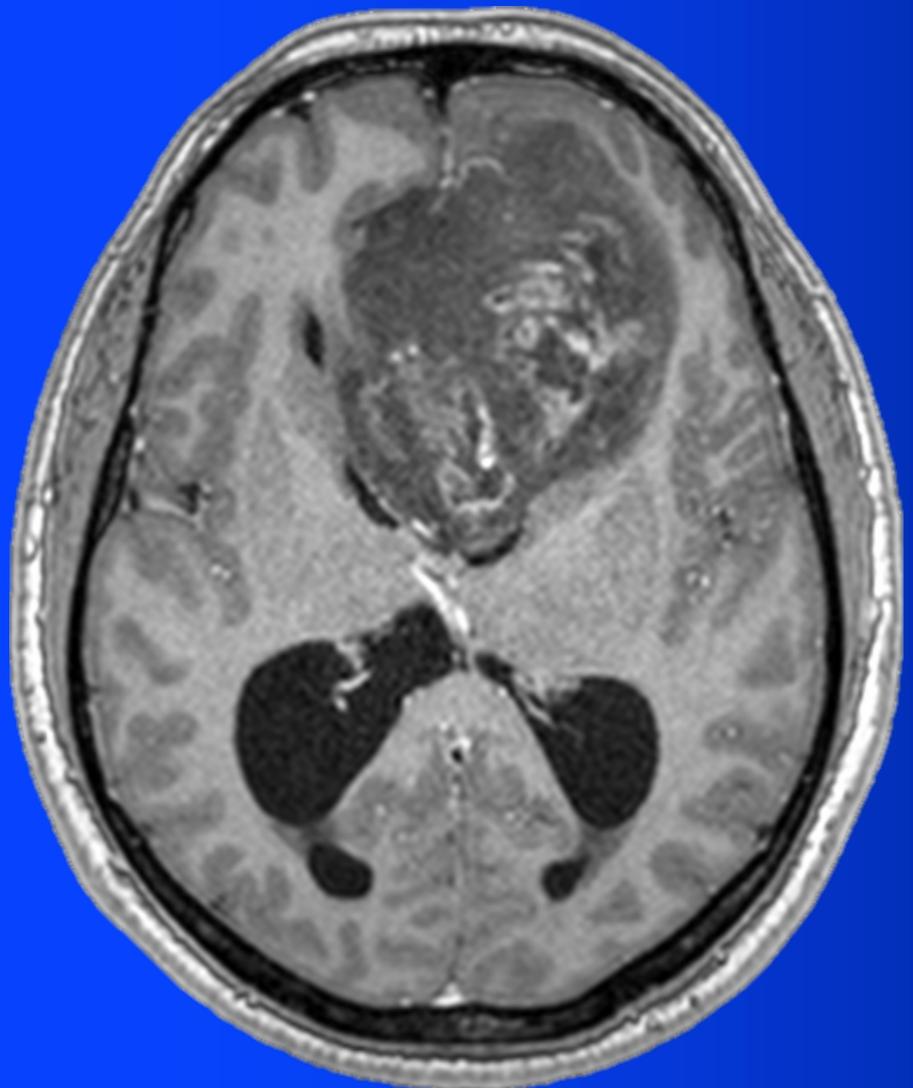
**Director y Tutor:
Prof. Dr. Juan
Sahuquillo Barris.**

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona



Vall d'Hebron
Hospital



Tesis Doctoral
Departament de Cirurgia
Universitat Autònoma de Barcelona

Impacto del grado de resección quirúrgica en la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con gliomas. Resultados de un estudio prospectivo.

Dr. Miguel Ángel Esquivel Miranda
Médico Adjunto
Servicio de Neurocirugía, Hospital México
San José, Costa Rica
Estudiante de Doctorado en Cirugía
Universitat Autònoma de Barcelona

Director y Tutor del proyecto
Prof. Dr. Juan Sahuquillo Barris
Jefe de Servicio de Neurocirugía
Profesor Titular del Departamento de Cirugía
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

Año 2017

El Dr. **Juan Sahuquillo Barris**, director y tutor de la tesis hace constar que la presente memoria se ha realizado bajo mi supervisión y cumple todos los requisitos necesarios para su defensa.

Juan Sahuquillo Barris
Director y Tutor

Miguel Angel Esquivel Miranda
Doctorando

Agradecimientos

- Agradezco a los pacientes que, a pesar de su difícil situación clínica, aceptaron colaborar en este proyecto de investigación aportando su esfuerzo y tiempo para aumentar el conocimiento acerca de su enfermedad. Esto nos permitirá, sin ninguna duda, ofrecer mejores alternativas terapéuticas a los futuros pacientes con un tumor primario del sistema nervioso central.
- A mi director y tutor de Tesis, Dr. Juan Sahuquillo, quien ha dedicado su tiempo y conocimiento para guiarme en este trabajo, procurando, como es habitual en él, la excelencia, la calidad científica y el engrandecimiento del espíritu humano.
- A mi familia: María Consuelo -mi esposa-, Andrea y Miguel Ángel -mis hijos-, por su alegría constante, por su paciencia y apoyo en la construcción de este trabajo y de mi vida.
- A la Dra. Dessiré Gutiérrez, neurocirujana y amiga, un apoyo fundamental en este proyecto.
- Al Dr. Allan Ramos por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de este proyecto.
- A los estudiantes de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica Adrián Pupo, José Carlos Alonso, Eunice Vargas, Fernando Herrera, Miriam Acuña, Amaya Sanz, Mauricio Porras y German Marín. Con gran esfuerzo me apoyaron en la recopilación de la información de los pacientes.
- A mis colegas y amigos que me ayudaron, de una u otra manera, para que este proyecto acabará de la mejor manera posible: Francisco Martínez Ricarte, Jose Manuel Murillo Miranda, Tze Yu Yeh, Manuel Hernández Gaitán, Natalia Campos, Emmanuel Vargas Valenciano, Joana Segura y Alejandro Blanco Saborío.

1	Prólogo.....	VII
2	Introducción.....	1
2.1	Aspectos Epidemiológicos y Biología Molecular de los tumores gliales	3
2.1.1	Epidemiología	3
2.1.2	Biología molecular	10
2.1.3	Actualización del 2016 de la clasificación de la OMS 2007.....	18
2.2	Factores pronósticos en los gliomas	19
2.2.1	El método Recursive Partitioning Analysis	20
2.3	Porcentaje de resección tumoral y pronóstico.....	21
3	Calidad de vida en los gliomas	23
3.1	Calidad de Vida. Un concepto difícil de evaluar	23
3.2	El Sickness Impact Profile	27
3.3	EORTC QLQ-C30 y QLQ-BN20	30
4	Hipótesis del estudio	33
5	Objetivos del estudio	35
6	Pacientes y métodos	37
6.1	Criterios de inclusión	37
6.2	Criterios de exclusión	38
7	Metodología del estudio	40
7.1	Variables clínicas, de neuroimagen y anatomopatológicas.....	41
7.2	Valoración cognitiva y de la calidad de vida.....	44
7.3	Análisis estadístico	45
8	Resultados	48
8.1	Cohorte de estudio	48
8.2	Pacientes excluidos	50
8.3	Variables demográficas	52
8.4	Diagnóstico anatomopatológico	52
8.5	Lateralidad y localización de las lesiones.....	52
8.6	Estimación del volumen lesional	54
8.7	Clínica de Presentación	55
8.8	Puntuación basal en la KPS y MMSE.....	55
8.9	<i>Sickness Impact Profile</i> basal	58
8.10	EORTC QLQ-C30 basal	61
8.11	Análisis de regresión logística para el SIP y EORTC QLQ-C30	64
8.13	Porcentaje de resección tumoral y volumen tumoral residual	66
8.14	Diferencias entre antes y después de la cirugía en los test de QoL.	68
8.14.1	Grado Histológico	68
8.14.2	Porcentaje de resección tumoral	71
8.14.3	Volumen tumoral residual	73
8.15	Cambio postoperatorio en la QoL. Regresión logística.....	75
8.16	Análisis de supervivencia global	77
8.17	Análisis de supervivencia.....	84
9	Discusión	87
9.1	Datos clínicos	89

Índice

9.2	Síntomas y signos generales	90
9.3	Diagnóstico anatomopatológico y localización.....	92
9.4	Estimación del volumen tumoral inicial	98
9.5	Puntuación basal en la escala de Karnofsky	99
9.6	Puntuación basal en MMSE	103
9.7	Calidad de Vida	106
9.8	Calidad de Vida y SIP	108
9.9	Calidad de Vida y EORTC QLQ-C30.....	112
9.10	Sueño-Insomnio y Fatiga	125
9.11	Edad, Sexo y Calidad de Vida.....	128
9.12	Localización y Calidad de Vida	130
9.13	Impacto del grado de resección tumoral y del volumen residual en la calidad de vida.....	137
9.14	Análisis de supervivencia global	144
10	Limitaciones del estudios.....	155
10.1	Pacientes excluidos	155
10.2	Extensión de los tests.....	155
11	Conclusiones	158
12	Bibliografía	162
13	Anexos.....	183

Definiciones y Acrónimos

Para no introducir nuevos acrónimos, en esta memoria utilizamos, en muchos casos, las formas anglosajonas no traducidas y sus correspondientes acrónimos.

AA	Astrocitoma anaplásico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALT	<i>Alternative Lengthening Telomeres</i>
ANOVA	Análisis de Varianza
ATRX	<i>Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X linked</i>
AVD	Actividades de la vida diaria
QLQ-BN20	Brain Cancer Module
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
cc	Centímetros cúbicos
CDKN2A	<i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A</i>
CDKN2A/B	<i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A/B</i>
CHI3L1	<i>Chitinase-3-like protein 1</i>
CIC	Homólogo de la Drosophila Capicua
Codelección 1p/19q	Pérdida combinada de heterocigocidad en los brazos de los cromosomas 1p y 19q
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DMBT1	<i>Deleted In Malignant Brain Tumor 1 protein</i>
DCI	Diferencia clínicamente importante
EEUU	Estados Unidos de América
EGCV	Escala General de Calidad de Vida
EGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
EORTC QLQ-C30	<i>The European Organization for Research and Treatment of Cancer Core QOL Questionnaire</i>
FACT-Br	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy for Brain tumor patients</i>
FGFR2	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor 2</i>
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
FUBP1	<i>Far-upstream binding protein</i>

Definiciones y Acrónimos

GABRA1	<i>Gamma-Aminobutyric Acid A Receptor, Alpha 1</i>
GBM	Glioblastoma o Glioblastoma Multiforme
GI	Gran impacto en la QoL
H3	Familia de genes histonas 3
IDH	Isocitrato Deshidrogenasa
ISN-Haarlem	<i>International Society of Neuropathology-Haarlem</i>
K27M	<i>Recurrent lysine to methionine substitution at codon 27</i>
KPS	Escala de Karnofsky
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
MGMT	06-Metilguanina metiltransferasa
MMSE	Test de <i>Mini Mental Status Examination</i>
NADPH	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NEFL	<i>Neurofilament, Light Polypeptide</i>
NEJM	<i>New England Journal of Medicine</i>
NF1	Neurofibromatosis 1
NOS	<i>Not Otherwise Specified</i>
OA	Oligodendroglioma Anaplásico
OAA	Oligoastrocitoma Anaplásico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDGFRA	<i>Platelet-derived growth factor receptor alpha</i>
PIP3	Fosfatidil-inositol
POMS-SF	<i>Profiles of Mood State short form</i>
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
QoL	Calidad de Vida asociada a la Salud
QT	Quimioterapia
RM	Resonancia Magnética
ROI	<i>Region Of Interest</i>
RPA	<i>Recursive Partitioning Analysis</i>
RT	Radioterapia

Definiciones y Acrónimos

SIP	<i>Sickness Impact Profile</i>
SLC12A5	<i>Solute Carrier Family 12 (Potassium/Chloride Transporter), Member 5</i>
SNC	Sistema Nervioso Central
SYT1	<i>Synaptotagmin 1</i>
TC	Tomografía Computarizada
TCGA	Atlas del Genoma del Cáncer
TERT	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
TMZ	Temozolamida
TP53	<i>Tumor Protein p53</i>
WHOQoL	<i>World Health Organization Quality Of Life Group</i>

1 Prólogo

Hace cerca de 5.000 millones de años se formó el sol y, con posterioridad, alrededor de los 4.500 millones de años, se formó a partir de un barro cósmico y gracias a la fuerza de la gravedad nuestro planeta, nuestro hogar. Desde hace tan solo unos 200.000 años, y como parte de un largo proceso evolutivo, el *Homo Sapiens* inició su marcha y desarrollo, y desde entonces se ha modificado a sí mismo y al entorno. Esta minúscula huella que la humanidad ha dejado en la historia del universo se debe a su principal elemento de identidad, el cerebro, que es, sin lugar a dudas, la estructura más extraordinaria hasta ahora conocida. En él se encierran las grandezas y contradicciones más profundas de nuestra especie, de él surgen las más trascendentes y fantásticas ideas, con ellas aparecen las innovaciones que nos arrastran como un imán al cambio. El cambio es, de por sí, el instrumento necesario para la vida de nuestro planeta y del universo, y que de forma irremisible para el hombre y su cerebro, como todo lo que existe en el mundo conocido, nos llevará, por su entropía, a desaparecer.

Desde el origen de las civilizaciones y las culturas nos hemos preguntado todo lo que es esencial a nuestra existencia: nuestro origen y nuestro destino, nuestras motivaciones y obligaciones. Hemos definido lo ético y lo moral para poder vivir en sociedad, hemos construido instituciones con el fin de crecer a través de nuestra historia, desde la familia hasta los gobiernos políticos. A través de nuestra principal característica, el lenguaje y su capacidad para establecer lazos de colaboración, transmitir ideas complejas, mitos y leyendas, hemos podido transmitir nuestros logros y crecer sobre ellos para aspirar, como especie, a más altos anhelos. Con nuestro cerebro elaboramos en la realidad perceptible por nuestros sentidos o en lo etéreo (imaginación) las más extraordinarias conquistas; el homo sapiens dominó el fuego, ideó la rueda, identificó el átomo y descifró el ADN, construyó ciudades y creó naves capaces de transportarnos donde nunca imaginamos. De nuestros sentimientos se desarrollan las más enternecedoras estampas de nuestras pasiones, la música, la literatura, la danza, y muchas más. Como lo expondría Friedrich Nietzsche en su obra *El nacimiento de la tragedia*, reunimos en nuestra humanidad lo apolíneo y lo dionisiaco. De nuestro cerebro nace la posibilidad de hacer lo mejor y lo peor de la humanidad, de sus logros como especie pero también las peores tragedias. Al igual que nuestro cerebro, el homo sapiens es una especie en evolución.

Prólogo

Todo este desarrollo se fundamenta en la capacidad de nuestro cerebro en ámbitos como lo intelectual y cognoscitivo que, junto con las emociones, constituyen nuestra esencia. No es de extrañar que Descartes expresara: "La razón o el juicio es la única cosa que nos hace hombres y nos distingue de los animales". Hoy sabemos, o al menos lo intuimos así, que todas estas características se fundamentan en territorios del cerebro humano como las áreas de asociación cerebral, principalmente prefrontales y límbicas y de sus complejas conexiones. Además, hemos desarrollado una herramienta que definimos como ciencia y que nos permite conocernos mejor y conocer nuestro entorno y desde la cual tal vez podamos tomar elementos que nos permitan rescatarnos y seguir evolucionando o hundirnos en nuestros contradictorios abismos. Diferentes ciencias como la psicología, la antropología y la medicina han intentado profundizar en el conocimiento de este órgano y buscar formas para mejorar y preservar su adecuado funcionamiento en cada miembro de la especie.

Los gliomas, tumores malignos que invaden el cerebro y lo llevan a su destrucción, con una consiguiente pérdida de sus funciones, son una de las enfermedades más devastadoras que puede sufrir una persona. Esta enfermedad no solo lleva irremisiblemente a la muerte de nuestros pacientes, sino que sustrae de una forma desgarradora las funciones propias del individuo que nos define como especie. Los gliomas no solo son uno de los tumores más agresivos, sino que es un cáncer que impacta y destruye (a diferencia de otros tumores) la esencia del individuo, algo que devasta su calidad de vida y compromete, en lo más profundo, sus relaciones con su familia y la sociedad. La experiencia con mis pacientes me ha demostrado que, conforme avanza su enfermedad, se manifiestan pérdidas en prácticamente todas las áreas: algunos de ellos pronto son despedidos de sus trabajos, se separan de sus parejas y de sus hijos, y pasan, en muchas ocasiones, junto a sus progenitores sus días finales.

En este contexto, el tiempo de supervivencia en el cáncer (dentro de ellos los gliomas) se ha convertido en el paradigma más importante en los enfoques del tratamiento médico, olvidando (y en no pocos casos sacrificando) otros aspectos tan trascendentales como la calidad de vida. En mis años como neurocirujano he encontrado opiniones diversas en cuanto al manejo de los gliomas. Hasta hace poco existían controversias entre los que aconsejaban procedimientos quirúrgicos con finalidad meramente diagnóstica y los que sugerían practicar amplias resecciones. También es frecuente que el parámetro quirúrgico de excelencia se simplifique para conservar la función motora y el lenguaje, aspecto sin

Prólogo

duda trascendentes en el paciente, aunque no obstante insuficientes para asegurar una adecuada calidad de vida. En este estudio intentamos profundizar sobre las ventajas que los procedimientos quirúrgicos pueden ofrecer a nuestros pacientes en todos estos ámbitos. Esta investigación intenta rescatar lo esencial del individuo y colocar la parte más relevante del ser humano en lo más elevado de los valores médicos.

Albert Camus escribió, hace cerca de 100 años, *El mito del Sísifo* e hizo referencia a una fábula de la Grecia antigua. Un rey de astucia sobrada engañó a los dioses (la muerte) por un largo tiempo; cuando al fin fue capturado, se le condenó a arrastrar todos los días una enorme roca hacia la cima de una montaña, cuando lograba llegar a la cima, irremisiblemente la roca rodaba de nuevo abajo y Sísifo debía volver a tomarla y subir la roca de forma repetida por toda la eternidad. Esta historia es una metáfora de lo que, día a día, enfrenta nuestro quehacer neuroquirúrgico cuando nos enfrentamos a los gliomas. Sin embargo, al final del día, nos decía Camus, lejos de creer que cada esfuerzo es vano y sus actos carentes de sentido debido a su condena, esta recibe su significado en el instante en que Sísifo cobra conciencia de lo que está haciendo. Si bien reconoce la inercia de su trabajo, es consciente de que su esfuerzo no es absurdo porque cada vez que llega a la cumbre de la montaña, y con cada nueva repetición, demuestra a los dioses su voluntad de luchar. En esta metáfora Camus utiliza una crisis, para después compensar esa angustia con la dicha del cumplimiento del deber. En efecto, el deber de Sísifo podría parecer absurdo, pero de alguna forma la roca representa un problema, la cima la meta, y el camino la solución, "...Sísifo al pie de la montaña. Siempre vuelve a encontrar su carga. Pero Sísifo enseña la fidelidad superior que niega a los dioses y levanta las rocas. Él también juzga que todo está bien. Este universo por siempre sin amo no le parece estéril ni fútil. Cada uno de los granos de esta piedra, cada trozo mineral de esta montaña llena de oscuridad forma por sí solo un mundo. El esfuerzo mismo para llegar a las cimas basta para llenar un corazón de hombre"¹.

En un futuro no lejano, usando su más potente herramienta, el cerebro, el homo sapiens encontrará los caminos que llevarán a la curación de estos tumores. Mientras tanto, quienes tratamos a estos pacientes seremos parte del camino junto a ellos.

¹ Camus, A. (2004). *El Mito del Sísifo*, p.59. Alianza Editorial, Madrid.

2 Introducción

Los **gliomas difusos** son tumores primarios del Sistema Nervioso Central (SNC) que la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica —basándose en criterios histológicos y moleculares— entre los grados II, III, IV. Los gliomas grado II son los denominados “gliomas de bajo grado” y los grado III y IV, “gliomas de alto grado”. Los grado I son tumores de evolución y comportamiento diferente a los gliomas difusos y de alteraciones moleculares diferentes. La OMS 2016, a su vez, clasifica a los gliomas difusos en tumores astrocitarios, tumores oligodendrogiales y tumores mixtos u oligo-astrocitarios y glioblastoma (GBM) ¹⁵⁵. En la **Tabla 1** se presenta una sinopsis de la clasificación de tumores del SNC de la OMS DEL 2016.

Tabla 1. Clasificación de Gliomas según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016)

Tipo de tumor	Subtipo de tumor	Grado Histológico
Tumores Astrocitarios	Astrocitoma difuso, IDH Mutado / IDH no Mutado / NOS	II
	Astrocitoma anaplásico, IDH Mutado / IDH no Mutado / NOS	III
	Glioblastoma IDH Mutado / IDH no Mutado / NOS	IV
Tumores Oligodendrogiales	Oligodendroglioma, IDH Mutado y codeleción 1p/19q / NOS	II
	Oligodendroglioma anaplásico, IDH Mutado y codeleción 1p/19q / NOS	III
Tumores Oligoastrocitarios	Oligoastrocitoma, NOS	II
	Oligoastrocitoma anaplásico, NOS	III
Otros tumores Astrocíticos	Astrocitoma Pilocítico	I
	Glioma difuso de línea media H3 K27M	IV

Fuente: The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114(2), 97-109 por Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., . . . Kleihues, P. (2016). IDH: Isocitrato Deshidrogenasa; NOS: *Not Otherwise Specified*

Con una incidencia aproximada de cinco nuevos casos por 100.000 habitantes/año, los gliomas de alto grado representan aproximadamente el 70% de los tumores primarios del

Introducción

SNC diagnosticados cada año en la población adulta. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 62 años en los GBM Isocitrato Deshidrogenasa (IDH) no mutado, entre 40 y 50 para los gliomas grado III y entre 30 y 45 para los gliomas grado II ¹⁵². De forma convencional, un 60-70% de los gliomas de alto grado, son GBM, ~10% astrocitomas anaplásicos (AA), ~10% oligoastrocitomas anaplásicos (OAA) y ~10% son oligodendrogliomas anaplásicos (OA) ²⁹⁴. Sin embargo, con el apoyo de la biología molecular, los tumores mixtos en la actualidad cada vez tienden a ser menos frecuentes ²²¹.

Los pacientes con gliomas cerebrales de alto grado de malignidad tienen una supervivencia limitada ²¹⁹. A pesar de los avances en el conocimiento de la biología molecular acerca de estos tumores y de la mayor disponibilidad de tratamientos, la mediana de supervivencia después del diagnóstico oscila, en las diferentes series, entre los 12-15 meses en los GBM y entre 2-5 años en los pacientes con gliomas anaplásicos. Los gliomas de bajo grado pueden tener tasas de supervivencia medias superiores a los cinco años ²⁸⁵. Los pacientes con GBM que logran recibir tratamiento quirúrgico y el tratamiento adyuvante de radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) con temozolamida (TMZ) en el denominado protocolo de Stupp tienen una mediana de supervivencia de 14,6 meses ²⁵².

Por las condiciones propias de los tumores del SNC, los efectos perniciosos sobre la calidad de vida asociada a la salud (QoL) están condicionados a la evolución agresiva de la enfermedad. Esta suele provocar un deterioro neurológico progresivo, daño en la esfera cognitiva, trastornos del carácter y de la personalidad, e importantes repercusiones tanto en la vida familiar como en las relaciones sociales y laborales ²⁸. El objetivo del tratamiento integral de estos pacientes debe fundamentarse en la búsqueda de opciones terapéuticas que mejoren no sólo la supervivencia, sino también su QoL ⁹⁷. Los grandes avances en áreas como la cirugía y el tratamiento oncológico coadyuvante —RT y QT— en los tumores gliales, en especial los de alto grado, han logrado mejorar la supervivencia ¹⁷⁷, aunque no existe información robusta ni comparativa sobre la QoL de los pacientes sometidos a las diversas opciones terapéuticas disponibles, especialmente en lo referente al tratamiento quirúrgico.

El porcentaje de resección tumoral es uno de los factores pronósticos independientes que define la supervivencia en los pacientes con gliomas ^{6,31,108,140,184,231}. Recientemente,

algunos trabajos han intentado determinar si existe o no relación entre el volumen de resección y la mejoría en la QoL. Los hallazgos reportados han señalado mejoría en la QoL asociada a resecciones macroscópicas completas, con un impacto significativo en aspectos como la depresión cuando se comparó con los pacientes que sólo se biopsiaron²⁸. A pesar de que este es un tema todavía controvertido, existen trabajos que sugieren una clara correlación entre el porcentaje de resección tumoral no sólo con la supervivencia, sino también con los diferentes aspectos de la QoL en los pacientes con gliomas de alto grado. La información disponible hasta la fecha sobre el porcentaje de resección tumoral en los gliomas de bajo grado está peor definida, aunque investigadores como Duffau⁶⁶ defienden esta asociación. La verificación de esta hipótesis permitiría estimular un tratamiento más agresivo y personalizado por parte de los neurocirujanos y ofrecer a estos pacientes, no sólo una mayor supervivencia, sino también una mejor QoL.

2.1 Aspectos Epidemiológicos y Biología Molecular de los tumores gliales

2.1.1 Epidemiología

Durante el siglo pasado, la clasificación de los tumores cerebrales se basó, en gran medida, de acuerdo con sus similitudes microscópicas con diferentes células maduras y sus presuntos niveles de diferenciación. La caracterización de las similitudes histológicas se derivó fundamentalmente de las características microscópicas de las tinciones con hematoxilina y eosina, la expresión inmunohistoquímica de proteínas y la caracterización ultraestructural¹⁵³.

En 2014, una reunión celebrada en Haarlem, Países Bajos, bajo los auspicios de la Sociedad Internacional de Neuropatología (*International Society of Neuropathology-Haarlem*, ISN-Haarlem), estableció directrices para la incorporación de los hallazgos moleculares en los diagnósticos de tumores cerebrales, preparando el escenario para una revisión importante de la Clasificación de tumores del SNC de la OMS en 2007¹⁵⁴. La actualización de la clasificación de tumores publicada por la OMS en 2016 rompe con el principio de diagnóstico basado totalmente en la microscopía e incorpora parámetros moleculares en esta clasificación.

En particular, mientras que en el pasado se habían agrupado todos los tumores astrocíticos, ahora se agrupan todos los **gliomas difusamente infiltrantes** (astrocíticos

Introducción

u oligodendrogliales) basados no sólo en su patrón de crecimiento y comportamientos, sino también en las mutaciones genéticas compartidas (genes IDH). Desde un punto de vista patogenético, esto proporciona una clasificación dinámica que se basa tanto en el fenotipo como en el genotipo. Desde un punto de vista pronóstico, la nueva clasificación agrupa tumores que comparten marcadores pronósticos similares, lo que permite, desde el punto de vista del manejo del paciente, utilizar guías en el uso de terapias para entidades biológicamente y genéticamente similares ¹⁵⁵.

Como se puede ver en la **Tabla 1**, en la actual clasificación de tumores del SNC de la OMS, los **gliomas difusos** incluyen los tumores astrocíticos de grado II y III, los oligodendrogliomas de grado II y III, los GBM en el grado IV y los gliomas difusos grado IV de la edad pediátrica (estos últimos no serán considerados en este documento). Es importante resaltar que en el enfoque descrito queda, aparte el astrocitoma pilocítico que tienen un patrón de crecimiento más circunscrito, carecen de alteraciones de la familia de genes IDH y frecuentemente tienen alteraciones moleculares distintas a la de los gliomas difusos. En la **Figura 1** se ilustra un paciente portador de un oligodendroglioma.

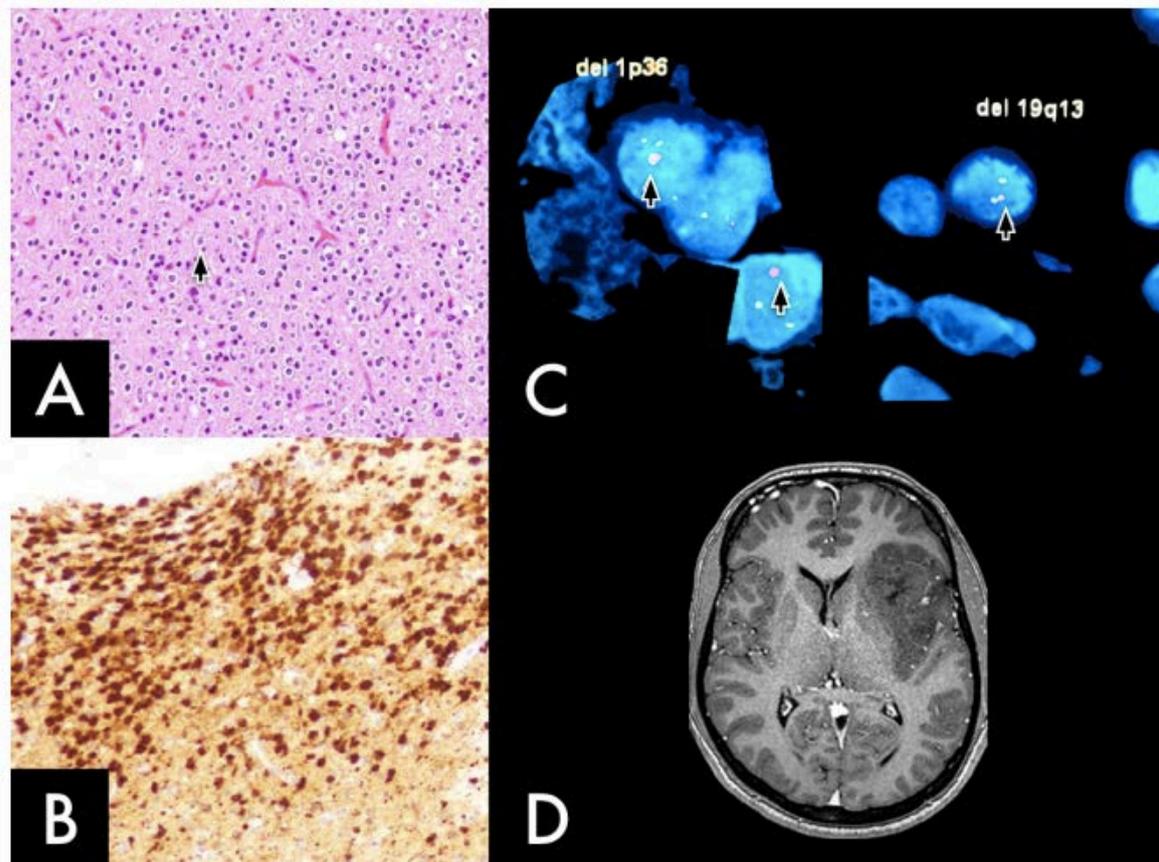


Figura 1. Imágenes correspondientes a un paciente ingresado al presente estudio en el año 2014 con diagnóstico postoperatorio de oligodendroglioma.

- A.** La flecha señala tejido con patrón celular de “huevo frito” típico en oligodendrogliomas: las células tumorales presentan un halo perinuclear y una membrana plasmática claramente delineados. Fotografía cortesía de la Dra. Eva Moreno, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital México. Costa Rica.
- B.** Tejido positivo en prueba de inmunohistoquímica para IDH1 con R132H mutado. Fotografía cortesía de la Dra. Eva Moreno, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital México. Costa Rica.
- C.** Prueba de *Fluorescence in situ hybridation* (FISH) para identificar a delección conjunta 1p36 y 19q13. Flechas señalan positivo para codelección. Fotografía cortesía de la Dra. Catalina Obando, Servicio de Citogenética, Hospital Nacional de Niños. Costa Rica.
- D.** Corte axial de RM en secuencia T1 con gadolinio donde se aprecia el tumor localizado en la región insular izquierda que no capta medio de contraste y tiene escaso edema y efecto de masa.

Como se comentó en la introducción, los tumores grados I y II son los denominados gliomas de bajo grado y los III y IV se incluyen en la categoría de gliomas de alto grado o “malignos”; no obstante, aunque este concepto pierde fuerza en la clasificación de la OMS de 2016, estos términos serán ampliamente utilizados en este documento.

Los GBM se dividen en tres clases: 1. **Glioblastoma, IDH-no mutado**, que se corresponde con mayor frecuencia con el GBM primario clínicamente definido o *de novo*. Estos tumores predominan en pacientes mayores de 55 años y representan alrededor del

Introducción

90% de los casos; 2. **Glioblastoma, IDH-mutado**, que se corresponde estrechamente al llamado GBM secundario con antecedentes de un glioma difuso previo de menor grado de malignidad. Este fenotipo se presenta preferentemente en pacientes más jóvenes y representa aproximadamente el 10% de los casos, y 3. **Glioblastoma, NOS** (*Not Otherwise Specified*), un diagnóstico que está reservado para aquellos tumores para los que no se puede realizar la evaluación IDH completa y, por lo tanto, no se pueden agrupar en alguno de los anteriores ¹⁵⁵.

El GBM es el tumor primario cerebral maligno más frecuente del SNC. Los GBM representan entre el 12-15% de todas las neoplasias cerebrales y aproximadamente el 45-50% de todos los tumores primarios del SNC ^{188,202}. El GBM afecta preferentemente a adultos y se localiza con más frecuencia en los hemisferios cerebrales. En Europa y Estados Unidos de América (EEUU), la incidencia de GBM es de 3-4 nuevos casos por 100,000 habitantes/año ^{77,202}. El GBM se puede presentar a cualquier edad, pero preferiblemente afecta a pacientes adultos, con un pico en la incidencia entre los 55 y 85 años ²⁰¹. En un estudio de población en Zúrich (Suiza), la edad media de los pacientes con GBM fue de 61,3 años: más del 80% de los pacientes tuvieron más de 50 años, mientras que sólo 7 de 715 casos (1%) fueron diagnosticados en pacientes menores de 20 años ¹⁸⁷. La relación entre hombres y mujeres se ha reportado de 1,25 a 1 ²⁰⁷.

El GBM se localiza con mayor frecuencia en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales con una especial predilección por los lóbulos temporal y frontal, en los ganglios basales y el diencéfalo ¹⁵². Los GBM de los ganglios basales y el tálamo son menos frecuentes en el adulto. Las lesiones localizadas en el tronco cerebral son infrecuentes en adultos, pero se presentan con mayor frecuencia en la edad pediátrica. En estos casos las lesiones están asociadas a los gliomas de línea media (Familia de genes histonas 3: *H3, Recurrent lysine to methionine substitution at codon 27: K27M-mutant*), cuya condición molecular es distinta a la de los gliomas difusos. Los GBM son tumores que raramente se localizan en el cerebelo o en la médula espinal ¹⁵². La forma multicéntrica primaria se caracteriza por la presencia de lesiones ampliamente separadas, ubicadas en hemisferios o lóbulos diferentes. Se han descrito dos modos de presentación: tumores de aparición simultánea en distintas áreas (sincrónicos), y aquellos separados por la ubicación y por el tiempo de aparición (metacrónicos). La frecuencia de los gliomas multicéntricos oscila entre el ~2,3% ²⁶ hasta un 9% de los GBM ^{64,271}.

El estudio de Ulrich y Nathan ²⁶⁶ de 1963 se basó en hallazgos de autopsia. De un total de 209 gliomas, sólo 5 (2,4%) cumplían criterios para ser considerados multicéntricos ²⁶⁶. Por otra parte, Van Tassel et al. ²⁷¹, en un estudio basado en imágenes de Tomografía Computarizada (TC), encontró que hasta el 5% de los pacientes con gliomas malignos presentaban lesiones múltiples ²⁷¹. Djalilian et al. ⁶⁴ en estudios con Resonancia Magnética (RM) encontraron que el 9% de sus pacientes con gliomas malignos mostraban lesiones de apariencia sincrónica o metacrónica ⁶⁴.

Los GBM se caracterizan por su rápida infiltración en estructuras cerebrales vecinas ³⁷. Una forma común de extensión de estos tumores es a través del cuerpo calloso hacia el hemisferio contralateral, produciendo una lesión bilateral y simétrica ("glioma en alas de mariposa"). Similarmente, puede haber extensión por la cápsula interna, fórnix, comisura anterior y radiación óptica. Estas estructuras se observan aumentadas de tamaño y distorsionadas, y son utilizadas como "autopistas" para la diseminación de nuevas masas tumorales al lado contrario, llevando a las imágenes radiológicas de GBM multifocales ¹⁵³. En la **Figura 2** se evidencia una lesión tumoral que compromete el hemisferio cerebral derecho. Otra forma de infiltración es a través de espacios perivasculares, pero la invasión al lumen de los vasos sanguíneos ocurre raramente ^{20,36}. A pesar de su crecimiento rápido e infiltrativo, el GBM no tiende a invadir el espacio subaracnoideo por lo que raramente metastatiza a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) ⁹¹. La invasión de duramadre, senos venosos y hueso es excepcional ^{205,214,241}.

Introducción

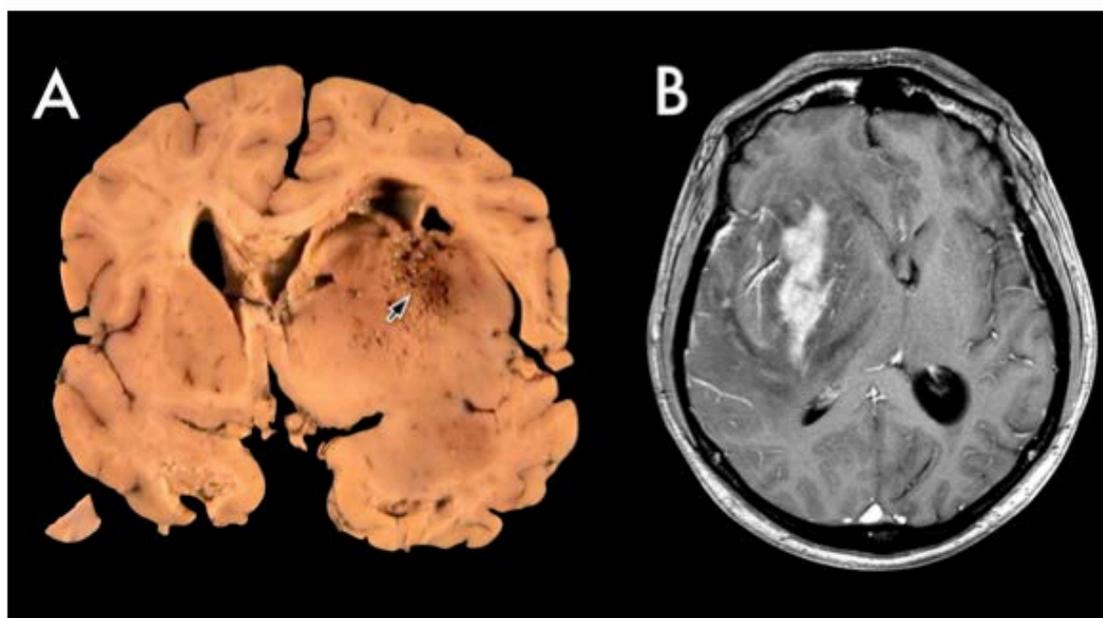


Figura 2. Imágenes de GBM en región insular.

- A.** Corte coronal de cerebro de un paciente portador de GBM que se ubica a nivel de la ínsula derecha y se extiende hacia el lóbulo frontal, lóbulo temporal, y ganglios basales ipsilaterales; produciendo efecto de masa con desplazamiento del tercer ventrículo. La flecha señala áreas de necrosis intratumoral. Fotografía cortesía del Dr. Raúl Bonilla. Neuro-patólogo. Costa Rica.
- B.** Corte axial de RM en secuencia T1 con gadolinio que permite identificar un GBM ubicado a nivel insular derecho, que captura el medio de contraste de manera heterogénea, con edema a su alrededor, comprime el sistema ventricular e invade y desplaza los lóbulos frontal y temporal.

La evolución natural de la enfermedad es corta por el rápido crecimiento del tumor. Desde el punto de vista clínico, los síntomas y signos de aumento de presión intracraneal y los cambios de carácter y personalidad son relativamente frecuentes. Un tercio de los pacientes presenta crisis comiciales durante toda la evolución de la enfermedad ^{216,273,285}. Por su naturaleza invasiva, los gliomas casi nunca pueden ser resecados quirúrgicamente de forma completa y progresan a pesar de la RT y de la QT. La mediana de supervivencia actual de los pacientes con un GBM es de 12 a 15 meses y menos de 0,05% a 4,7% de los pacientes sobreviven más de 5 años después del diagnóstico ^{201,252,285}.

Los tumores grado III representan el 4% de todos los tumores primarios del SNC. En Europa, el 60% de los casos de los AA, IDH mutado tiene una tasa de incidencia de entre 0,37 casos/100.000 habitantes/año, la mediana de edad de presentación de estos tumores oscilan entre 38 y 53 años según diferentes estudios ^{202,221}. La tasa de incidencia del OA, IDH mutado y la pérdida combinada de heterocigocidad en los brazos de los

cromosomas 1p36 y 19q13 (codeleción 1p/19q) es de 0,11 casos/100.000 habitantes/año, con una mediana de presentación a la de edad de 49 años ²⁰¹. Los gliomas grado III comparten características con los gliomas grado II y IV. Clínicamente se comportan como los gliomas grado II, pero con una supervivencia significativamente inferior. Los AA irremisiblemente evolucionan hacia un glioma grado IV, en una media de 2 años para el AA y más lenta en el OA y el OAA NOS. Su distribución preferente es en los hemisferios cerebrales y, sobre todo, en el lóbulo frontal, y la presentación clínica de debut se caracteriza por crisis comiciales, hipertensión intracraneal o déficits neurológicos. Algunos síntomas se inician en los estadios de glioma grado II y se incrementan con la progresión del tumor al grado III ¹⁵².

Los gliomas de bajo grado son aquellos tumores grado I y II de la clasificación de la OMS de 2016. Entre ellos destaca el astrocitoma difuso, IDH mutado que es un tumor con un alto grado de diferenciación celular y de crecimiento lento. Se ubican sobre todo en el compartimento supratentorial, predominantemente en el lóbulo frontal y tienen una tendencia a progresar hacia tumores de un mayor grado de malignidad, como el AA y el GBM. En este grupo de bajo grado también se incluyen tumores como el oligodendroglioma, IDH mutado y con la codeleción 1p/19q, grado II, el oligoastrocitoma NOS grado II y el astrocitoma pilocítico (grado I) ¹⁵².

El astrocitoma difuso, IDH mutado tiene una incidencia de 0,75 nuevos casos por 100,000 habitantes/año, con un mayor pico de incidencia en la población entre los 30 y 40 años, y representa del 10 al 15% de todos los tumores astrocitarios ²⁰². Un 10% de los casos puede ocurrir antes de los 20 años, el 60% ocurre entre los 20 y 45 años, y ~30% superan los 45 años de edad. Por otro lado, los oligodendrogliomas, IDH mutado y con la codeleción 1p/19q grado II, tienen una incidencia de 0,25 por 100.000 habitantes y representan, junto con el OA, 5% de todos los gliomas. La mayoría de los oligodendrogliomas se originan en adultos, con un pico de incidencia entre los 35-45 años de edad, es raro en niños y representa sólo el 1% de todos los tumores cerebrales en menores de 14 años ²⁰¹. Al igual que los gliomas de grado III, se localizan más en los lóbulos frontal. Los síntomas más frecuentes son las crisis comiciales, aunque de una forma precoz pueden presentar alteraciones del lenguaje, de la sensibilidad, en la visión o en las funciones motoras. Cuando la lesión afecta el lóbulo frontal son también frecuentes las alteraciones cognitivas ¹⁵².

Epidemiología y Biología Molecular en gliomas

2.1.2 Biología molecular

Desde el punto de vista de la biología molecular, la transformación maligna de un glioma ocurre por la acumulación de aberraciones genéticas y por la disregulación de las vías de señalización molecular en la que están implicados, entre otros, determinados factores de crecimiento ^{8,208,240,285}. Así por ejemplo, una de las alteraciones más frecuentes identificada en los GBM es la pérdida de heterocigocidad en el cromosoma **10q**, región que contiene genes asociados al control del ciclo celular y reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) ¹⁴¹ como los genes que codifican la *phosphatase and tensin homolog* (PTEN), el *deleted in malignant brain tumor 1 protein* (DMBT1), el *fibroblast growth factor receptor 2* (FGFR2) y la 06-Metilguanina metiltransferasa (MGMT) ¹⁸⁹.

La amplificación del gen Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) ¹⁴⁶, se demuestra con frecuencia en los GBM, IDH no mutado o primarios. La amplificación del gen EGFR promueve el crecimiento celular, la migración y la supervivencia celular. El EGFR se activa a través de la unión de sus respectivos ligandos a su dominio extracelular, activando la vía del fosfatidil-inositol (PIP3), cuyo resultado es la proliferación y el aumento de la supervivencia celular por bloqueo de los mecanismos de apoptosis. La amplificación del EGFR está asociada a mutaciones por delección, siendo la EGFRvIII la más frecuente. La amplificación EGFR es mutuamente excluyente de la mutación *Tumor Protein p53* (TP53). No está claro el valor pronóstico de la amplificación de este gen ^{42,87,189,204}. También son alteraciones genómicas presentes en el GBM, IDH no mutado, la delección 10q, las mutaciones en el PTEN, gen supresor de la vía de PIP3, TP53, *Platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFRA), Neurofibromatosis 1 (NF1), las alteraciones del gen *cycline-dependent kinase inhibitor 2A/B* (CDKN2A/B) y las mutaciones del promotor de *telomerase reverse transcriptase* (TERT) ^{10,183,284}.

A su vez, en los GBM con mutación IDH o secundarios falta la amplificación del EGFR, pero se observan mutaciones en el TP53. Alrededor del 65% de los GBM secundarios presentan mutaciones en TP53, mientras que sólo el 28% de los GBM primarios la presentan. TP53 codifica la proteína p53 que actúa como factor de transcripción y se une a los promotores de genes vinculados a la reparación del ADN ^{186,189,204}.

Una alteración descrita en el año 2008 fue la mutación en el dominio de unión al sustrato de IDH tipo 1 y 2, que participa en la conversión de isocitrato a alfa-cetoglutarato en el proceso de producción de *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH). La

Epidemiología y Biología Molecular en gliomas

mutación en IDH tipo 1 representa el 90% de todas las mutaciones de IDH en los gliomas difusos⁵⁵. Las mutaciones en IDH producen alteraciones epigenéticas y aumentan la expresión de genes que controlan la diferenciación y proliferación celular. Son frecuentes en gliomas grado II y III, y en GBM secundarios, mientras que están ausentes en los GBM primarios y en los astrocitomas pilocíticos (grado I)^{204,291}. La identificación de mutaciones en IDH 1 y 2 en gliomas de bajo grado (grado II) sugiere que estas mutaciones son un evento temprano en la gliomagénesis^{55,183,204,291}.

La codeleción 1p/19q es también un evento precoz en la genética tumoral y un marcador típico de la histogénesis del desarrollo en los oligodendrogliomas, ya que se encuentra en alrededor del 90% de estos tumores¹²⁰. La presencia de la codeleción 1p/19q se había asociado con un período más prolongado libre de progresión respecto a los oligodendrogliomas con los cromosomas 1p/19q intactos²⁷⁷.

Diferente a los hallazgos descritos en los gliomas difusos, muchos de los astrocitomas pilocíticos se caracterizan por la fusión del *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1* (BRAF), pero raramente muestran otras anormalidades genéticas^{10,183,284}.

Recientemente se ha descrito la mutación del gen de la *alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X linked* (ATRX). Esta posee gran incidencia en astrocitomas difusos y ocurre casi exclusivamente en gliomas que poseen la mutación de IDH. El ATRX mutado ha demostrado ser mutuamente excluyente con la presencia de la codeleción 1p/19q. Además, representa un factor pronóstico favorable en AA IDH mutados^{10,221}. En el estudio de Wiestler et al.²⁸⁸ se exploró el papel del estado de la ATRX en la clasificación de los gliomas anaplásicos y su impacto en la supervivencia, analizando 133 pacientes del estudio NOA-04²⁸⁸. La mutación de ATRX fue detectada en 45% de AA, 27% de OAA, y 10% de los OA.

Reuss et al.²²¹ realizaron un análisis comparativo entre los hallazgos histológicos y los marcadores moleculares definidos por la ISN-Haarlem¹⁵⁴, en 405 pacientes analizados bajo el criterio histológico de la clasificación de tumores cerebrales de la OMS de 2007. Se encontró que los diagnósticos de astrocitomas pasaron de 152 a 155, los de oligodendrogliomas de 61 a 100, los GBM de 129 a 150 y los "mixtos" de 63 a 0²²¹. Los mismos autores, en el estudio de 100 gliomas difusos, observaron que el diagnóstico integral (es decir, el que toma en cuenta las alteraciones moleculares) demostró tener una mayor capacidad pronóstica para la supervivencia global y la supervivencia libre de

Epidemiología y Biología Molecular en gliomas

progresión en comparación con la clasificación de tumores de la OMS de 2007. Esto subrayó la importancia de utilizar técnicas de inmunohistoquímica para IDH1 y ATRX, y el test de biología molecular 1p/19q para diferenciar los astrocitomas de los oligodendrogliomas y permitir un enfoque integral en el diagnóstico de estas lesiones^{10,155,221}. En la **Tabla 2** se resumen los hallazgos descritos en las últimas páginas.

Tabla 2. Alteraciones en la citogenética y biología molecular características en cada subgrupo de gliomas.

IDH	Alteraciones	Diagnóstico	Alteraciones	Diagnóstico
IDH no mutado	+EGFR +PTEN +p10 +TERT	GBM Primario		
	+Pérdida de ATRX +TP53 mutado	Astrocitoma difuso Astocitoma anaplásico	+TERT +deleción 10q +deleción 19q	GBM Secundario
IDH mutado	+Codeleción 1p/19q +CIC, FUBP1 +TERT	Oligodendroglioma Oligodendroglioma anaplásico		

GBM: Glioblastoma; IDH: isocitrato deshidrogenasa; EGFR: Factor de Crecimiento Epidérmico; TP53: *Tumor Protein p53*; PTEN: *Phosphatase and tensin homolog*; ATRX: *Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X linked*; CIC: Homólogo de la *Drosophila Capicua*; FUBP1: *Far-upstream binding protein*; TERT: *Telomerase Reverse Transcriptase*; ALT: *Alternative Lengthening Telomeres*.

Fuente: Molecular pathways in gliomagenesis and their relevance to neuropathologic diagnosis. *Adv Anat Pathol*, 22(1), 50-58 por Appin, C. L., & Brat, D. J. (2015).

TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(15), 6021-6026 por Killela, P. J., Reitman, Z. J., Jiao, Y., Bettegowda, C., Agrawal, N., Diaz, L. A., Jr., . . . Yan, H. (2013).

International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol*, 24(5), 429-435 por Louis, D. N., Perry, A., Burger, P., Ellison, D. W., Reifenberger, G., von Deimling, A., . . . International Society Of, N.-H. (2014).

The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 131(6), 803-820 por Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., . . . Ellison, D. W. (2016).

Epidemiología y Biología Molecular en gliomas

La nueva información sobre alteraciones moleculares en gliomas publicada en las últimas dos décadas ha aumentado de forma significativa el conocimiento de estas lesiones y ha introducido formas diferentes o complementarias para su reclasificación. En el año 2012, Jiao et al.¹²¹ agruparon a los pacientes portadores de tumores gliales de acuerdo a diferentes alteraciones moleculares: a) las mutaciones en IDH, b) la enzima ATRX, c) junto con el Homólogo de la Drosophila Capicua (CIC), localizado en el 19q y d) *far-upstream binding protein* (FUBP1), localizado en 1p. Estos dos últimos son los blancos de la mutación en la codeleción 1p/19q (CIC/FUBP1)¹²¹.

Killela et al.¹²⁸ al correlacionar estas mutaciones con los datos histológicos y la respuesta clínica, identificaron tres grupos diferenciados de gliomas (ver **Tabla 3**). En un primer grupo se ubicaron los pacientes con mutaciones en IDH y ATRX (cuyas alteraciones se detectan predominantemente en astrocitomas); este grupo presentó una supervivencia de 4,3 años. En el segundo grupo se ubicaron los pacientes con la mutación de IDH1, y CIC/FUBP1. Esta segunda agrupación se detectó en lesiones de tipo oligodendrogial; estos pacientes presentaron una supervivencia media de 8 años. Por último, el tercer grupo fue el de los pacientes con IDH no mutado y ausencia de ATRX mutado y fueron detectadas predominantemente con GBM; la supervivencia media de estos pacientes fue de 1,1 años¹²⁸.

En 2015, dos estudios independientes publicados en el *New England Journal of Medicine* (NEJM) reanalizaron los pacientes con algunos de los biomarcadores tumorales mencionados en los párrafos anteriores. Brat et al.²⁵ en uno de estos estudios (**Tabla 3**), tipificaron a los gliomas grado II y III, y los evaluaron en una plataforma genómica y epigenómica, describiendo tres grupos similares a los descritos por Jiao et al.¹²¹. Un primer grupo presentaba mutaciones exclusivas en IDH, el segundo grupo incluía la mutación de la IDH y la codeleción del 1p/19q, y el tercer grupo de pacientes presentaba una IDH no mutada y ausencia de la codeleción 1p/19q. En el análisis de supervivencia de acuerdo con estas agrupaciones, los pacientes del primer grupo, con mutación de IDH y sin codeleción 1p/19q, tenían una supervivencia de 6,3 años; los pacientes con tumores que presentaron la mutación IDH y la codeleción 1p/19q mostraron una supervivencias media de 8 años. Finalmente, los pacientes del tercer grupo con una IDH no mutada tenían una supervivencia media de 1,7 años y un perfil clínico similar a un GBM²⁵.

Epidemiología y Biología Molecular en gliomas

El segundo estudio publicado en el NEJM de Eckel-Passow et al.⁷⁰ (**Tabla 3**), utilizó el promotor TERT, la mutación IDH y la codeleción 1p/19q para clasificar a los gliomas y clasificar a los pacientes en 5 grupos⁷⁰. El **grupo 1** presentaba una triple mutación en IDH, TERT y codeleción 1p/19q, en el **grupo 2** se incluyeron pacientes con tumores con mutaciones en IDH y TERT, en el **grupo 3** con mutaciones en IDH solamente, en el **grupo 4** a los tumores gliales negativos, es decir, sin mutaciones en IDH, TERT o codeleción 1p/19q y en **grupo 5** se ubicaron a los pacientes con tumores gliales y mutación TERT, sin compromiso de la mutación IDH ni la codeleción 1p/19q. El equipo de Eckel-Passow identificó que los pacientes de los dos últimos grupos tenían una mayor tasa de mortalidad que los tres grupos iniciales, en los que se encontraba la mutación IDH⁷⁰.

Epidemiología y Biología Molecular en gliomas

Tabla 3. Resumen de tres estudios sobre biología molecular e histología y supervivencia de gliomas difusos

	IDH	ATRX	1p/19q		Supervivencia	Histología
			CIC/FUBP1	TERT		
Jiao et al.¹²⁸						
grupo 1	(+)	(+)			4,3 años	Astrocitoma
grupo 2	(+)		(+)		8,0 años	Oligodendroglioma
grupo 3	(-)	(-)			1,1 años	GBM
Brat et al.²⁵						
grupo 1	(+)		(-)		6,3 años	Astrocitoma
grupo 2	(+)		(+)		8,0 años	Oligodendroglioma
grupo 3	(-)		(-)		1,7 años	GBM
Eckel-Passow et al.⁷⁰						
grupo 1	(+)		(+)	(+?)		Oligoastrocitoma
grupo 2	(+)		(-)	(+)		
grupo 3	(+)		(-)	(-)		Astrocitoma
grupo 4	(-)		(-)	(-)	Menor	GBM
grupo 5	(-)		(-)	(+)	Menor	GBM

IDH: Isocitrato deshidrogenasa; ATRX: *Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X linked*; CIC: Homólogo de la *Drosophila Capicua*; FUBP1: *Far-upstream binding protein*; TERT: *Telomerase Reverse Transcriptase*; (+): presente; (-): ausente; ?: presencia en GBM primario y oligodendroglioma aún no es clara.

¹²⁸Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*, 3(7), 709-722 por Jiao, Y., Killela, P. J., Reitman, Z. J., Rasheed, A. B., Heaphy, C. M., de Wilde, R. F., . . . Yan, H. (2012).

²⁵Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*, 372(26), 2481-2498 por Brat, D. J., Cancer Genome Atlas Research, N., Verhaak, R. G., Aldape, K. D., Yung, W. K., Salama, S. R., . . . Zhang, J. (2015).

⁷⁰Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med*, 372(26), 2499-2508 por Eckel-Passow, J. E., Lachance, D. H., Molinaro, A. M., Walsh, . . . Jenkins, R. B. (2015).

Epidemiología y biología molecular en gliomas

De manera concomitante con los desarrollos descritos en la **Tabla 3**, en el año 2010 Verhaak et al.²⁷⁶ catalogaron una serie de anomalías genéticas en los GBM basándose en la información del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA). Para ello analizaron perfiles de expresión génica en 200 pacientes con GBM en los que lograron identificar 840 genes. Los GBM fueron clasificados en cuatro subtipos: **proneural**, **neural**, **clásico** y **mesenquimal** según las diferentes alteraciones genéticas que presentaban²⁷⁶:

- **Proneural:** En él se ubica la mutación de IDH 1 y TP53, con amplificación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y es dominado por la activación de la vía de PDGR. Este subgrupo se asocia a un mejor pronóstico en términos de supervivencia. Afecta a pacientes más jóvenes y se asocia a GBM secundarios.
- **Neural:** Se asemeja a una neurona madura y no tienen una vía dominante en su biología. Tienen marcadores neuronales como el *neurofilament light polypeptide* (NEFL), *gamma-aminobutyric acid A receptor alpha 1* (GABRA1), *synaptotagmin 1* (SYT1) y *solute carrier family 12 potassium/chloride transporter member 5* (SLC12A5).
- **Clásico:** Tiene preponderantemente la amplificación y activación del EGFR y ausencia de la mutación de p53 y de IDH1. Presenta alteraciones típicas de los GBM como ganancia del cromosoma 7, pérdida del cromosoma 10 y delección de *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A* (CDKN2A).
- **Mesenquimal:** Presentan la delección o mutación del gen de la NF1. Este subgrupo se asoció a un peor pronóstico evaluado en términos de supervivencia y presenta la sobreexpresión de marcadores de células mesenquimales, como *chitinase-3-like protein* (CHI3L1).

Sin embargo, estos subgrupos no son homogéneos y algunos tumores tienen subpoblaciones molecularmente distintas^{247,254,276}.

Epidemiología y biología molecular en gliomas

2.1.3 Actualización del 2016 de la clasificación de la OMS 2007

La OMS presentó en 2016 una nueva actualización de la clasificación de tumores del SNC propuesta en 2007 ¹⁵². En esta se integraron los parámetros moleculares además de los histológicos (constituyendo características tanto fenotípicas y genotípicas), de tal manera que todo glioma difuso (ya sea astrocítico u oligodendroglial) se agrupa basado no sólo en su patrón histológico, sino también en las mutaciones genéticas compartidas en IDH (IDH1 e IDH2). Las características genéticas de los astrocitomas son IDH-mutado y sin la codeleción 1p/19q; mientras que los oligodendrogliomas son IDH-mutados y con la codeleción 1p/19q. Estrictamente, el diagnóstico de los oligodendrogliomas y del OA requiere la demostración de dos condiciones: una mutación en IDH y la codeleción 1p/19q ¹⁵².

En la actual clasificación de la OMS se introdujo, además, la denominación NOS. Los diagnósticos previos de oligoastrocitoma y OAA están ahora designados como categorías NOS, ya que estos diagnósticos deben realizarse sólo en ausencia de pruebas moleculares diagnósticas o, en los casos excepcionales, de un genotipo doble de oligoastrocitoma ¹⁵². De igual manera, para los centros que no disponen de pruebas de diagnóstico molecular, se acepta la designación diagnóstica de NOS para estos tipos de tumores. Una designación NOS implica que no hay suficiente información para asignar un código más específico. En este contexto, NOS en la mayoría de los casos se refiere a tumores que no son analizados para el parámetro genético, pero en raras ocasiones también puede incluir tumores que han sido analizados pero no muestran las alteraciones genéticas específicas del diagnóstico. En otras palabras, NOS no define una entidad específica, sino que designa un grupo de lesiones que no pueden clasificarse en ninguno de los grupos definidos ¹⁵².

Por último, es necesario mencionar la metilación del promotor del gen MGMT reparador del ADN, marcador de gran valor pronóstico de la respuesta al tratamiento en GBM ¹⁰⁴. Si la región promotora del gen MGMT está metilada, el gen no se expresa y la célula es más sensible a la QT-RT porque el ADN dañado no se repara eficazmente. Se ha visto que el estado de metilación puede cambiar con el tiempo ²⁸³. La metilación del promotor del MGMT se asocia a una mayor supervivencia al margen del tratamiento escogido ^{104,105,156,191,193,287}.

A medida que nuestra comprensión de la heterogeneidad del tumor evoluciona, la medicina personalizada se convertirá en la práctica médica estándar en neuro-oncología. La medicina personalizada intenta combinar características genómicas y clínicas en los pacientes para diseñar mejores estrategias de tratamiento que exploten el conocimiento de los mecanismos biológicos de la enfermedad y la vulnerabilidad del tumor ¹⁵⁶. Este tipo de diseños moleculares permiten un abordaje más individualizado que permitirá mejorar los resultados, prevenir los efectos tóxicos innecesarios y conseguir reducciones importantes en el coste de los tratamientos de estos pacientes ¹⁶¹.

Una ventaja de los estudios moleculares en gliomas es el alto grado de coherencia entre los hallazgos reportados y el pronóstico. Esta coherencia permite que estos datos puedan utilizarse en la práctica clínica como indicadores pronósticos y en la definición de la evolución temporal del tumor. Es obvio, pues, que estos biomarcadores facilitarán en un futuro próximo evaluar el pronóstico y seleccionar opciones terapéuticas adaptadas a cada firma molecular del tumor en el contexto de la denominada "medicina personalizada" y "medicina de precisión" ⁸³.

2.2 Factores pronósticos en los gliomas

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por alteraciones celulares de alta complejidad. En oncología, los criterios pronósticos han valorado sobre todo la medida del tiempo hasta la progresión o la muerte, y a menudo son los criterios utilizados para definir la eficacia clínica. En esencia, el tratamiento oncológico como objetivo terapéutico principal busca prolongar la supervivencia o retrasar la recurrencia o progresión de la enfermedad ¹⁵⁶. En la oncología moderna, los biomarcadores se clasifican como pronósticos o predictivos. Los **biomarcadores pronósticos** (*prognostic biomarkers*) hacen referencia a la posibilidad de evaluar la extensión de la enfermedad (local o metastásica) o el grado de gravedad de esta y su probabilidad de curación. Estos marcadores pronósticos definen la probabilidad de lograr una respuesta terapéutica independientemente del tipo de tratamiento que se le ofrezca al paciente ¹⁵⁶. Así por ejemplo, un paciente con la codeleción 1p/19q y un glioma de bajo grado, tendrá siempre una mejor supervivencia que aquel que no presente la codeleción. A modo de contraste, los **biomarcadores predictivos** (*predictive biomarkers*) se caracterizan por identificar la probabilidad (alta o baja) de que un determinado paciente se pueda beneficiar de un tipo específico de tratamiento. Por ejemplo, aquel paciente que presenta la hipermetilación del

Factores pronósticos en gliomas

gen promotor de MGMT en GBM y gliomas anaplásicos responderá mejor a la QT con TMZ, en contraste con el que no tiene la hipermetilación de la MGMT.

Por lo tanto, los biomarcadores pronósticos se identifican principalmente por los efectos significativos sobre el control de tumor y los biomarcadores predictivos se utilizan para guiar la selección del tratamiento basado en los atributos específicos de la enfermedad del paciente.

2.2.1 El método Recursive Partitioning Analysis

En 1998, Scott et al.²³⁷ valoraron distintos factores pronósticos en un estudio mediante la herramienta estadística denominada *Recursive Partitioning Analysis* (RPA)²³⁷. Esta herramienta es, en esencia, un método estadístico de análisis multivariante que crea árboles de decisión (*decision trees*) e intenta clasificar a los pacientes de una determinada población basándose en diversas variables independientes que influyen en el pronóstico y establece como variable dependiente una de tipo dicotómico (ej: supervivencia o éxitus). Con este tipo de modelo se definieron seis grupos de pacientes dentro de los gliomas malignos. En las clases I y VI descritas inicialmente por Curran en 1993, se introducen otras variables además de la histología, tales como 1. la edad del paciente, 2. el estado cognitivo evaluado con el test *Mini Mental Status Examination* (MMSE), 3. la puntuación en la Escala de Karnofsky (KPS), 4. el tipo de RT recibida, 5. el tiempo de evolución de los síntomas, 6. el porcentaje de resección tumoral y 7. la función neurológica en el momento del diagnóstico⁵⁷. El estudio de Curran et al.⁵⁷, en 1993 se ratificó por el de Scott et al.²³⁷, que confirmó la correlación entre la clase y el pronóstico. La inclusión del paciente en una categoría mayor implica un peor pronóstico y una menor supervivencia. Así por ejemplo, en la clase I se incluyeron pacientes menores de 50 años, con un AA y un estado cognitivo normal evaluado a través del MMSE. Este grupo presentaba una mejor supervivencia que los pacientes pertenecientes a la clase VI —pacientes mayores de 50 años con puntuaciones en KPS inferiores a 70 y un estado cognitivo alterado—. La supervivencia media en los pacientes del grupo I fue de 58,6 meses y sólo de 4,6 meses en los del grupo VI²³⁷.

Desde el punto de vista pronóstico, la mayoría de modelos predictivos han demostrado que los factores relacionados con la **situación neurológica basal** del paciente —en el momento de su diagnóstico—, son los que tienen un mayor impacto en la supervivencia en los gliomas de alto grado²³⁸. En el año 2003, Mirimanoff y Stupp¹⁷⁷ analizaron las

clases III, IV y V obtenidas a partir de los modelos de RPA, e identificaron que la supervivencia media fue significativamente distinta en cada grupo (17, 15 y 10 meses respectivamente) ¹⁷⁷. En el mismo estudio la supervivencia a los dos años fue del 32% en el grupo III, del 19% en el grupo IV y de sólo el 11% en el grupo V ¹⁷⁷.

En el año 2011, Li et al. ¹⁴⁵ realizaron una revisión del modelo original de RPA para GBM, y propusieron un modelo reducido más fácil de utilizar porque involucra sólo cuatro factores pronósticos y da lugar a tres grupos de riesgo (las clases I y II pertenecían a AA) ¹⁴⁵. Los factores son la edad, la puntuación en la KPS, el porcentaje de resección tumoral y la función neurológica. Esta forma abreviada de RPA no considera la dosis de radiación por ejemplo. Las clases V y VI se fusionan en un solo grupo (V+VI) ya que presentaban la misma supervivencia, de manera que se mantienen las clases III, IV y V+VI, con tiempos de supervivencia media de 17,1, 11,2 y 7,5 meses, respectivamente ¹⁴⁵.

Los análisis estadísticos multivariantes en los GBM demuestran que la **edad** es una variable independiente de mal pronóstico, a mayor edad el pronóstico empeora ¹⁴⁵. La edad inferior a los 45 años en el momento del diagnóstico es un factor predictivo de supervivencia prolongada ^{46,59,187,238,243,262}.

2.3 Porcentaje de resección tumoral y pronóstico

El mayor porcentaje de resección tumoral ha demostrado en diversos análisis multivariantes ser un factor predictivo independiente de la supervivencia. Así, el estudio de Simpson et al. ²⁴⁴ en el año 1993 describe que la mediana de supervivencia de los pacientes con GBM a los que se realizó sólo una biopsia fue de 6,6 meses, de 10,4 meses a los que se practicó una resección parcial y de 11,3 meses a los que se practicó una resección macroscópicamente completa de la lesión ²⁴⁴. Los mismos autores identificaron también que los pacientes con GBM que presentaban lesiones frontales, una edad inferior a 40 años, una puntuación en la KPS mayor a 70 y una resección completa mostraban una mediana de supervivencia de 17 meses ²⁴⁴.

El porcentaje de resección tumoral es, pues, una variable robusta que determina la supervivencia del paciente con un GBM y diferentes estudios coinciden en que la resección macroscópicamente completa del tumor marca una diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante en su supervivencia ^{6,31,108,140,184}. Autores como Sanai

Factores pronósticos en gliomas

y Berger ²³² en el 2008, presentaron un metaanálisis de estudios publicados durante 15 años sobre el porcentaje de resección tumoral y el pronóstico, corroborando la relación entre el porcentaje de resección tumoral y la supervivencia. Además, el porcentaje de resección tumoral era un predictor independiente de la supervivencia en el análisis multivariable ajustado por la edad, el volumen tumoral inicial y el estado funcional basal del paciente ²³².

Sin embargo, Hart et al. ¹⁰² en el año 2011, en la actualización de su revisión realizada para la organización Cochrane en el año 2000 sobre los estudios en que se determinó si la biopsia o la resección eran la mejor opción en casos de gliomas de alto grado, encontraron sólo un estudio randomizado controlado –pero con una metodología inadecuada– por lo que concluyeron que no existía evidencia robusta que permita establecer cuál es la mejor opción de tratamiento en estos pacientes ¹⁰².

Brown et al. ³⁰, en un estudio en adultos con gliomas de alto, examinaron la relación entre los datos de QoL en tres ensayos clínicos multicéntricos y observaron que los pacientes a los que se logró realizar una resección macroscópicamente completa eran mucho menos propensos a tener un deterioro de la QoL ³⁰. En los pacientes que son portadores de gliomas de bajo grado, diferentes estudios han empezado a observar claros beneficios con resecciones más amplias del tumor. Algunos autores han descrito un mayor intervalo libre de enfermedad, el aumento en el tiempo de progresión a lesiones de alto grado y un aumento de la supervivencia, así como, la disminución de los errores en el diagnóstico histológico y un mejor control de la epilepsia ^{54,66,227,232,245}. Sin embargo, los estudios de QoL en este tipo de gliomas son todavía escasos para poder sacar conclusiones aplicables a la práctica clínica diaria.

3 Calidad de vida en los gliomas

Debido a que la expectativa de supervivencia en los pacientes con un GBM es corta, intentar garantizar una buena QoL después del tratamiento es fundamental para el bienestar del paciente y de las personas de su entorno familiar ³¹. Por ello, todos los tratamientos deben intentar aumentar la supervivencia, pero garantizando a su vez la mejor QoL posible. Este debe ser el objetivo prioritario para definir el tratamiento óptimo en estos pacientes ³¹. Este objetivo terapéutico en los gliomas de alto grado está refrendado por las diferentes guías terapéuticas escritas que coinciden en la recomendación de intentar el mayor porcentaje de resección tumoral posible del tumor para asegurar la mayor supervivencia, pero tratando de preservar la mayor capacidad funcional posible y la mejor QoL ¹⁸².

Este concepto abre una amplia ventana terapéutica que hace que el tema sea controvertido y, justifica en parte, la variabilidad en el tratamiento quirúrgico. Mientras que para algunos neurocirujanos determinados tumores son sólo candidatos a una biopsia, en los mismos casos otros plantean la resección amplia o macroscópicamente completa ²⁶⁴. Llevar a cabo estudios que permitan establecer una correlación entre el porcentaje de resección tumoral y la QoL de los pacientes con gliomas —y en especial los de alto grado— es esencial para establecer criterios sólidos y homogéneos de manejo quirúrgico orientados no sólo a aumentar la supervivencia, sino a intentar dar al paciente el mejor bienestar posible.

3.1 Calidad de Vida. Un concepto difícil de evaluar

El concepto “calidad de vida”, es un concepto multidimensional que, según la mayoría de autores incluye el estilo de vida, la vivienda, la satisfacción en la educación y en la vida laboral, así como la situación económica de cada persona ²⁸⁶. Se construye de acuerdo con un sistema de valores, estándares o perspectivas que varían de persona a persona, de grupo a grupo y de país a país. La calidad de vida representa la suma de percepciones subjetivas —y por lo tanto estrictamente personales— e involucra la sensación de bienestar experimentada por las personas ^{261,275}.

Según el grupo para el estudio de QoL para la salud de la OMS ²⁸⁶ la QoL se define como:

Calidad de vida y gliomas

“la percepción que un individuo tiene de su lugar en la vida, en su contexto cultural y en el sistema de valores en los que vive en relación con sus expectativas, sus normas y sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como la relación con su entorno”²⁸⁶.

En el área médica, el enfoque de calidad de vida se limita a la relacionada con la salud (*Health-Related Quality of Life, HRQoL*). Este término permite distinguirla de otros factores y está principalmente relacionado con la propia enfermedad o con los efectos adversos del tratamiento²⁷⁵. El concepto de calidad de vida relacionado con la salud (HRQoL) es multifactorial, subjetivo, condicionado por el entorno social y económico y difícil de definir. Para evitar confusiones, en este trabajo hemos optado como sinónimo de HRQoL el de QoL, de utilización más frecuente en la literatura sobre este tema.

La práctica médica tiene como principal objetivo preservar la salud y, por ende, la QoL a través de la prevención y el tratamiento de las enfermedades. La importancia de desarrollar instrumentos objetivos de aplicación general que permitan establecer “medidas” que permitan evaluar los resultados de determinados tratamientos es, pues, evidente. La valoración (estimación) de la QoL se convierte en un instrumento necesario para identificar el beneficio, la utilidad o la relación coste-beneficio de cualquier procedimiento terapéutico tanto en los pacientes en general y en patologías específicas, como en los pacientes con tumores malignos del SNC²³³. Los cuestionarios desarrollados para medir la QoL han demostrado ser válidos para obtener la información de los pacientes de una forma fiable y son suficientemente precisos para cuantificar la repercusión de los problemas de salud^{112,261,274}.

Los individuos, por muy parecidos que sean, responden a sus impulsos internos y externos de forma diferente; de esta forma, es esperable que dos personas con la misma enfermedad y la misma gravedad, e incluso con el mismo grado de afectación neurológica (hemiplejía, afasia, etc.), puedan valorar de forma completamente distinta su salud y su QoL. Sus expectativas personales, su red familiar y social, su grado de autoestima y la habilidad para competir con limitaciones y discapacidad son individuales y pueden afectar la QoL de forma dispar. Teniendo esto en consideración, se entiende que la QoL no debe evaluarse por el equipo de salud, ni puede extrapolarse de un paciente a otro^{181,275}.

Los métodos de evaluación tradicionales incluyen solo aspectos específicos de la QoL y consideran habitualmente dos factores fundamentales: la **capacidad motora** y la **dependencia** más o menos marcada del paciente para las actividades de la vida diaria (AVD). Sin embargo, estas escalas de forma aislada dejan de lado aspectos psicosociales de igual o mayor importancia que los déficits motores en la evolución clínica de un paciente^{33,112}.

En los estudios clínicos de tumores cerebrales se utilizan, en general, escalas de discapacidad relativamente simples, como la **KPS**. Esta escala, diseñada inicialmente para la evaluación del estado funcional de pacientes con cáncer, no es un instrumento suficientemente robusto para valorar la eficacia y la QoL de los tratamientos aplicados a los pacientes con tumores cerebrales malignos. Esta escala de 10 puntos aunque fue desarrollada inicialmente para pacientes con cáncer, por el hecho de ser genérica se ha aplicado a otras enfermedades crónicas. La KPS es un método fiable para predecir el estado funcional del paciente, es simple y de aplicación rápida. En varios estudios se ha demostrado su excelente reproducibilidad y validez. La ventaja de esta escala es que es genérica; su desventaja, que es unidimensional, es decir, sólo evalúa el estado funcional y no mide las otras dimensiones del constructo denominado QoL^{123,275}.

Otra escala frecuentemente utilizada en las evaluaciones y estudios clínicos de los pacientes con gliomas es la escala de **MMSE**, descrita inicialmente por Folstein et al.⁸². El objetivo inicial del MMSE era detectar las causas orgánicas de la alteración del estado mental (lesiones cerebrales de diferente etiología) frente a las alteraciones funcionales psiquiátricas, como la depresión^{82,263}. Actualmente, el MMSE se ha convertido en un instrumento que puede evaluar cuantitativamente y de forma rápida el estado cognitivo, y que además es fácil de aplicar por el personal no especializado, lo que ha llevado a una extensión de sus aplicaciones en la práctica clínica²⁶³. El MMSE investiga esencialmente cinco dominios cognitivos que son la orientación temporo-espacial, la memoria diferida, la atención y el cálculo, el lenguaje y la capacidad viso-constructiva de dibujo. Su puntuación total máxima es de 30 puntos⁸². La mayor parte de los estudios demostró una moderada a alta especificidad para la exclusión de demencia; sin embargo, su sensibilidad en pacientes neurológicos y psiquiátricos es menor (rango: 21-76%) debido, entre otras cosas, a su poca sensibilidad a las lesiones del hemisferio derecho, lo que condiciona un aumento de falsos negativos²⁶³.

Calidad de vida y gliomas

En la práctica, la principal utilidad del MMSE es la cuantificación del rendimiento cognitivo global, que permite el cribaje de las demencias. Se considera una demencia leve las puntuaciones en el MMSE entre 18-26 puntos, moderada entre los 11-17 puntos y grave cuando se obtiene una puntuación total inferior o igual a 10 puntos ^{19,263}. Escribano-Aparicio et al. ⁷⁶ en 1999, encontraron un punto de corte óptimo de 23/24 puntos con óptimos valores de sensibilidad (94%) y especificidad (91%) respecto al grupo control en una muestra compuesta de personas con diferentes grados de demencia, mientras que Blesa et al. ²³ obtuvieron un punto de corte óptimo de 24/25 puntos como indicador de demencia con valores de discriminación ligeramente inferiores (sensibilidad: 87%; especificidad: 89%) ⁷⁶.

Los investigadores han puesto de manifiesto la influencia de la educación y la edad, con sus correspondientes ajustes en los puntos de corte de MMSE para evitar el aumento de los falsos positivos. Algunos trabajos han demostrado que la especificidad del test decae considerablemente en personas con bajo nivel educativo —con menos de 8 a 9 años de escolarización—, ya que el número de falsos positivos es superior al 30%. Por otra parte, el MMSE presenta un efecto techo cuando la escolarización es alta ^{9,84,151,165,167,259}. Múltiples estudios en pacientes con tumores cerebrales han demostrado correlaciones entre mayor puntuaciones en el MMSE y un mayor tiempo libre de progresión, así como una mayor supervivencia ^{29,34}.

A pesar de las buenas condiciones mostradas por el MMSE en evaluaciones poblacionales, este mide de forma parcial sólo algunos elementos cognitivos ¹⁵¹ y es insuficiente para identificar otras dificultades de los pacientes portadores con tumores cerebrales ¹⁷³.

3.2 El Sickness Impact Profile

El *Sickness Impact Profile* (SIP) es un instrumento genérico muy utilizado para evaluar la QoL. Esta herramienta, en su versión inicial, fue diseñada por Gilson et al.⁹⁰, en 1975 como un instrumento genérico que permitía evaluar los cambios que una determinada enfermedad provoca en un paciente y su entorno familiar y social¹⁸. El SIP ha demostrado ser un instrumento robusto que permite evaluar la percepción del propio paciente sobre su enfermedad a través de la propia observación y la autoevaluación de las AVD, así como de los sentimientos y actitudes del paciente. Esta escala no está basada en la mera observación clínica médica del enfermo, sino que incorpora muchos aspectos subjetivos que evalúa el propio paciente⁴⁰. El SIP es una escala que valora el grado de afectación en doce categorías o dominios de la vida personal (sueño y descanso, actividad emocional, cuidado y movimiento corporal, tareas domésticas, movilidad, relaciones sociales, desplazamientos, actividad intelectual, comunicación, trabajo, ocio y pasatiempos, y nutrición). A su vez, algunas de ellas se agrupan y calculan para suministrar dos dimensiones: la **Dimensión Física** y la **Dimensión Psicosocial**. Sin embargo, las puntuaciones en otros dominios no pertenecen a ninguna dimensión concreta y se utilizan sólo para obtener la **Puntuación Total**^{18,90}.

En su forma completa, esta escala se compone de 136 ítems que describen el impacto causado por las enfermedades en las 12 categorías mencionadas. Cada ítem tiene un valor relativo distinto, que representa su mayor o menor peso estadístico en cada categoría. El paciente señala solamente los ítems que él considera que identifican alguna situación que le afecta y contesta al ítem con un "sí". La puntuación de cada categoría es una ponderación, expresada en porcentaje y se obtiene sumando los valores de los ítems positivos marcados por el paciente, divididos por la máxima puntuación de disfunción posible en cada categoría y este valor se multiplica por 100^{18,90}.

El paciente obtiene una puntuación en cada categoría (Dimensión Física, Dimensión Psicosocial) y una Puntuación Total en el SIP. La Dimensión Física analiza tres áreas de actividad: cuidado/movimiento corporal, desplazamiento y movilidad. La Dimensión Psicosocial evalúa la situación del paciente en cuatro grandes categorías: comunicación, actividad emocional, actividad intelectual y relaciones sociales. Existen, además, cinco categorías independientes: sueño y descanso, nutrición, trabajo, actividades domésticas,

Calidad de vida y gliomas

y ocio y pasatiempos. Los márgenes de la puntuación de cada categoría y de las Dimensiones puede variar entre 0 (no disfunción) y 100 (máxima disfunción)^{18,90}. Se considera que el impacto de la enfermedad en la QoL del enfermo es leve (cuando se obtienen puntuaciones entre el 0-20%) moderado (21-40%) o grave (>40%)¹⁷².

Los creadores del SIP querían desarrollar un instrumento que describiera fenómenos clínicos, dando énfasis a la cobertura completa del impacto de la salud en el comportamiento. Los enunciados se obtuvieron de pacientes, profesionales de la salud, cuidadores de pacientes y de individuos aparentemente sanos. Luego, los creadores seleccionaron, y a veces re-escribieron, los enunciados. Inicialmente se incluyeron 1250 ítems que describían los posibles impactos individuales. Los ítems que se referían al mismo tipo de actividad fueron agrupados en categorías, hasta que, mediante una selección sistemática, se obtuvo el instrumento final⁶⁰.

Se ha criticado el gran número de ítems que tiene el instrumento, y aunque es muy apreciado en el uso clínico, su extensión es una barrera para su uso con fines de investigación. Por este motivo se desarrolló una versión abreviada del SIP⁶⁰. En la versión abreviada se eliminaron determinados ítems con patrón de respuesta sesgada por dos motivos:

- 1) Los ítems describían estados de enfermedad muy severos, postrados en cama (ej: "permanezco acostado la mayor parte del tiempo", "no como alimentos, la alimentación es a través de sondas o fluidos intravenosos"), o en condiciones en que las posibilidades de comunicación estaban limitadas (ej: "me comunico principalmente por gestos, moviendo la cabeza, señalando, lenguaje por señas", o "me siento medio dormido"). En los estudios que utilizan el SIP, es muy probable que las personas con estados de enfermedad muy graves no participen porque no son capaces de hacerlo. Así, la eliminación de estos ítems no afectaría la aplicabilidad de la versión abreviada⁶⁰.
- 2) Algunos de estos ítems describían comportamientos que no son considerados socialmente aceptables (ej: "rechazo el contacto con miembros de mi familia", "me aíso lo más que puedo del resto de mi familia"). Los participantes son reticentes en admitir que ítems como estos describan su comportamiento, de manera que sólo algunos pacientes lo responderían de forma sincera. Se ha discutido que la pérdida de estos ítems no afectaría la información que brinda la versión corta

comparada con la versión completa del SIP ⁶⁰. Los resultados de análisis de regresión indicaron que la puntuación del SIP original puede predecirse con exactitud a partir de la información obtenida con la forma abreviada ⁶⁰.

Cuando se compara con otras escalas de QoL genéricas, el SIP ha demostrado ser uno de los instrumentos más utilizados, tanto en el continente americano como europeo y tanto en su versión inglesa como en la española. No solamente es útil en patologías relacionadas con el SNC, sino también en pacientes con otras patologías. Como se mencionó, la forma original de 136 preguntas se ha adaptado a versiones más cortas y para diferentes enfermedades como por ejemplo: renales, traumáticas, reumatológicas, y vasculares cerebrales entre otras ^{60,148,164,172,220,235,248,270}.

El SIP ha demostrado en los trabajos de adaptación al español unas características psicométricas muy satisfactorias ¹³ y su uso es gratuito cuando se utiliza en estudios no comerciales, previa solicitud de uso a la Universidad John Hopkins. Esta escala fue el instrumento seleccionado en nuestro estudio para estimar la QoL general del paciente con un tumor de estirpe glial.

3.3 EORTC QLQ-C30 y QLQ-BN20

Después de una revisión exhaustiva de la literatura se seleccionó además un test de QoL complementario y específico para la evaluación de pacientes con enfermedades oncológicas que dispusiera de apartados específicos para evaluar a pacientes con tumores del SNC. Uno de los más citados es el diseñado por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). El instrumento es *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Core QOL Questionnaire* (EORTC QLQ-C30)^{2,21,22}. Este instrumento es una escala multidimensional y puede ser complementada con anexos específicos según la región anatómica afectada (mama, pulmón, cabeza y cuello, entre otros). Esta escala está traducida y validada a 81 idiomas (<http://www.EORTC.be/>) y está validada para ser administrada en España y Costa Rica. Otra de las ventajas es que su uso es gratuito cuando se utiliza en estudios no comerciales, previa solicitud y autorización. Esta escala evalúa cinco dominios de la dimensión QoL:

- Valoración de **cinco escalas funcionales**: física, rol (actividades cotidianas y trabajo), cognición, emocional y social.
- Valoración de una **Escala General** de Calidad de Vida (EGCV)
- Escala de tres **Síntomas Comunes**: fatiga, dolor, náusea/vómitos.
- Otros **Síntomas Adicionales**: disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento y diarrea.
- **Impacto Financiero** de la enfermedad en el entorno familiar del paciente.

Cada ítem se valora a partir de una escala tipo Likert de cuatro categorías ("nada", "un poco", "bastante" y "mucho"). El valor de coeficiente de Cronbach para la variabilidad entre observadores es alto para esta escala así como, el coeficiente test-retest^{2,12}. En esta escala existe además el *Brain Cancer Module* (QLQ-BN20), un suplemento compuesto de 20 ítems para la valoración de la QoL en pacientes neuro-oncológicos que complementa a la escala general.

El QLQ-BN20 (ver **Apéndice 1**) contiene cuatro escalas de varios ítems (incertidumbre respecto al futuro, trastorno visual, disfunción motora y déficit de comunicación) y siete

elementos individuales de preguntas sobre síntomas propios de la enfermedad (cefalea y convulsiones), somnolencia, síntomas por toxicidad del tratamiento como pérdida del cabello y prurito, debilidad en las piernas y las dificultades con el control miccional. Cuatro ítems del QLQ-BN20 tratan aspectos relacionados con la "angustia emocional" que se analizan también en el propio EORTC QLQ-C30 con los elementos que evalúan el "funcionamiento emocional" ^{21,196}.

Los ítems que se valoran en el EORTC QLQ-C30 y su suplemento el QLQ-BN20 se transforman a una escala lineal de 0 a 100. Para su interpretación, las puntuaciones en las Escalas Funcionales y la EGCV se identifican como positivas y, por lo tanto, a mayor puntuación "mayor calidad de vida". Sin embargo, en los síntomas comunes, adicionales, impacto financiero y el suplemento BN-20, una puntuación mayor tiene una connotación negativa ^{2,78}. Cuando se aplican estas escalas para identificar el efecto de un tratamiento, las diferencias superiores o iguales a 10 puntos son consideradas como diferencia clínicamente importante (DCI) ^{166,219}; los cambios superiores o iguales a 20 puntos se consideran de gran impacto en la QoL (GI) del paciente ^{2,78}.

4 Hipótesis del estudio

El objetivo fundamental de nuestro trabajo es verificar o refutar la hipótesis de que en los pacientes con gliomas de cualquier grado de malignidad (I, II, III o IV de la clasificación de tumores del SNC de la OMS de 2007) existe una relación positiva entre el porcentaje de resección tumoral, la supervivencia y la QoL evaluada mediante escalas específicas.

5 Objetivos del estudio

El objetivo primario de este estudio fue determinar si existía o no una correlación entre el porcentaje de resección tumoral, la supervivencia y la QoL de los pacientes intervenidos de un glioma de cualquier grado según la clasificación de tumores del SNC de la OMS-2007 (I-IV).

Los **objetivos secundarios** fueron:

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes con gliomas en nuestra institución, así como las principales manifestaciones clínicas de debut en estos pacientes.
- Describir los resultados en escalas validadas, como la Escala Karnofsky (KPS), en el test de *Mini Mental Status Examination* (MMSE) y la calidad de vida de los pacientes en el debut diagnóstico del tumor cerebral.
- Describir en pruebas de neuroimagen —Tomografía Computada y Resonancia Magnética Nuclear— la localización, lateralidad y volumen. Correlacionar estas variables radiológicas con la KPS, el MMSE, la QoL preoperatoria y el tiempo de supervivencia.
- Identificar el cambio (Delta) en la calidad de vida en los pacientes a los 2 meses (\pm 2 semanas) de la intervención quirúrgica y la supervivencia de acuerdo al porcentaje de resección tumoral y el volumen tumoral residual.
- Identificar factores pronósticos independientes de supervivencia en los pacientes operados de gliomas y definir la relación entre las categorías de los test de calidad de vida y la supervivencia.
- Identificar las limitaciones en la práctica clínica diaria en la aplicación sistemática de los instrumentos de evaluación de la QoL en los pacientes con gliomas del SNC.

6 Pacientes y métodos

Este es un estudio prospectivo, observacional, llevado a cabo en el **Hospital México de Costa Rica** después de ser aprobado por el Comité de Ética de esta institución. En él se incluyeron una cohorte de pacientes que ingresaron en el servicio de Neurocirugía del Hospital México entre Septiembre de 2009 y abril del 2015 (68 meses) que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión:

6.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con gliomas tratados quirúrgicamente y confirmados por el estudio neuropatológico y con cualquier grado (I- IV) de la clasificación de tumores del SNC de la OMS de 2007.
2. Edad comprendida entre los 15 y 80 años.
3. Pacientes o cuidadores que permitieran recopilar las pruebas de calidad de vida antes de la cirugía y al menos una vez después de la cirugía dentro del período de estudio.
4. Aceptación del consentimiento informado del paciente, de sus familiares o del representante legal para participar en el estudio.
5. Tener un examen de neuroimagen —TC o RM— con contraste preoperatorio y al menos uno postoperatorio que permitiera la valoración del porcentaje de resección tumoral y el cálculo de volumen tumoral residual post-cirugía.

6.2 Criterios de exclusión

1. Posibilidad elevada de que el paciente no acudiera a los controles preestablecidos.
2. Pacientes con otras enfermedades concomitantes graves y de mal pronóstico a corto plazo.
3. Rechazo al consentimiento informado para participar en el estudio por parte del paciente, de sus familiares o de su representante legal en el caso de pacientes incapacitados.

7 Metodología del estudio

De forma prospectiva se recogieron los datos demográficos, epidemiológicos y clínicos preestablecidos de aquellos pacientes con gliomas que ingresaron en el servicio de neurocirugía con los criterios anteriormente citados. A todos ellos se les administraron los cuestionarios de capacidad funcional, el test MMSE y el KPS. Los pacientes completaban los test de QoL (**Anexo 1 y 2**) por ellos mismos, cuando la puntuación en el MMSE fue superior o igual a 24 para individuos que hubieran completado el periodo de educación primaria completa (seis años de escolarización, habitualmente hasta los 12 años) o de un MMSE de 18 para los pacientes sin educación primaria. En los casos en que la puntuación en el MMSE fue inferior a la indicada, los cuestionarios fueron rellenados por un familiar cercano o un cuidador. Siempre, y sin excepción, los tests de control se realizaron por la misma persona que realizó el basal, manteniendo así una fuente única de información para evitar sesgos sistemáticos. En los casos que no pudo ser así, se excluyó al paciente del estudio debido a los sesgos inevitables que las dos fuentes de información introducirían en el estudio.

En todos los pacientes se valoró la situación clínica basal y la supervivencia calculada en meses. Además, en todos los casos se valoró la evolución temporal en los tests de QoL correlacionándolos con el porcentaje de resección tumoral realizada y el volumen tumoral residual. Los instrumentos para valorar la QoL fueron el SIP y el test EORTC QLQ-C30. En el cuestionario del SIP se seleccionaron las categorías Puntuación Total, Dimensión Física y Movilidad, Dimensión Psicosocial y Actividad Intelectual, y Sueño y Descanso. A su vez, en el cuestionario del EORTC QLQ-C30 se seleccionaron las categorías EGCV, las escalas Funcionales, Fatiga e Insomnio. Se valoraron las características de las imágenes neuroradiológicas de cada paciente y se correlacionaron con los indicadores de QoL y la supervivencia.

7.1 Variables clínicas, de neuroimagen y anatomopatológicas

En todos los pacientes se recopilaron las siguientes variables clínicas: edad, sexo, presencia o no de cefalea, déficits motores, déficits visuales y antecedente de crisis comiciales. Se recogió, además, el diagnóstico histológico del tumor de acuerdo con la clasificación de tumores del SNC de la OMS de 2007. En las imágenes de RM o TC preoperatorias —con administración de contraste—, se verificó la localización anatómica de la lesión que se catalogó de la siguiente forma: 1) localización lobar (frontal, parietal, temporal, occipital, ínsula), 2) lesiones centro-mediales (ganglios basales y diencefalo), 3) tronco cerebral o cerebelo. Cuando la extensión del tumor abarcaba más de un lóbulo, se escogió siempre el lóbulo más afectado. También se definió la lateralidad de las lesiones: derechas, izquierdas, mediales y multicéntricas —estas dos últimas agrupadas en un solo grupo para el análisis. Por último, se realizó una medición del volumen de las lesiones en centímetros cúbicos (cc).

El **volumen lesional** se calculó a partir de las imágenes en formato digital DICOM mediante el programa Osirix 3.3 (Osirix Imaging Software, Geneva, Suiza) sobre plataforma MacIntosh. En Osirix se utilizó la herramienta específica de medición de volumen *Region of Interest* (ROI). Para ello se utilizó en la RMN la secuencia potenciada en T1 con contraste, o TC con contraste para delimitar la extensión del tumor. En los gliomas de bajo grado se utilizó tanto T1 sin contraste y T2 o el TC con y sin contraste para estimar el volumen de la lesión. Cuando la información de la imagen se conservaba en formato analógico, el volumen se calculó a través del método conocido por $(ABC)/2$ ^{88,113,124,136,157,162,253,295}. Con este método se calcula el volumen a partir de la multiplicación de los tres máximos diámetros en centímetros de la lesión en los cortes coronal, sagital y axial, y luego se divide el producto entre dos. El volumen fue estimado siempre en cc. La medición del volumen fue realizada por tres neurocirujanos que cooperaron con esta tarea y cuando la imagen se prestaba a duda sobre los límites de la lesión se estableció el consenso de los observadores. En la **Figura 3** se muestra un ejemplo detallado del método de cálculo utilizado en nuestro trabajo.

Metodología

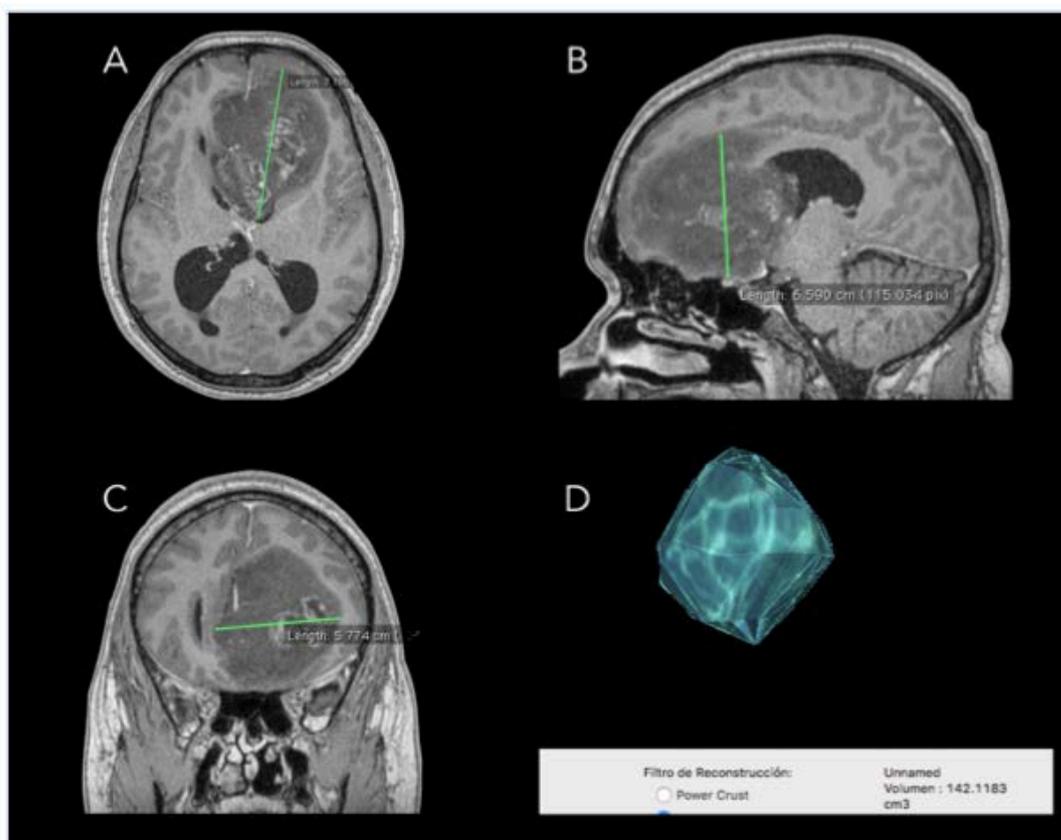


Figura 3. Imagen de RM en una secuencia de T1 con gadolinio correspondiente a un paciente de sexo masculino ingresado en el año 2014, con biopsia postoperatoria de un GBM. En las imágenes se evidencia una lesión heterogénea, localizada en el lóbulo frontal izquierdo en relación con su cara medial y que en profundidad desplaza el asta anterior del ventrículo lateral izquierdo, así como la línea media. La lesión presenta captación heterogénea del medio de contraste y zonas sugestivas de necrosis en sus áreas centrales. El diagnóstico de presunción fue el de un glioma de alto grado.

A: Medición de la lesión antero-posterior en un corte axial en T1 (7,8 cm).

B: Medición del diámetro cráneo-caudal en un corte sagital (6,6 cm).

C: Medición del diámetro máximo lateral en un corte coronal T1 (5,8 cm). Al utilizar el método $(ABC)/2$ se obtuvo un volumen de 148,1 cc.

D: Medición del volumen lesional utilizando el método digital ROI volumen del programa OsiriX 3.3 que resultó ser 142,1cc.

El Hospital México cuenta en la sala de operaciones del servicio de Neurocirugía con microscopio quirúrgico, aspirador ultrasónico, sistema de neuronavegación y sonda de ultrasonido intraoperatoria. Estos equipos fueron usados en la cirugía de acuerdo al criterio neuroquirúrgico del cirujano y de su equipo asistencial.

En la exploración de neuroimagen practicada dentro de las 48 horas post operatorias, se evaluó el volumen tumoral residual, mediante la misma fórmula matemática o por el cálculo digital. De igual manera, el porcentaje de resección tumoral, se calculó en porcentaje, comparando las medidas del estudio preoperatorio con el postoperatorio. Según estas, se clasificó el porcentaje de resección tumoral en tres categorías: 1)

biopsia (resección de <10%), 2) **resección parcial** (10-89%) y 3) **resección subtotal/completa** (>90%). El volumen tumoral residual se expresó siempre en cc.

En la **Figura 4** se muestran las imágenes de un paciente con sus estudios pre y postoperatorios, donde se explica la metodología seguida para el cálculo del porcentaje de resección tumoral.

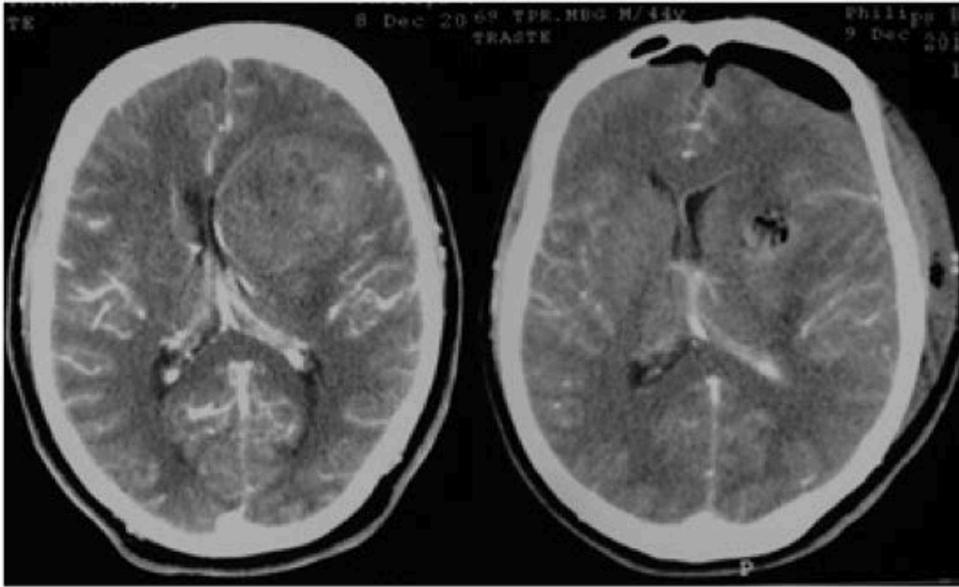


Figura 4. En esta figura se muestran las imágenes de TC de un paciente varón de 45 años de edad, operado de un GBM cerebral. En la imagen de la izquierda, se observa un tumor frontal izquierdo, profundo, heterogéneo, que capta parcialmente el medio de contraste y que infiltra en profundidad la cabeza del núcleo caudado ipsilateral. El volumen tumoral calculado fue de 46,5 cc. En la tomografía post operatoria (derecha), se identifican restos de aire en la parte más anterior frontal y en el lecho quirúrgico tumoral, donde no se identifica tumor residual y no se observa captación de contraste. La resección fue catalogada de subtotal/completa (>90%).

7.2 Valoración cognitiva y de la calidad de vida

En el momento de su ingreso, todos los pacientes fueron evaluados mediante el test de MMSE con el objetivo de establecer su capacidad para completar los tests de QoL definidos para el estudio e identificar la condición cognitiva del paciente. Para identificar la condición clínica general del paciente se administró la KPS. En los pacientes en que la puntuación en el MMSE fue superior o igual a 24 para pacientes con educación primaria o superior o igual a 18 para pacientes sin educación primaria, se procedió a pasar los tests de QoL completados por el mismo paciente o por su cuidador cuando la puntuaciones en el MMSE fueron inferiores a las pre-establecidas ⁸⁵. Los test utilizados fueron los siguientes:

1. Cuestionario de calidad de vida **SIP**. Se evaluó su versión completa. Para fines de la evaluación de la escala se agruparon en: 1. Puntuación Total, 2. Dimensión Física, 3. Dimensión Psicosocial, y 4. Otras categorías del SIP.
2. Escala **EORTC QLQ-C30**. Para la evaluación de la escala EORTC QLQ-C30 se agruparon los resultados obtenidos en 1. Escala General de Calidad de Vida y Funcionalidad, y 2. Fatiga e Insomnio.

Las mismas escalas se repitieron a las 8 semanas (\pm 2 semanas) de la cirugía. Se compararon las medias entre los test basales y los controles para identificar las diferencias, para el cuestionario del EORTC QLQ-C30 además de los cambios estadísticamente significativos se consideraron las diferencias superiores o iguales a 10 puntos como DCI ^{166,219} o GI ^{2,78} y para el SIP se consideraron solamente los cambios estadísticamente significativos. Los cuestionarios fueron entregados a los pacientes por un estudiante de medicina y completados por el propio paciente o cuidador, con instrucciones detalladas y específicas de que el paciente debía tener en cuenta sólo su situación personal en la última semana antes de la evaluación.

Con respecto a los puntos de corte para los análisis de regresión logística, en el cuestionario del SIP, estudios previos mostraron medias que oscilan entre 14 y 37 puntos; los estudios que presentaron las medias mayores corresponden a patologías del SNC de tipo isquémico principalmente ^{17,27,110,111,172,180,219,236,239,269}. En relación con el EORTC QLQ-C30, igualmente los estudios que se analizaron evidenciaban que puntuaciones menores

Resultados – Datos clínicos y demográficos

de 75 en EGCV y Funciones y mayores de 35 para el resto de ítems representaron afectaciones importantes en el paciente ^{50,51,129,158}. La tendencia que se observó en nuestro estudio mostraba que sobre los 35 puntos o bajo 75 correspondía a un grado de afectación más importante para el paciente. En ningún estudio hubo análisis de regresión logística con estos cuestionarios ^{17,172} (**Tabla 17, 18 y 20**).

7.3 Análisis estadístico

Para todas las variables se realizaron análisis estadísticos descriptivos, paramétricos o no paramétricos, dependiendo de la distribución normal o no-normal de las variables estudiadas. Los análisis descriptivos incluyeron las frecuencias absolutas, los porcentajes, las medias y la desviación estándar para las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal y la mediana, mínimo-máximo y el rango intercuartil en las variables con distribución no normal. La comparación de datos cuantitativos se realizó mediante la prueba Wilcoxon en caso de distribución no normal o bien la prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) en caso de la distribución normal de los datos. Se utilizó la prueba de Bonferroni para las comparaciones múltiples *post-hoc* de los grupos comparados. La prueba Chi cuadrado, o prueba exacta de Fisher, se utilizó en los casos necesarios para la comparación de datos categóricos.

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar potenciales variables predictoras de cada uno de los ítems de los cuestionarios de QoL (cada ítem de QoL fue categorizado como una variable dicotómica según un puntaje menor o mayor de 35 puntos, exceptuando los ítems de Funciones y EGCV del EORTC QLQ-C30 en los cuales se tomó un umbral de 75 puntos). Para determinar la asociación entre el porcentaje de resección tumoral o el volumen tumoral residual postquirúrgico y algunas de las variables cuantitativas preestablecidas, se realizó un análisis de regresión lineal.

La supervivencia se determinó mediante el método de Kaplan-Meier considerando el tiempo de seguimiento desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de muerte determinada a partir de la base de datos del Registro Civil de Costa Rica. Los datos fueron censurados al 1 de mayo de 2015. Para determinar la diferencia en las curvas de supervivencia se utilizó la prueba de *Log rank* una vez comprobado el supuesto de proporcionalidad de tasas. El análisis de regresión de Cox fue utilizado para calcular el *hazard ratio* crudo ajustado para cada análisis de supervivencia. También se empleó el análisis de regresión

Resultados – Datos clínicos y demográficos

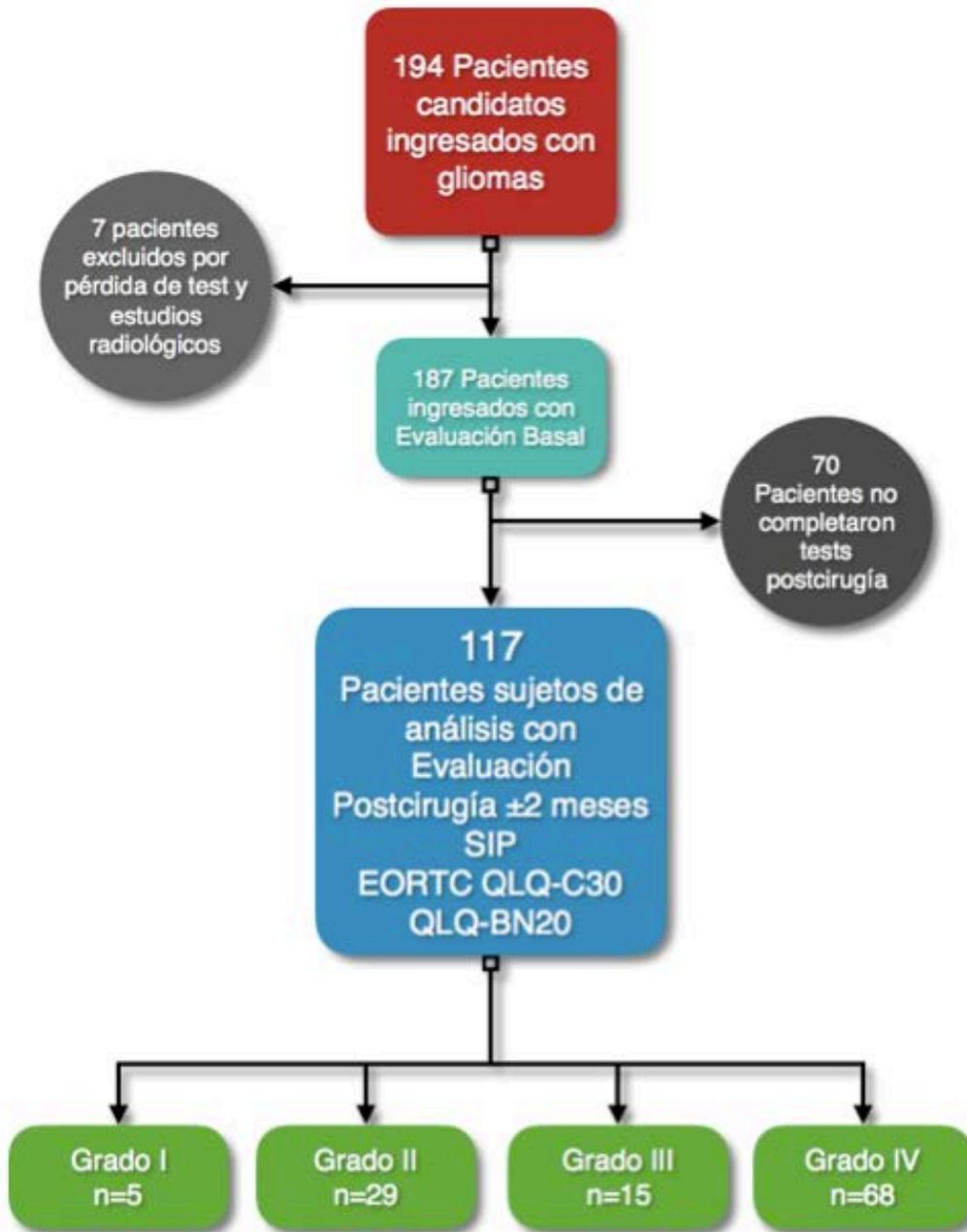
multivariante de Cox para ajustar la influencia independiente de cada variable pronóstica de mortalidad que se asoció con una $p \leq 0,10$ en el análisis univariante. La significación estadística se consideró cuando $p \leq 0,05$. Para todos los cálculos estadísticos se empleó el paquete estadístico SPSS v.10.1 (Chicago, Illinois, USA) para macOS 10.

8 Resultados

8.1 Cohorte de estudio

Durante el período del estudio, que va desde septiembre del 2009 a abril del 2015 (68 meses), ingresaron en el Servicio de Neurocirugía del Hospital México un total de **256** pacientes con tumores cerebrales intra-axiales a quienes se les administraron pruebas basales de MMSE, KPS, SIP, EORTC QLQ-C30 y QLQ-BN20. De ellos, 194 pacientes presentaron diagnóstico histológico postquirúrgico de glioma, mientras que 62 pacientes fueron diagnosticados por otras lesiones intracraneales, tales como metástasis (18 casos), meningiomas (19 casos) y otros diagnósticos anatomopatológicos (25 casos). De los 194 casos con diagnóstico de gliomas, 187 completaron los test basales correctamente y **117** pacientes (62,6% de los 187 pacientes con test basal) completaron los test de QoL antes y después de la cirugía. Este último grupo constituyó la muestra de este estudio para el cálculo del impacto de la resección tumoral en QoL. Los pacientes quedaron distribuidos de la siguiente forma: 5 pacientes con un glioma grado I, 29 con grado II, 15 con grado III y 68 con grado IV. En total, 34 pacientes tenían un glioma de bajo grado y 83 de alto grado. El resumen de los pacientes incluidos y excluidos del estudio se presenta en el algoritmo de la **Figura 5**.

Figura 5. Diagrama de flujo tipo CONSORT con los criterios de selección, exclusión, y pérdidas de los pacientes evaluados



8.2 Pacientes excluidos

Los pacientes que no realizaron el test postquirúrgico (70 casos) fueron excluidos por deterioro neurológico o muerte en 36 casos y en 16 pacientes por la ausencia de tests post quirúrgicos o por la falta de asistencia a los controles médicos. Los 18 pacientes restantes se descartaron por el seguimiento inadecuado por parte del equipo investigador.

Además, durante el periodo del estudio no se incluyeron a cincuenta y cuatro pacientes a pesar de tener una lesión tumoral de estirpe glial, pues no cumplían con todos los criterios de inclusión. De estos, los más frecuentes fueron los tests de MMSE por debajo del umbral preestablecido (17 pacientes, 31,5%) o por negarse a participar en el estudio (11 pacientes, 20,3%) y 26 casos (48%) fueron excluidos por no contar con el personal para realizar los test en el momento del ingreso del paciente, por una mala administración de las pruebas o por la ausencia de las imágenes radiológicas. En relación a este último elemento, hay que destacar que, en el Hospital México, el Servicio de Radiología no siempre guarda los estudios radiológicos y lamentablemente algunos de estos se extraviaron. Como incidencia adicional, en el mes de junio del año 2014, el Servicio de Neurocirugía debió trasladarse a otro hospital por reformas en el área quirúrgica; en ese periodo (junio a noviembre 2014) el seguimiento de los pacientes fue inadecuado para los propósitos de este estudio.

Por otro lado, durante el tiempo del estudio hubo pacientes que ingresaron de forma urgente y se operaron sin antes poder realizar los tests. Adicionalmente, los asistentes encargados de la administración de las pruebas basales y postcirugía del estudio rotaron periódicamente debido a la organización de los periodos académicos de la universidad; por esto, en las transiciones entre equipos de asistentes, algunos datos se extraviaron u omitieron. En pocos casos, los formularios de evaluación basal fueron deficientes o incompletos, por lo cual se tuvieron que excluir.

Resultados – Datos clínicos y demográficos

Tabla 4. Estadística descriptiva de los pacientes

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Total
Edad	18,2 ± 4,3 [rango: 15-25]	40,7 ± 13,4 [rango:16-68]	43,1 ± 13,9 [rango:16-68]	54,6 ± 12,6 [rango:19-80]	49,4 ± 15,1 [mediana: 51]
Sexo (Hombre)	2 (1,7%)	23 (20,2%)	13 (11,4%)	76 (66,7%)	114 (58,8%)
Sexo (Mujeres)	3 (3,8%)	16 (20%)	10 (12,5%)	51 (63,7%)	80 (41,2%)
Cefaleas	4 (2,9%)	26 (19,1%)	15 (11%)	91 (66,9%)	136 (70,1%)
Crisis comiciales	0 (0%)	27 (40,3%)	10 (14,9)	30 (44,8%)	67 (34,5%)
Déficit motor	1 (1,1%)	11 (12,5%)	5 (5,7%)	71 (80,7%)	88 (45,4%)
Alteraciones visuales	2 (4,1%)	8 (16,3%)	4 (8,2%)	35 (71,4%)	49 (25,3%)

8.3 Variables demográficas

En la **Tabla 4** se resumen los resultados demográficos y los síntomas de debut de los 194 pacientes que forman la primera parte de este estudio.

De los 194 casos, 114 (58,8%) fueron hombres y 80 (41,2%) mujeres, con una relación hombre/mujer de 1,4 a 1. La media de edad fue de $49,4 \pm 15,1$ años (mín: 15; máx: 80 años). La media de edad fue similar para ambos sexos: $50 \pm 13,8$ años para los hombres y $47 \pm 16,7$ años para las mujeres. La media de edad (**Tabla 4**), de acuerdo con la histología tumoral, fue de $18,2 \pm 4,3$ para el grado I, de $40,7 \pm 13,4$ para el grado II y de $43,1 \pm 13,9$ y $54,6 \pm 12,6$ para los grados III y IV, respectivamente. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre las edades de cada categoría de grado histológico (ANOVA $F=23,9$; $p<0,001$), de tal manera que con la edad aumenta la posibilidad de una lesión de mayor grado histológico.

8.4 Diagnóstico anatomopatológico

El diagnóstico anatomopatológico objetivó cinco casos de glioma grado I (2,6%), 39 casos de gliomas grado II (20,1%), 23 casos grado III (11,9%) y 127 pacientes (65,3%) con gliomas grado IV. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de lesión y el sexo (Chi cuadrado=0,84; $p=0,84$).

8.5 Lateralidad y localización de las lesiones

En la **Tabla 5** se resume la lateralidad de las lesiones estudiadas y en la **Tabla 6**, la distribución de las lesiones según su grado histológico por localización. En resumen, en 84 pacientes (43,3%) el tumor se localizó en el hemisferio derecho, en 98 pacientes (50,5%) en el hemisferio izquierdo y en 12 pacientes (6,2%) la afectación fue de lesiones de línea media que comprometían estructuras como cuerpo calloso e hipotálamo (algunos de ellos con extensión hacia ambos hemisferios cerebrales). En dos pacientes con lesiones de alto grado (1%) se evidenciaron lesiones multicéntricas en los dos hemisferios. En los pacientes con lesiones grado II, más de dos tercios (69,2%, 27 casos) presentaron lesiones en el hemisferio izquierdo.

Resultados – Datos clínicos y demográficos

Tabla 5. Distribución de la lateralidad de la lesión con respecto al Grado Tumoral

Lateralidad	Bajo Grado n=44	Alto Grado n=150	Todos los Grados n=194
Lat. Derecha	15 (34,1%)	69 (46,0%)	84 (43,3%)
Lat. Izquierda	28 (63,6%)	70 (46,7%)	98 (50,5%)
Otros	1 (2,3%)	11 (7,3%)	12 (6,2%)

Lat: lateralidad; Otros: Lateralidad central y multicéntrica.

(x%): Porcentaje que representa lateralidad dentro del grado de la lesión.

En nuestra serie se demostró una preferencia de los tumores gliales por los lóbulos frontales (37,6%) con excepción de los pacientes con lesiones grado I. Para los pacientes con lesiones de alto grado, el lóbulo temporal fue el segundo lóbulo afectado en frecuencia, mientras que para los pacientes con lesiones grado II la localización insular fue la más frecuente (23,1% de los grado II). De los 13 pacientes con lesiones ubicadas en el lóbulo occipital, 12 (92,3%) fueron grado IV (Fisher test=4,72; p=0,04). El 65% de los pacientes (15 de 23 casos) con lesiones en los ganglios basales y diencefalo eran pacientes con lesiones grado IV. Las lesiones localizadas en el lóbulo temporal y el lóbulo occipital fueron más comunes en pacientes mayores de 50 años.

Tabla 6. Distribución de la localización de la lesión con respecto al Grado Tumoral.

Ubicación del glioma	Bajo Grado n=44	Alto Grado n=150	Todos los Grados n=194
L. Frontal	17 (38,6%)	56 (37,4%)	73 (37,0%)
L. Temporal	5 (11,4%)	36 (24,0%)	41 (21,1%)
L. Parietal	4 (9,1%)	17 (11,3%)	21 (10,8%)
L. Occipital	0 (0,0%)	13 (8,7%) ^b	13 (6,7%)
L. Insular	9 (20,5%) ^a	5 (3,3%)	14 (7,2%)
Gang. Bas.	6 (13,6%)	18 (12,0%)	24 (11,9%)
Cerebelo	2 (4,5%)	0 (0,0%)	2 (1,03%)
Otros*	1 (2,3%)	5 (3,3%)	6 (3,09%)

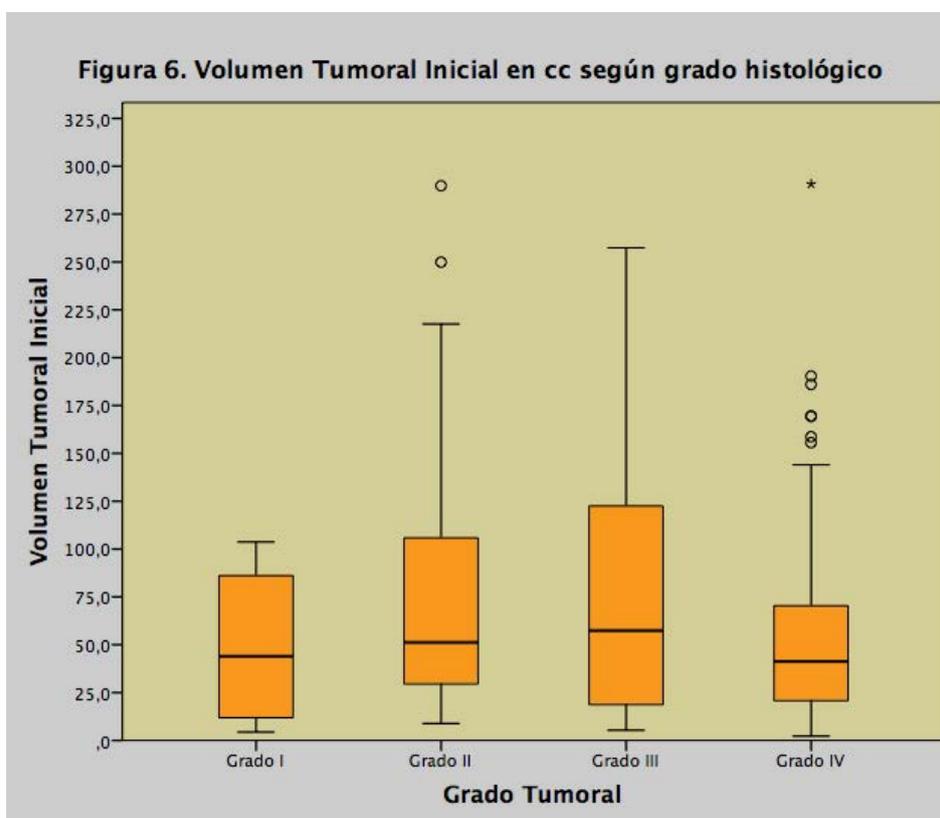
Correlación con prueba Chi cuadrado: ^ap=0,02; ^bp=0,04.

Lat: lateralidad; L.: lóbulo; Gang. Bas.: ganglios basales y diencefalo; *Otros: Lateralidad central y multicéntrica.

(x%): Porcentaje de la localización dentro del grado histológico.

8.6 Estimación del volumen lesional

La mediana del volumen tumoral inicial estimado en toda la cohorte fue de 87,5 cc (mín: 2,3; máx: 290,7). Los pacientes con tumores grado IV presentaron una dispersión importante del volumen del tumor, sin embargo, la mediana de ellos fue la más baja comparada con los otros grados histológicos. Entre los grados histológicos y el volumen tumoral inicial hubo diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $F=3,763$; $p=0,012$) (**Figura 6**), de tal manera que las lesiones grado III y grado II presentaron volúmenes tumorales mayores.



En relación con la localización del tumor se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $F=7,65$; $p=0,021$) cuando la lesión se ubicó en el lóbulo insular, siendo este el sitio con mayor volumen tumoral inicial ($111,6 \pm 82,0$ cc).

8.7 Clínica de Presentación

La clínica de debut se resume en la **Tabla 4**. Las cefaleas se presentaron en 136 pacientes (70,1%), los déficits motores en 88 casos (45,4%), las crisis comiciales en 67 (34,5%) y los trastornos visuales en 49 pacientes (25,3%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la clínica de debut de los pacientes (Chi cuadrado: 0,68; $p=0,41$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad y las manifestaciones clínicas, la existencia o no de crisis comiciales (Chi cuadrado: 0,92; $p=0,33$) o de alteraciones visuales (Chi cuadrado: 1,01; $p=0,58$). Las cefaleas fueron más importantes en la población menor de 50 años, pues un 78,9% (75 pacientes) de ese grupo presentó el síntoma, en comparación con tan solo un 62,5% (60 pacientes) en los mayores de 50 años (Chi cuadrado=6,07; $p=0,03$). Los déficits motores se presentaron más en los pacientes mayores de 50 años (Chi cuadrado=7,21; $p=0,01$).

Cuando se analizaron las variables según la lateralidad de la lesión, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las crisis comiciales, que fueron más frecuentes cuando las lesiones se localizaban en el hemisferio izquierdo (Chi cuadrado=6,34; $p=0,042$). De igual manera, en las crisis comiciales se identificaron diferencias significativas en relación con el grado histológico: estas fueron más frecuentes en los pacientes con gliomas grado II (Chi cuadrado=34,2 $p<0,001$) que en los otros tipos histológicos. Las manifestaciones motoras de debut mostraron cambios según el grado histológico y este tipo de déficits fueron significativamente más frecuentes en los tumores grado IV (Chi cuadrado=16,8; $p=0,01$).

8.8 Puntuación basal en la KPS y MMSE

Los resultados de estas dos escalas se resumen en la **Tabla 7**. La KPS presentó una media para toda la muestra de $75,8 \pm 18,1$. La distribución de las puntuaciones de la KPS fue inversamente proporcional al grado histológico, es decir, a mayor agresividad, menor puntuación. No existieron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $F=2,57$; $p=0,058$) en las puntuaciones en la KPS entre los grados II ($79,5 \pm 19,0$) y IV ($73,4 \pm 18,5$). Por subgrupos, el 30,1% de los pacientes con lesiones de alto grado, el 33,3 % de los pacientes con GBM y el 15,4% de las lesiones grado II presentaton un KPS < 70.

Resultados – Karnofsky y MMSE basales

La ubicación de la lesión en la línea media o el hemisferio izquierdo afectó de forma significativa la puntuación en la KPS comparada con las lesiones derechas (ANOVA $F=3,19$; $p=0,02$) (**Tabla 7**). Al correlacionar la KPS con la localización en lóbulos en los hemisferios cerebrales (**Tabla 7**), no encontramos diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $F=0,30$; $p=0,97$), pero cabe recalcar que los pacientes con lesiones en los ganglios basales y el diencefalo mostraron una mayor afectación en la KPS ($72,1 \pm 21,0$ puntos). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la KPS, el sexo y la edad. Tampoco encontramos una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación en KPS y el volumen tumoral inicial ($R^2=0,021$; $p=0,045$).

En relación con test de MMSE, también existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grado tumoral y las puntuaciones basales (ANOVA $F=2,69$; $p=0,048$), los pacientes con un GBM obtuvieron el peor resultado ($21,9 \pm 7,4$ puntos) y los grado I el mejor ($28,2 \pm 2,5$ puntos). Los pacientes con lesiones grado III presentaron una puntuación mayor ($25,1 \pm 4,3$) que los pacientes con lesiones grado II (23 ± 7 puntos). En la **Tabla 7** se refleja la relación entre MMSE y la lateralidad de la lesión. La puntuación más baja correspondió a las lesiones de la línea media y el hemisferio izquierdo con una puntuación media de $19,3 \pm 9,0$ y $21,3 \pm 8,0$ puntos, respectivamente. Las lesiones derechas mostraron puntuaciones medias mayores, $24,9 \pm 4,8$ puntos. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (ANOVA $F=4,94$; $p=0,003$).

Las lesiones que se ubicaron en los ganglios basales y el diencefalo mostraron una puntuación media en el MMSE de $20,5 \pm 9,0$ puntos, que fue la puntuación del test MMSE más baja por la localización tumoral. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en estas variables (ANOVA $F=1,48$; $p=0,15$). Tampoco observamos diferencias significativas en las puntuaciones por sexo y edad (t student= $0,22$; $p=0,84$; t student= $0,66$; $p=0,55$). Tampoco encontramos una correlación significativa entre el MMSE y el volumen tumoral inicial, ($R^2=0,024$; $p=0,033$).

Resultados – Karnofsky y MMSE basales

Tabla 7. Escala de Karnofsky y MMSE según grado histológico y lateralidad.

	E. Karnofsky	MMSE
Grado Histológico		
Grado I	90,0 ± 7,1	28,2 ± 2,5
Grado II	79,5 ± 19,0	23,6 ± 7,0
Grado III	79,1 ± 13,1	25,1 ± 4,3
Grado IV	73,4 ± 18,5	21,9 ± 7,4 ^a
Todos los grados	75,8 ± 18,1	22,8 ± 7,0
Lateralidad		
Derecha	79,7 ± 16,1 ^b	25,0 ± 4,9 ^c
Izquierda	73,4 ± 18,4 ^b	21,3 ± 8,0 ^c
Línea media	65,0 ± 24,1 ^b	19,3 ± 9,0 ^c
Lesiones Múltiples	80,0 ± 28,3	22,5 ± 6,4

^aDiferencia estadísticamente significativa en MMSE para lesiones Grado IV (p=0,048).

^bDiferencia estadísticamente significativa en KPS por lateralidad (p=0,02).

^c Diferencia estadísticamente significativa en MMSE por lateralidad (p=0,003).

8.9 *Sickness Impact Profile* basal

Tal y como hemos comentado previamente, para el cuestionario general del SIP se considera que el impacto de la enfermedad en la QoL del enfermo es leve (cuando se obtienen puntuaciones entre 1-20), moderado (puntuaciones entre 21-40) o grave cuando la puntuación supera los 40 puntos. El impacto basal que sufrieron los pacientes con gliomas en la Puntuación Total del SIP fue moderado para todo el grupo, con una mediana de 31,3 (mín: 0; máx: 95,3 puntos). En los pacientes con lesiones de bajo grado la mediana fue de 32,4 (mín: 0,0; máx: 95,3) y de 30,6 puntos (mín 0,9; máx 72,5) para el alto grado, como se evidencia en la **Tabla 8**. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos histológicos (**Tabla 8**).

Condición similar presentó la Dimensión Psicosocial del SIP, con una mediana de impacto de la enfermedad moderada para toda la población 28,0 (mín: 0,0; máx: 84,7 puntos). El nivel de afectación de los pacientes en la categoría de Actividad Intelectual dentro de la categoría de la Dimensión Psicosocial fue grave, con una mediana de 44,8 puntos (mín: 0,0; máx: 100) para todos los pacientes, tal y como se observa en la **Tabla 8**, por lo que se constituyó para este estudio en la categoría del SIP más afectada.

La Dimensión Física del SIP presentó medianas de afectación menores que la Puntuación Total y la Dimensión Psicosocial. Esta tuvo un impacto moderado en todo el grupo de pacientes de 23,1 (mín: 0,0; máx: 87,8) (ver **Tabla 8**). La categoría de movilidad perteneciente a la Dimensión Física del SIP alcanzó un impacto de la enfermedad moderado, con una mediana 28,4 puntos (mín: 0,0; máx: 100), aspecto que en los pacientes con lesiones de alto y bajo grado fue similar (**Tabla 8**).

Destacó el ítem de Sueño y Descanso incluido en Otras Categorías del SIP, como la segunda categoría del SIP en impactar negativamente a los pacientes (mediana 39,0; mín: 0,0; máx: 100) y de forma grave en los pacientes con gliomas de bajo grado, con una mediana de 40,9 puntos (mín: 0,0; máx: 100).

En la **Tabla 8** también se observó la relación entre el hemisferio derecho e izquierdo y su impacto en las variables de QoL del SIP. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la Dimensión Física (Mann-Whitney; $z=-2,144$; $p=0,032$), de tal manera que las lesiones derechas evidenciaron un mayor nivel de compromiso. En la categoría de

Resultados – *Sickness Impact Profile (SIP) basal*

Actividad Intelectual (U de Mann-Whitney; $z=-2,09$; $p=0,036$), la puntuación en el hemisferio izquierdo fue peor (izquierdo 55,7; mín: 0,0; máx: 100 vs derecho 34,2; mín: 0,0; máx: 100).

Cabe destacar en las categorías del SIP que las lesiones localizadas en los ganglios basales y el diencefalo mostraron las medianas con mayor deterioro en 5 de las 6 variables evaluadas (en 4 con un impacto grave). En la Puntuación Total del SIP fue de 41,2 puntos (mín: 4,1; máx: 72,5) aunque sin diferencias estadísticamente significativas; la Dimensión Psicosocial mostró diferencias estadísticamente significativas, pues su mediana de puntuación fue de 44,6 puntos (mín: 0,0; máx: 83,4) (Kruskal-Wallis; Chi cuadrado=11,7; $p=0,06$); también se observó, en los pacientes con lesiones en los ganglios basales y diencefalo, un impacto de la enfermedad en 73,6 puntos (mín: 0,0; máx 100) en Actividad Intelectual, siendo uno de los resultados más altos en el nivel de afectación de algún ítem del SIP.

Otro lóbulo afectado que reflejó un importante impacto de la enfermedad fue el lóbulo frontal, que se asoció a puntuaciones altas (superiores a 40 puntos de mediana), en categorías del SIP como Sueño y Descanso, Actividad Intelectual. En la Dimensión Física, el lóbulo occipital mostró las puntuaciones más altas, con una mediana de 40,4 puntos (mín: 2,72; máx: 80,4).

Resultados – *Sickness Impact Profile (SIP)* basal

Tabla 8. Resumen de Dimensiones del *Sickness Impact Profile (SIP)* basales según Grado Histológico y Lateralidad.

Variable		Grado Histológico			Lateralidad	
		T. G.	A. G.	B. G.	Derecha	Izquierda
Punt. Total	mediana	31,3	30,6	32,4	32,9	31,3
	rango	[0,0-95,3]	[0,9-72,5]	[0,0-95,3]	[0,0-72,5]	[1,8-95,3]
Dim. Psicos.	mediana	28,0	27,9	29,1	24,5	30,4
	rango	[0,0-84,7]	[0,0-84,7]	[0,0-83,4]	[0,0-84,7]	[0,0-83,8]
A. Intel.	mediana	44,8	46,6	37,0	34,2	55,7 ^b
	rango	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]
Dim. Física	mediana	23,1	25,1	15,5	27,9 ^a	21,1
	rango	[0,0-87,8]	[0,0-87,8]	[0,0-79,0]	[0,0-87,8]	[0,0-76,1]
Mov.	mediana	28,4	28,8	24,6	33,4	24,5
	rango	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-84,6]	[0,0-100]	[0,0-100]
S. y D.	mediana	39,0	39,0	40,0	41,4	32,9
	rango	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]

A. G.: Alto Grado; B. G.: Bajo Grado; T. G.: Todos los Grados; Mov.: Movilidad; A. Intel.: Actividad Intelectual; S. Y D.: Sueño y Descanso; Psicos.: Psicosocial; Punt.: Puntuación; Der.: Derecha; Izq.: Izquierda.

^aDiferencia estadísticamente significativa en Dimensión Física para Derecha (U de Mann-Whitney; $z=-2,14$; $p=0,032$).

^bActividad Intelectual en Izquierda (U de Mann-Whitney; $z=-2,09$; $p=0,036$).

8.10 EORTC QLQ-C30 basal

En el cuestionario específico (oncológico) del EORTC QLQ-C30, los dominios de EGCV y Escalas Funcionales reflejan la preservación de la función si la puntuación se acerca a 100 y los resultados con números menores evidencian un mayor nivel de afectación del ítem, situación que sucede inversamente con Fatiga e Insomnio. La puntuación en la dimensión de EGCV permitió observar una mediana de 66,6 puntos para todo el grupo de pacientes (mín: 0,0; máx: 100 puntos), los resultados para los grupos de bajo grado y alto grado fueron muy similares y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos (**Tabla 9**). Al comparar las puntuaciones medianas de las Escalas Funcionales, la dimensión menos afectada en todos los pacientes fue la Función Social, con una mediana de 83,3 puntos (mín: 0,0; máx: 100), seguida de la Función Física (80,0 mín: 0,0; máx: 100 puntos). Contrariamente, las dimensiones que evidenciaron una mayor afectación fueron la Función de Rol, la Función Cognitiva y la Función Emocional, con medianas idénticas en los tres apartados: de 66,0 puntos (mín: 0,0; máx: 100), 66,7 puntos (mín: 0,0; máx: 100) y 66,7 puntos (mín: 0,0; máx: 100), respectivamente.

Los pacientes con lesiones de bajo grado presentaron una afectación en las Escalas Funcionales similares a las de los pacientes de alto grado. Sin embargo, en el caso de la Función Física hubo una diferencia estadísticamente significativa de 20 puntos en los pacientes de alto grado respecto a los de bajo grado, indicando un deterioro motor mayor en los pacientes con lesiones de alto grado (W de Wilcoxon; $z=-2,19$; $p=0,028$) (**Tabla 9**). Es importante destacar que, en la Función de Rol, la mediana de impacto de la enfermedad en pacientes con lesiones de alto grado fue de 50 puntos (mín: 0,0; máx: 100) y de 66,7 puntos (mín: 0,0; máx: 100) para las lesiones de bajo grado.

La categoría de Insomnio del EORTC QLQ-C30 se presentó afectada en la mayoría de casos con una mediana de 33 puntos (mín: 0; máx: 100) en toda la muestra y una diferencia de casi 21,3 puntos entre las medianas de afectación en los pacientes de bajo grado (mediana de 12 puntos; mín: 0; máx: 100 puntos) al compararlo con los pacientes con tumores de alto grado de malignidad (mediana de 33,3; mín: 0; máx: 100 puntos) sin que fuera una diferencia estadísticamente significativa (W de Wilcoxon; $z=-1,31$; $p=0,18$). De manera similar, en la escala del EORTC QLQ-C30 la categoría Fatiga presentó una mediana de impacto de la enfermedad para toda la muestra: 33,3 puntos (mín: 0,0; máx: 100), equivalente a los pacientes con tumores de bajo y alto grado.

Resultados – EORTC QLQ-C30 basal

En el EORTC QLQ-C30 la Función Física sufrió una mayor afectación en los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho (U de Mann-Whitney; $z=-2,30$; $p=0,021$) y la Función Cognitiva se encontró más afectada en las lesiones del hemisferio izquierdo (U de Mann-Whitney; $z=-2,72$; $p=0,006$). Al igual que en las categorías del SIP, las lesiones localizadas en los ganglios basales y el diencefalo presentaron un mayor impacto en el paciente, especialmente la Función de Rol, la Función Cognitiva, con medianas de 33,0 puntos (mín: 0; máx: 100) y 50 puntos (mín: 0; máx: 100) respectivamente, pero sin diferencias estadísticamente significativas (Kruskal-Wallis=6,06; $p=0,3$, Kruskal-Wallis=6,06; $p=0,9$) y en la Función Física una mediana de 60 puntos (mín: 0,0; máx: 100) y con diferencias estadísticamente significativas (Kruskal-Wallis=11,4; $p=0,042$).

Las categorías de EGCV, la Función Social y la Función Emocional con medianas de 58,3 puntos (mín: 0; máx: 100), 66,7 puntos (mín: 0; máx: 100) y 66,7 puntos (mín: 0; máx: 100) respectivamente, estuvieron más comprometidas cuando el tumor afectaba al lóbulo frontal, siendo así la siguiente localización en impactar negativamente a los pacientes. Llama la atención que cuando la localización fue en el lóbulo occipital evidenció la puntuación mediana más baja en la Función de Rol, con 33,3 puntos (mín: 0; máx: 100). En cuanto al ítem de Fatiga del EORTC QLQ-30, las lesiones en el lóbulo frontal y lóbulo occipital mostraron puntajes tan bajos como 44,0 puntos (mín: 0; máx: 100) ambos. El ítem de Insomnio del EORTC QLQ-30 fue peor cuando la localización fue en el lóbulo occipital, con una mediana de 66,7 puntos (mín: 0; máx: 100).

Como se observa en las **Tablas 8 y 9**, tanto en la escala del SIP como la del EORTC QLQ-C30, las categorías relacionadas con aspectos físicos mostraron menos afectación y las categorías relacionadas con los aspectos intelectuales o cognitivos fueron las más afectadas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los distintos ítems del SIP y EORTC-QLQ C-30 con respecto a la edad, sexo y el volumen tumoral inicial.

Tabla 9. Resumen de Dimensiones del EORTC QLQ-C30 basales según Grado Histológico y Lateralidad.

Variable		Grado Histológico			Lateralidad	
		T. G.	A. G.	B. G.	Der.	Izq.
EGCV	mediana	66,7	66,7	66,7	60,0	66,7
	rango	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]
Física	mediana	80,0	73,3	93,1 ^a	73,3 ^b	80,0
	rango	[0,0-100]	[0,00-100]	[0,0-100]	[0,00-100]	[0,0-100]
Social	mediana	83,3	83,3	83,3	83,3	83,3
	rango	[0,00-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]
Emoc.	mediana	66,7	66,7	66,7	75,0	66,7
	rango	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]
Rol	mediana	66,0	50,0	66,7	50,0	58,0
	rango	[0,0-166,7]	[0,0-166,7]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]
Cognit.	mediana	66,7	66,7	66,7	67,0 ^c	50,0
	rango	[0,00-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,00-100]
Fatiga	mediana	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3
	rango	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]
Insomnio	mediana	33,3	33,3	12,0	0,0	33,3
	rango	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]	[0,0-100]

A. G.: Alto Grado; B. G.: Bajo Grado; T. G.: Todos los Grados; Der.: Derecha; Izq.: Izquierda; EGCV.: Escala General de Calidad de Vida; Emoc.: Emocional; Cognit.: Cognitiva.

^aDiferencia estadísticamente significativa en Función Física para Bajo Grado (W de Wilcoxon; $z=-2,19$; $p=0,028$).

^bFunción Física en Derecha (U de Mann-Whitney; $z=-2,30$ $p=0,021$).

^cFunción Cognitiva en Derecha (U de Mann-Whitney; $z=-2,72$; $p=0,006$).

8.11 Análisis de regresión logística para el SIP y EORTC QLQ-C30

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las potenciales variables independientes predictoras de cada uno de los ítems de QoL, categorizados como una variable dicotómica según una puntuación menor o mayor a 35 puntos, exceptuando los ítems de Funciones y EBCV del EORTC QLQ-C30, en el cual se tomó un umbral de 75 puntos. Como se describió en el capítulo de metodología, el umbral fue arbitrario y se decidió en función de los diferentes trabajos de la literatura y nuestros datos.

En la **Tabla 10** se presentan las variables predictoras que mostraron significación estadística para los resultados basales de los test de QoL para todo el grupo de pacientes.

Cuando la localización del tumor fue en los ganglios basales y el diencéfalo, la Función Física del EORTC QLQ-C30 (OR: 1,30; IC 95%: 1,05-1,61; $p=0,016$) se afectó negativamente, reiterando los resultados descritos para ellos en el apartado anterior. Así mismo, la variable Puntuación Total del SIP mostró un menor deterioro cuando la lesión se ubicó en el hemisferio derecho (OR: 0,49; IC 95%: 0,28-0,84; $p=0,010$) respecto al izquierdo. Los aspectos Físicos del SIP resultaron menos afectados si el hemisferio derecho era el comprometido (OR: 0,42; IC 95%: 0,23-0,76; $p=0,004$); esto contrasta con las puntuaciones brutas previamente descritas, pues todas las categorías Físicas del SIP resultaron más afectadas cuando el hemisferio derecho era el comprometido con el tumor. Sin embargo, la Función Física del EORTC QLQ-C30 si mantuvo ese comportamiento (OR: 6,47; IC 95%: 2,36-17,77; $p<0,001$), de tal manera que, cuando el hemisferio derecho estuvo afectado, hubo más deterioro en los aspectos físicos.

La KPS se identificó como la variable predictora más relacionada con las variables de QoL basal en el análisis de regresión logística. Cuando más baja fue la puntuación del paciente en la KPS, se observó un deterioro más marcado en todas las categorías del QoL, aunque este efecto fue moderado. Este comportamiento fue inverso en la variable Fatiga del EORTC QLQ-C30 (OR: 0,97; IC 95%: 0,99-0,95; $p<0,009$), de tal manera que una KPS baja se asoció a menos Fatiga.

Resultados – Análisis de regresión logística para SIP y EORTC QLQ-C30

Tabla 10. Selección de variables estadísticamente significativas en el análisis de regresión logística para los resultados basales de variables del SIP y EORTC QLQ-C30 para toda la muestra.

Variables significativas	Dimensión	Odds Ratio	Intervalo de confianza	p
		OR	IC 95%	
Localización	F. Física	1,30	1,61-1,05	0,016
Lateralidad Derecha	PT	0,49	0,28-0,84	0,010
	D. Física	0,42	0,23-0,76	0,004
	Movilidad	0,55	0,32-0,94	0,029
	F. Física	6,47	2,36-17,77	<0,001
KPS	PT	1,03	1,01-1,05	<0,001
	D. Física	1,03	1,01-1,05	<0,001
	Movilidad	1,03	1,01-1,05	0,001
	D. Psicosocial	1,02	1,00-1,00	0,028
	A. Intelectual	1,05	1,03-1,08	<0,001
	Sueño	1,02	1,00-1,04	0,013
	EGCV	1,02	1,00-1,04	0,025
	F. Física	1,02	1,00-1,05	0,020
	F. Emocional	1,02	1,00-1,04	0,027
	F. Cognitiva	1,02	1,00-1,03	0,027
Fatiga	0,97	0,99-0,95	0,009	
MMSE	D. Psicosocial	1,05	1,09-1,00	0,028
	F. Física	1,07	1,01-1,14	0,011
	F. Cognitiva	1,07	1,02-1,12	0,002

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; p: significancia estadística; KPS: Escala de Karnofsky; MMSE: Mini Mental Status Examination; PT: Puntuación Total; D.: Dimensión; A.: Actividad; Sueño: Sueño y Descanso; EGCV: Escala General de Calidad de Vida; F.: Función. Fondo gris oscuro: Variables del SIP; fondo blanco: Variables del EORTC QLQ-C30.

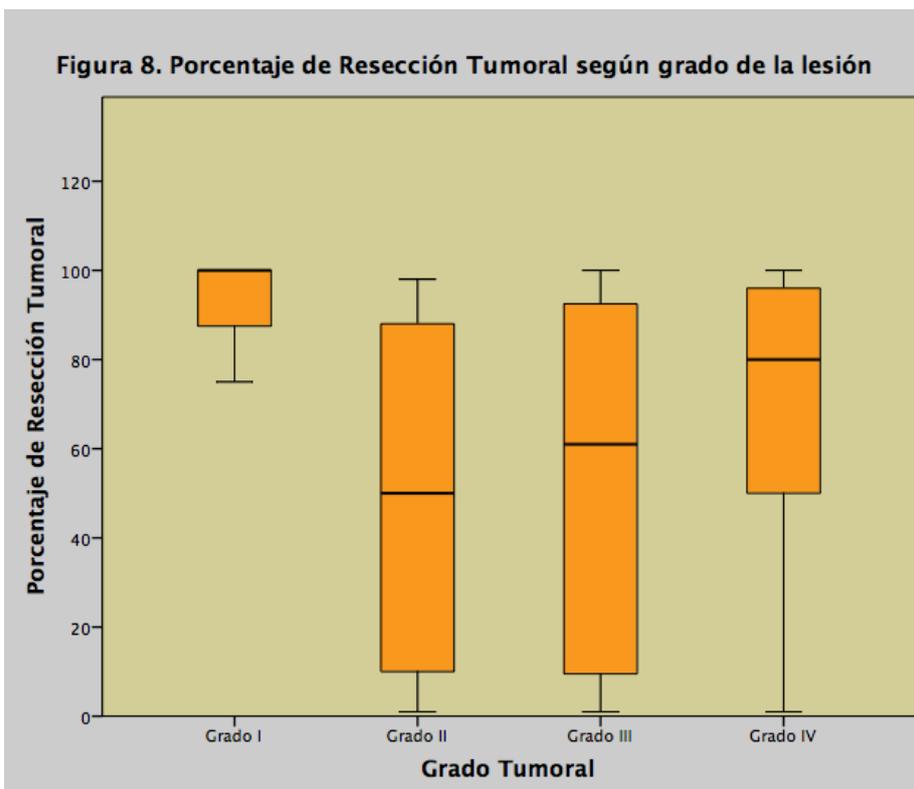
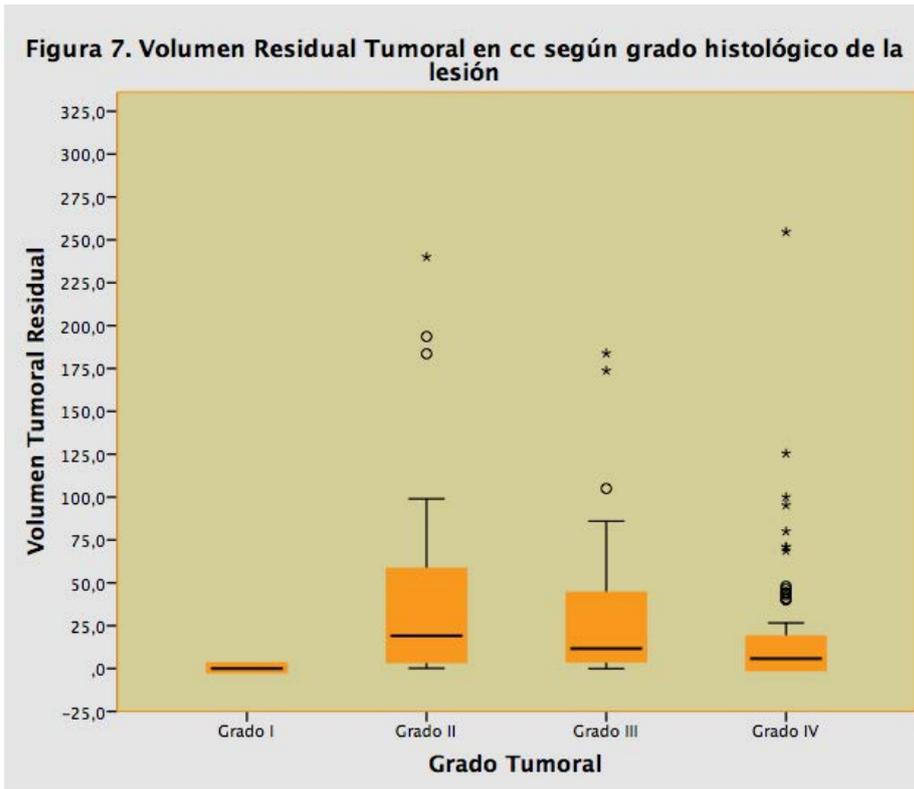
Otra variable predictora fue el MMSE, aunque en menor número de variables ya que afectó tan solo a tres variables de QoL con diferencias estadísticas significativas: Dimensión Psicosocial (OR: 1,05; IC 95%: 1,09-1,00; $p < 0,028$), Función Cognitiva (OR: 1,07; IC 95%: 1,02-1,12; $p < 0,002$) y Función Física (OR: 1,07; IC 95%: 1,01-1,14; $p < 0,011$).

8.13 Porcentaje de resección tumoral y volumen tumoral residual

La mediana del porcentaje de resección tumoral en todos los grupos fue de 75% (mín: 1; máx: 100). No encontramos ninguna relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de resección tumoral, la edad, el sexo (Rho 0,01; p=0,90 y Rho=0,04; p=0,45), ni con el volumen basal del tumor (Rho 0,66; p=0,23). Tampoco encontramos diferencias significativas entre la lateralidad y el porcentaje de resección tumoral (Rho=0,07; p=0,82), ni tampoco entre el porcentaje de resección tumoral y la localización por lóbulos (Rho=0,88; p=0,10).

Cuando se comparó el volumen tumoral preoperatorio y postoperatorio, se identificó que en todo el grupo se pasó de una mediana inicial de 86,4 cc (mín: 0,1; máx: 290,9) a una mediana de 7,5 cc (mín: 0; máx: 254,5) después de la cirugía. En las lesiones grado I, el porcentaje de resección tumoral fue cercano al 100%. Sin embargo, en las lesiones de grado II a grado IV se identificó que a mayor grado histológico el porcentaje de resección tumoral fue mayor y por lo tanto menor el volumen tumoral residual. En las lesiones de grado II, la mediana de resección fue del 50% (mín: 0 cc; máx: 98%) y la mediana de volumen tumoral residual de 15,8 cc (mín: 0 cc; máx: 240 cc). En los tumores grado IV, la mediana de resección fue del 61% (media 69,4 ± 32%) y una mediana de volumen residual de 5,6 cc (mín: 0; máx 254,5). Estos porcentajes se resumen en los **Figuras 7 y 8**.

Resultados – Porcentaje de resección tumoral y volumen tumoral



8.14 Diferencias entre antes y después de la cirugía en los test de QoL.

8.14.1 Grado Histológico

En nuestro estudio llevamos a cabo comparaciones entre las puntuaciones medias pre y postcirugía de los ítems de las escalas del SIP y EORTC QLQ-C30 según el grado histológico de la lesión tumoral (**Tabla 11**), según el porcentaje de resección tumoral y el volumen residual postcirugía (**Tabla 12**). Como se ha mencionado, en todas las escalas del SIP y las del EORTC QLQ-C30, excepto en las dimensiones de EGCV y Estados Funcionales, todo aumento de la puntuación después de la cirugía significa un deterioro clínico o “empeoramiento” del paciente. En el cuestionario del EORTC QLQ-C30 las diferencias superiores o iguales a 10 puntos son consideradas DCI ¹⁶⁶ y los cambios superiores o iguales a 20 puntos se consideran de GI del paciente.

Al analizar los resultados antes y después de la cirugía según el grado histológico en las variables de QoL del SIP (**Tabla 11**) se evidenció que no hubo cambios en la Puntuación Total en los pacientes de alto grado y mejoró 6,5 puntos en los tumores de bajo grado, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (ANOVA $F=2,9$; $p=0,07$). En la Dimensión Psicosocial hubo una mejoría en los grupos de bajo y alto grado, pero tampoco fue estadísticamente significativa para ninguno de ellos (bajo grado $T\ test=2,25$; $p=0,06$ y alto grado $T\ test=2,28$; $p=0,09$). En la Actividad Intelectual de la Dimensión Psicosocial del SIP, los pacientes mejoraron de forma significativa, tanto en los grupos de bajo grado ($T\ test=2,7$; $p=0,01$) como de alto grado ($T\ test=3,77$; $p=0,009$).

Sin embargo, en la Dimensión Física observamos un deterioro de 4,2 puntos en los pacientes con lesiones de alto grado que fue estadísticamente significativo ($T\ test=2,71$; $p=0,008$). La categoría de Movilidad de la Dimensión Física del SIP siguió el mismo patrón y se observó un deterioro con diferencias significativas sólo para los pacientes con una lesión de alto grado (8,1 puntos y ANOVA $F=2,33$; $p=0,03$) (**Tabla 11**). Para la categoría de Sueño y Descanso del SIP, en lesiones de bajo grado se observó mejoría de 10,4 puntos aunque sin cambios estadísticamente significativos (ANOVA $F=6,77$; $p=0,12$), y en los pacientes con gliomas de alto grado no hubo cambio.

En el cuestionario EORTC QLQ-C30, la EGCV mejoró 9,2 puntos y con diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con lesiones de alto grado (ANOVA

Resultados – Cambios en la QoL

$F=2,22$; $p=0,01$). En lesiones de bajo grado, las mejorías detectadas no fueron estadísticamente significativas.

En las categorías Funcionales del EORTC QLQ-C30, la mejoría después de la cirugía fue la norma, excepto en la Función Física. En el grupo de pacientes con lesiones de bajo grado se evidenciaron DCI en las Funciones de Rol, Cognitiva y Social y en las dos últimas con diferencias estadísticamente significativas (T test= $2,33$; $p=0,04$ y T test= $2,66$; $p=0,04$ respectivamente). En los pacientes con tumores de alto grado el cambio fue menor y sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en la Función Física hubo un deterioro de 9,2 puntos en los pacientes con gliomas de alto grado (T test= $2,38$; $p=0,02$), mientras que en los pacientes de bajo grado no observamos cambios relevantes, manteniendo el mismo comportamiento que presentó la Dimensión Física del SIP (**Tabla 11**).

En las categorías de Insomnio y Fatiga del EORTC QLQ-C30 hubo una clara mejoría postoperatoria. En el caso de Insomnio, la mejoría fue de más de 10 puntos en los dos grupos y fue estadísticamente significativa para el grupo de alto grado (ANOVA $F=3,33$; $p=0,03$).

Resultados – Cambios en la QoL

Tabla 11. Cambio (delta) de las puntuaciones medias de afectación de principales variables analizadas en SIP, EORTC QLQ-C30 por Grado Histológico.

	Grado histológico	
	B. G.	A. G.
Sickness Impact Profile (SIP)		
Δ P. T. SIP	6,3	0,2
Δ Dim. Física SIP	3,5	4,2*
Δ Movilidad SIP	1,2	8,1*
Δ D. Psicosocial SIP	7,5	4,4
Δ A. Intelectual SIP	15,3*	11,9*
Δ S. D. SIP	10,4	0,0
EORTC QLQ-C30		
Δ EGCV EORTC	7,8	9,2*
Δ F. Física EORTC	0,1	9,2*
Δ F. Emocional EORTC	9,2	9,2
Δ F. Rol EORTC	11,1 ^a	0,8
Δ F. Cognitiva EORTC	10,3 ^{*a}	8,1
Δ F. Social EORTC	12,8 ^{*a}	4,0
Δ Insomnio EORTC	13,4 ^a	11,18 ^{*a}
Δ Fatiga EORTC	9,8	4,2

B. G.: Bajo Grado; A. G.:Alto Grado; EGCV.: Escala General de Calidad de Vida; F.: Función; P. T.:Puntuación Total; S. D.: Sueño y Descanso; <: menos de; >: más de; verde: mejoría; rojo: empeoramiento.

*Cambio estadísticamente significativa en D. Física en lesiones de Alto Grado (T test=2,71; p=0,008); Movilidad en Alto Grado (p=0,03); A. Intelectual en Bajo Grado (p=0,01); A. Intelectual en Alto Grado (p=0,009); EGCV en Alto Grado (p=0,01); F. Física en Alto Grado (p=0,02); F. Cognitivo en Bajo Grado (p=0,04); F. Social en Bajo Grado (p=0,04); Insomnio en Alto Grado (p=0,03).

^aDiferencia clínicamente importante.

8.14.2 Porcentaje de resección tumoral

Al evaluar el porcentaje de resección tumoral de acuerdo a los rangos establecidos —de menos de 10% (biopsia), de 10 a 89% (parcial) y de más de 90% (subtotal/total)—, encontramos que, cuando el porcentaje de resección tumoral fue mayor del 90%, el impacto positivo de la cirugía sobre la enfermedad fue muy significativo. Las resecciones tumorales superiores a 90% provocaron una mejoría en todas las variables de QoL evaluadas, algunas de ellas con diferencias estadísticamente significativas y diferencias de 10 o más puntos.

En el cuestionario del SIP los cambios positivos fueron evidentes en la Puntuación Total, con mejoría de 9,2 puntos (ANOVA $F=6,91$; $p=0,001$), la Dimensión Psicosocial con 9,5 puntos (ANOVA $F=3,36$; $p=0,004$) y la Actividad Intelectual (ANOVA $F=4,22$; $p=0,001$) con una mejoría impresionante de 24,4 puntos.

En el EORTC QLQ-C30 los resultados fueron de mejoría también, destacando el aumento significativo de la EGCV con una diferencia de 12,3 puntos (ANOVA $F=3,22$; $p=0,01$), al igual que de con 14,1 puntos en la Función Emocional (ANOVA $F=3,42$; $p=0,01$), de 13,2 puntos en la Función de Rol (ANOVA $F=3,77$; $p=0,05$), de 14,2 puntos en la Función Cognitiva (ANOVA $F=3,44$; $p=0,01$), de 15,5 puntos en la escala de Insomnio (ANOVA $F=3,21$; $p=0,02$), y de 13 puntos en la subescala de Fatiga (ANOVA $F=4,55$; $p=0,01$) (**Tabla 12**).

Las áreas relacionadas con aspectos físicos, tanto del SIP como del EORTC QLQ-C30, también reflejaron una mejoría significativa cuando la resección tumoral fue superior al 90%, aunque en menor grado que el resto de las variables citadas previamente, pero siempre mejor que cuando se compararon con resecciones menores al 90%.

Cuando la resección fue parcial (10-89%) los cambios fueron menores, sin diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables, excepto en las áreas físicas. En esta dimensión, hay que resaltar que, en la Función Física del EORTC QLQ-C30, en los casos de resección parcial hubo un empeoramiento estadísticamente significativo (ANOVA $F=3,55$; $p=0,03$), con una caída de 10,1 puntos. En las categorías de Movilidad de la Dimensión Física del SIP, el empeoramiento fue de 11,4 puntos (ANOVA $F=4,22$; $p=0,02$).

Resultados – Efecto de la resección en el Cambio en QoL

En los casos en que el porcentaje de resección tumoral fue inferior al 10%, se observó un empeoramiento en todas las variables, excepto en 3 categorías. En tres variables hubo DCI: la Función de Rol, que evidenció un deterioro de 13,1 puntos; la Función Social, con una reducción de 10,4 puntos y la Función Física del EORTC QLQ-C30, que cayó 26,3 puntos con cambios estadísticamente significativos y GI (ANOVA $F=3,44$; $p=0,01$) (**Tabla 12**).

8.14.3 Volumen tumoral residual

Al evaluar el volumen tumoral residual después de la cirugía y los test de QoL, cuando el volumen tumoral residual fue de menos de 2 cc hubo casi siempre una mejoría en todas las variables de QoL que fueron estadísticamente significativas y con cambios, en muchos casos, superiores a los 10 puntos; la única excepción fue en los ítems relacionadas con la Dimensión Física en la cual la mejoría fue menor (**Tabla 12**).

Las variables de QoL del SIP que presentaron mejoría con diferencias estadísticamente significativas, fueron las siguientes: Puntuación Total del SIP (ANOVA $F=6,77$; $p=0,007$); Dimensión Psicosocial (ANOVA $F=4,12$; $p=0,02$); Actividad Intelectual (T test= $3,22$; $p=0,001$) con 25,6 puntos de mejoría; Sueño y Descanso con una mejoría de 10,7 puntos. En esa misma línea las variables de la EORTC QLQ C-30 con DCI o cambios estadísticamente significativos fueron las siguientes: la EGCV (T test= $2,77$; $p=0,03$) que mejoró 13 puntos; la Función Emocional con 11,9 puntos; la Función de Rol con 12,2 puntos; la Función Cognitiva (ANOVA $F=2,58$; $p=0,01$) con 15,3 puntos; la Función Social (T test= $3,22$; $p=0,01$) con una caída 10,5 puntos; Insomnio (ANOVA $F=2,22$; $p=0,02$) con 19,9 puntos y la dimensión de Fatiga (ANOVA $F=3,88$; $p=0,02$) con una mejoría de 12,0 puntos.

El volumen tumoral residual mayor a 2 cc siguió un patrón similar a los resultados encontrados en el apartado anterior, cuando solo se consideró en las deltas de QoL el grado histológico sin el porcentaje de resección tumoral o el volumen tumoral residual (**Tabla 11**). En ese sentido no observamos DCI en ninguna variable y hubo mejoría con cambios estadísticos significativos en Actividad Intelectual del SIP (T test= $2,10$; $p=0,06$) y en la EGCV EORTC QLQ-C30 (T test= $3,01$; $p=0,02$). En la Dimensión Física hubo empeoramiento con cambios estadísticamente significativos en el ítem de Movilidad del SIP (ANOVA $F=4,55$; $p=0,01$) y la Función Física del EORTC QLQ-C30 (T test= $3,22$; $p=0,01$).

Resultados – Efecto del volumen residual en el Cambio en QoL

Tabla 12. Cambio (delta) de las medias de afectación de principales variables analizadas en SIP, EORTC QLQ-C30 por Porcentaje de resección tumoral y Volumen tumoral residual (verde cambio positivo; rojo negativo).

	Porcentaje de resección tumoral			Volumen residual	
	<10%	10%-89%	>90%	<2 cc	>2 cc
Sickness Impact Profile (SIP)					
Δ P. T. SIP	3,9	3,0	9,2*	9,0*	1,3
Δ D. Física SIP	5,7	7,1	5,4	6,8	5,6
Δ Movilidad SIP	8,0	11,4*	1,1	3,3	9,3*
Δ D. Psicosocial SIP	1,7	3,4	9,5*	9,6*	3,7
Δ A. Intelectual SIP	8,4	9,5	24,4*	25,6*	8,3*
Δ S. D. SIP	0,5	0,7	8,8	10,7	1,6
EORTC QLQ-C30					
Δ EGCV EORTC	0,5	8,0	12,3* ^a	13,0*	7,9*
Δ F. Física EORTC	26,3* ^b	10,1* ^a	3,9	2,0	9,5*
Δ F. Emocional EORTC	4,5	3,3	14,1* ^a	11,9 ^a	7,2
Δ F. Rol EORTC	13,1 ^a	1,2	13,2* ^a	12,2 ^a	2,1
Δ F. Cognitiva EORTC	0,1	4,4	14,2* ^a	15,3*	6,3
Δ F. Social EORTC	10,4 ^a	4,2	7,8	10,5* ^a	2,7
Δ Insomnio EORTC	13,7 ^a	6,4	15,5* ^a	19,9* ^a	9,3
Δ Fatiga EORTC	9,8	3,0	13,0* ^a	12,0* ^a	4,1

EGCV.: Escala General de Calidad de Vida; F.: Función; <: menos de; >: más de; verde: mejoría; rojo: empeoramiento.

*Cambio estadísticamente significativo en P. T. en más de 90% de resección (p=0,001); P. T. en menos de 2 cc (p=0,007); Movilidad en 10-89% (p=0,02); Movilidad en más de 2 cc (p=0,01); D. Psicosocial en más de 90% de resección (p=0,004); D. Psicosocial en menos de 2 cc (p=0,02); A. Intelectual en más de 90% (p=0,001); A. Intelectual en menos de 2 cc (p=0,001); A. Intelectual en más de 2 cc (p=0,06); EGCV en más de 90% de resección (p=0,01); EGCV en menos de 2 cc (p=0,03) y en más de 2 cc (p=0,02); F. Física en menos de 10% (p=0,01) y en 10-89% de resección (p=0,03); F. Física en más de 2 cc (p=0,01); F. Emocional en más de 90% de resección (p=0,01); F. Rol en más de 90% de resección (p=0,05) y en F. Cognitiva en más de 90% de resección (p=0,01); F. Cognitiva en menos de 2 cc (p=0,01); F. Social en menos de 2 cc de volumen residual (p=0,01); Insomnio en más de 90% de resección (p=0,02); Insomnio en menos de 2 cc (p=0,02); Fatiga en más de 90% de resección (p=0,01); Fatiga en menos de 2 cc (p=0,02).

^aCambio clínicamente significativo de más de 10 puntos en media afectación.

^bCambio de más de 20 puntos en la media de afectación con gran impacto en QoL (GI).

8.15 Cambio postoperatorio en la QoL. Regresión logística

El análisis de regresión logística para evaluar el impacto en las variables de respuesta se realizó para toda la serie (**Tabla 13**) y en el grupo de GBM (**Tabla 14**). Se observó que tener un KPS bajo en el momento del diagnóstico se asoció, para toda la serie, a más deterioro en los tests postoperatorios en aspectos intelectuales/emotivos (Actividad Intelectual del SIP OR: 1,05; IC 95%: 1,02-1,08; p=0,007; Función Emocional del EORTC QLQ.C30 OR: 1,05; IC 95%: 1,01-1,09; p=0,038) y Fatiga del EORTC QLQ C-30 OR: 1,25; IC 95%: 1,04-1,49; p=0,016). Esta tendencia también se presentó en el paciente con GBM, de tal manera que un deterioro en la KPS expresó malos resultados en el test postoperatorio en la Actividad Intelectual (OR: 1,05; IC 95%: 1,02-1,07; p=0,001) y Fatiga (OR: 1,08; IC 95%: 1,03-1,14; p=0,004).

Tabla 13. Selección de variables estadísticamente significativas en el análisis Postoperatorio de regresión logística para variables del SIP y EORTC QLQ-C30 en todos los grados histológicos.

	Dimensión	OR	IC 95%	p
KPS	A. Intelectual	1,05	1,02-1,08	0,007
	F. Emocional	1,05	1,01-1,09	0,038
	Fatiga	1,25	1,04-1,49	0,016
Sexo Femenino	D. Física	5,86	1,50-22,70	0,011
	F. Cognitiva	0,12	0,02-0,68	0,017
Grado VI	F. Física	1,02	1,01-1,04	0,038

OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confianza; p: significancia estadística; KPS: Escala de Karnofsky; D.: Dimensión; A.: Actividad; F.: Función.

En las mujeres se detectó un empeoramiento en los resultados postoperatorios de la Dimensión Física del SIP en todo el grupo de pacientes (OR: 5,86; IC 95%: 1,50-22,70; p=0,011). Sin embargo, en las mujeres mejoró la Función Cognitiva del EORTC, tanto para todo el grupo de pacientes (OR: 1,02; IC 95%: 0,02-0,68; p=0,017) como para los pacientes con un GBM (OR: 0,33; IC 95%: 0,11-0,95; p=0,040).

Los déficits postoperatorios en la Función Física del EORTC QLQ-C30 fueron peores en los pacientes con lesiones de alto grado (OR: 0,98; IC 95%: 0,96-0,99; p=0,038). En los pacientes con GBM, las lesiones en los ganglios basales y diencefalo, condicionaron un deterioro mayor en la Función Cognitiva del EORTC QLQ-C30 (OR: 1,29; IC 95%: 1,01-

Resultados – Análisis de regresión logística

1,66; $p=0,043$) y un mayor volumen tumoral inicial al momento del diagnóstico condicionó un empeoramiento en la Función Cognitiva (OR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,02; $p=0,027$).

Tabla 14. Selección de variables estadísticamente significativas en el análisis Postoperatorio de regresión logística para variables del SIP y EORTC QLQ-C30 para GBM.

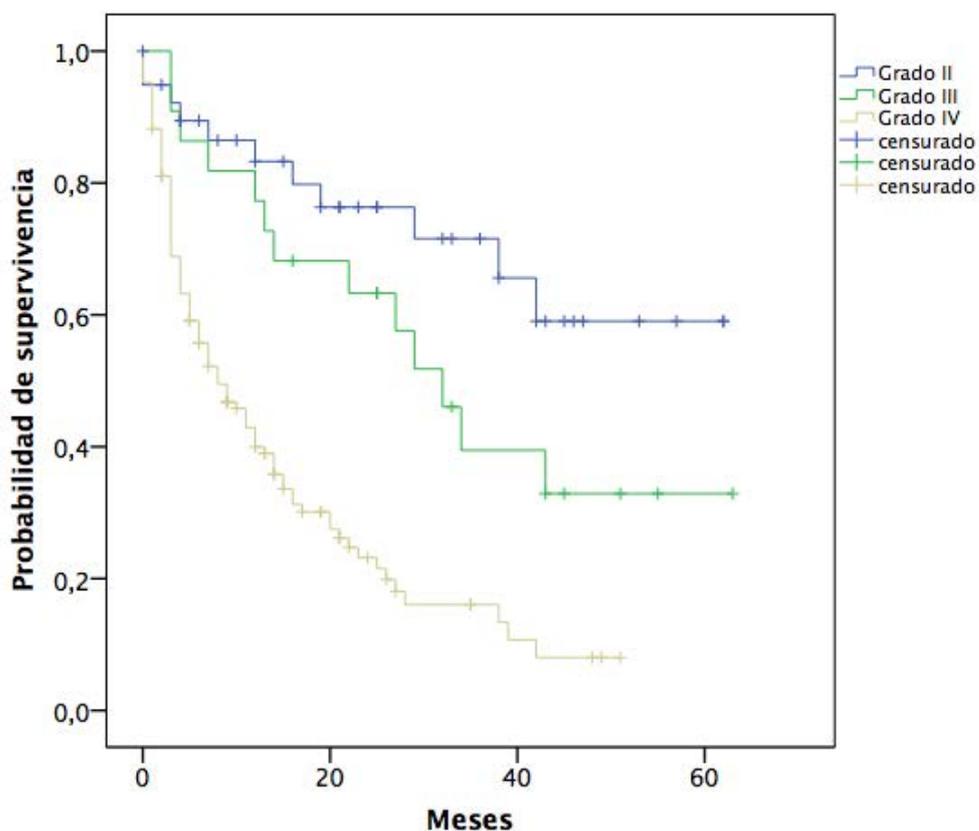
	Dimensión	OR	IC 95%	p
KPS	A. Intelectual	1,05	1,02-1,07	0,001
	Fatiga	1,08	1,03-1,14	0,004
Volumen tumoral inicial	F. Cognitiva	1,01	1,00-1,02	0,027
Localización Ga. Ba. y D.	F. Cognitiva	1,29	1,01-1,66	0,043
Sexo	F. Cognitiva	0,33	0,11-0,95	0,040

OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confianza; p: significancia estadística; KPS: Escala de Karnofsky; A.: Actividad; F.: Función; Ga. Ba. y D.: Ganglios Basales y Diencefalo.

8.16 Análisis de supervivencia global

La mediana de la supervivencia global del grupo total de pacientes fue de 16 meses (IC 95%: 9,8-22,1 meses). Al analizar la supervivencia por grado histológico, se identificó que el grupo de bajo grado no había alcanzado la mediana de supervivencia cuando se censuraron los datos y fue de 12 meses para el grupo de alto grado (IC 95%: 8,1-15,8 meses); la mediana de supervivencia para el grupo de gliomas grado IV fue de 9 meses (IC 95%: 5,6-12,3 meses), y de 32 meses (IC 95%: 23,3-40,6 meses) para el grupo de gliomas grado III (**Figura 9**). Entre ellos hubo diferencias estadísticamente significativas (Log rank test: $p < 0,001$).

Figura 9. Correlación entre supervivencia y grado histológico.

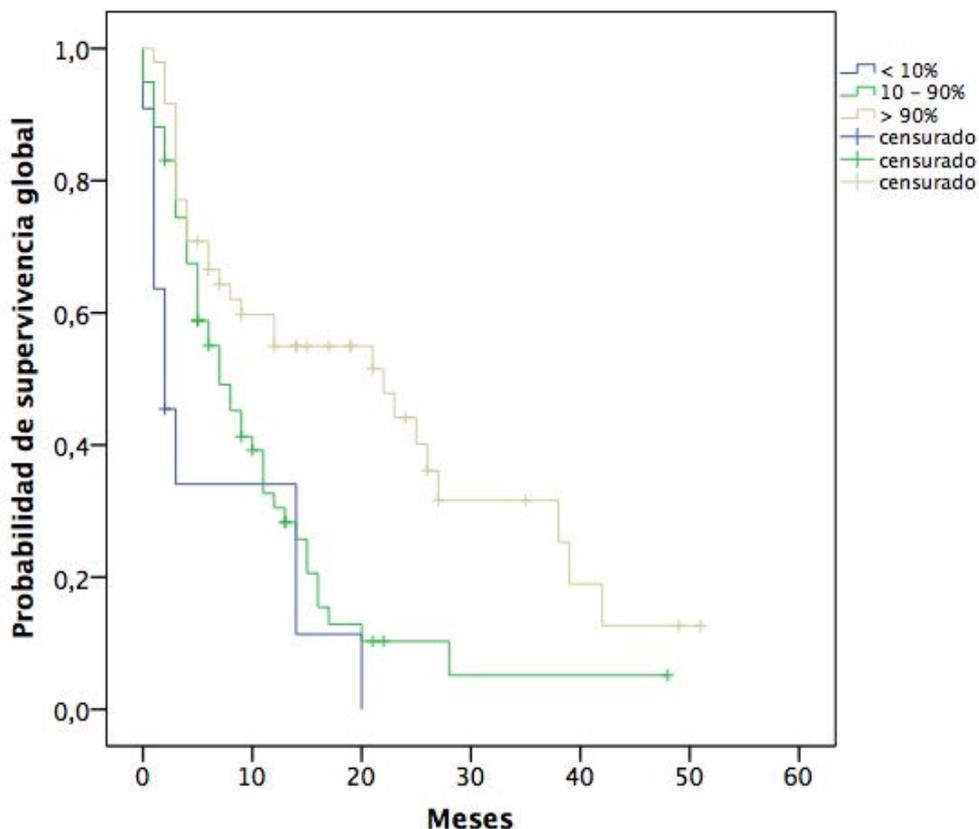


Cuando se comparó el porcentaje de resección tumoral con la supervivencia, se identificó que los pacientes con resecciones tumorales inferiores al 10%, presentaron un mediana de supervivencia de 2 meses (IC 95%: 0,008-3,9 meses), en comparación con el grupo de resección parcial que fue de 7 meses (IC 95%: 4,1-9,8 meses) y de 22 meses (IC 95%: 8,00-35,9 meses) para una resección tumoral igual o mayor del 90%. Entre los

Resultados – Supervivencia global

rangos se observaron diferencias estadísticamente significativas (Log rank test: 17,8; $p < 0,001$) (**Figura 10**).

Figura 10. Correlación entre supervivencia y porcentaje de resección en pacientes con gliomas grado IV.



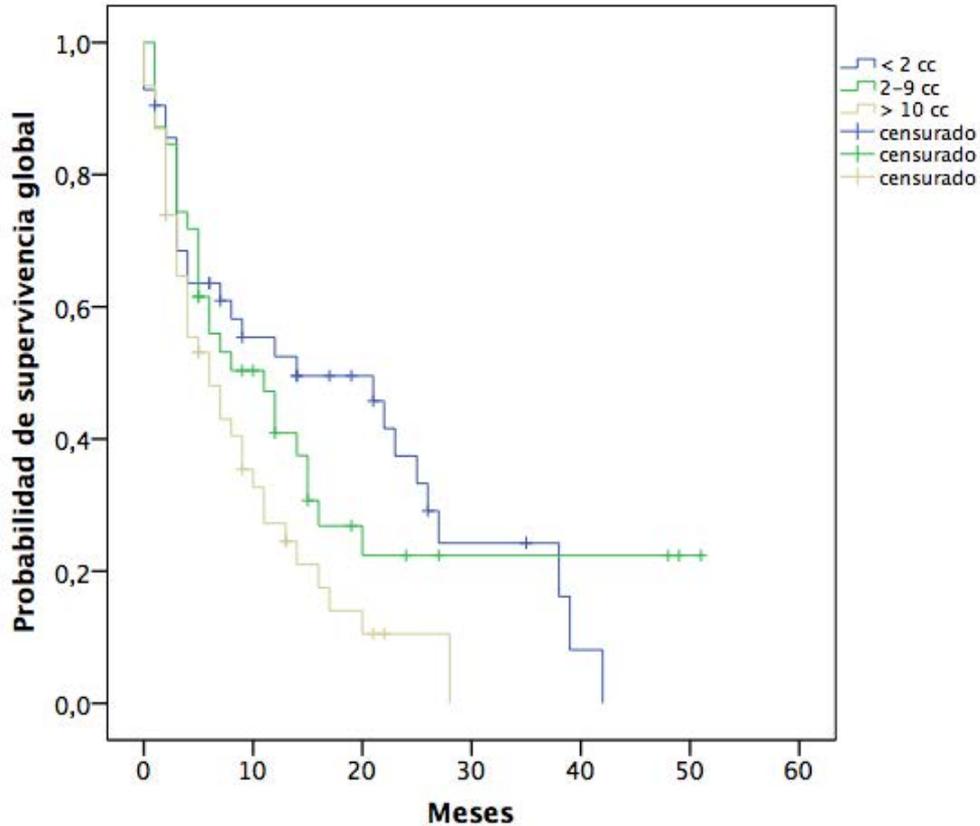
En el grupo de lesiones grado III, cuando la resección tumoral fue menor al 10%, la supervivencia fue de 13 meses como mediana (IC 95%: 0,00-31,00), en resecciones 10-89% la mediana de supervivencia fue de 34 meses (IC 95%: 15,90-52,09 meses), mientras que para 90% de resección o más no se alcanzó una mediana de supervivencia a la censura, y no hubo diferencias significativas entre ninguno de los rangos (Log rank test: 1,34; $p = 0,471$). En el grupo de lesiones con gliomas grado II no se había alcanzado la mediana de supervivencia en ninguna de las categorías y no había diferencias estadísticamente significativas (Log-rank test: 1,48; $p = 0,457$).

Cuando se analizó la relación entre los pacientes con gliomas grado IV y el volumen tumoral residual después de la cirugía (**Figura 11**), se observó que los volúmenes residuales inferiores a 2 cc tuvieron una mediana de supervivencia de 14 meses (IC 95%: 0,00-28,8 meses), para volúmenes entre 2-9 cc una supervivencia de 11 meses (IC 95%: 4,57-17,42 meses), y de 6 meses (IC 95%: 2,41-9,59 meses) para un volumen tumoral

Resultados – Supervivencia Global

residual mayor o igual a 10 cc. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Log-rank test: 7,41; $p=0,025$).

Figura 11. Correlación entre supervivencia y volumen residual tumoral post-cirugía en pacientes con gliomas grado IV.



En el grupo de gliomas grado III, los rangos menores de 2 cc y de 2-9 cc no habían alcanzado la mediana de supervivencia; sin embargo, el rango de 10 cc o más de volumen tumoral residual presentó una mediana de 22 meses (IC 95%: 5,48-38,51); se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los rangos (Log-rank test: 7,23; $p=0,027$). En el grado II se censuraron todos los datos; solo hubo 3 muertes en el grupo de 2-9 cc y 8 eventos en el grupo de 10 cc o más durante el período de seguimiento. No se identificaron diferencias significativas (Log-rank test: 2,44; $p=0,08$) para las lesiones grado II entre los rangos de volumen tumoral residual.

En el análisis de la supervivencia con la escala de MMSE basal, en toda la serie de pacientes, cuando tenían un resultado menor a 18 puntos, la mediana de supervivencia fue de 6 meses (IC 95%: 3,07-8,93), cuando el puntaje estuvo entre 19 y 24 fue de 12 meses (IC 95%: 5,90-18,09) y de 25 meses (IC 95%: 17,70-32,29) para puntuaciones superiores a 24, entre ellas se identificaron diferencias estadísticamente significativas

Resultados – Supervivencia global

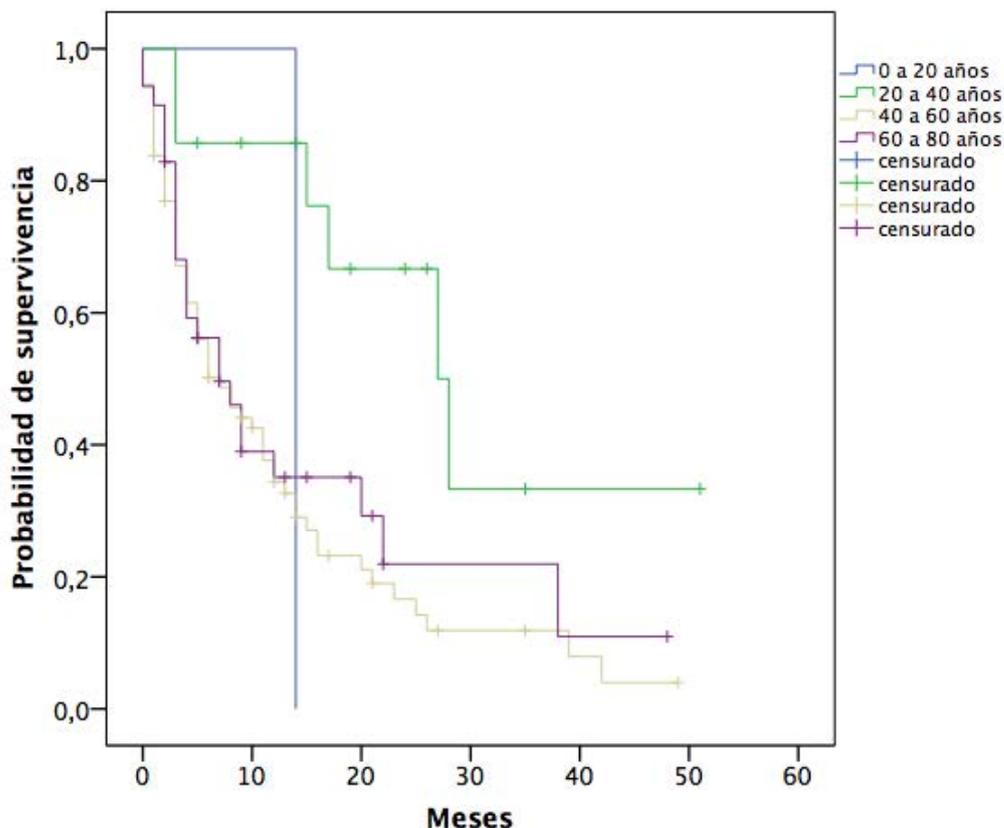
(Log-rank test: 21,2 $p < 0,001$).

En los pacientes con GBM en el grupo de menos de 18 puntos en MMSE, la mediana de supervivencia fue de 6 meses (IC 95%: 2,66-9,34), para puntajes de 19 a 24, fue de 8 meses (IC 95%: 2,31-13,68), y 12 meses para pacientes con más de 24 puntos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre categorías (Log-rank test: 2,73; $p = 0,255$). Para el grupo de gliomas grado III, el rango de menos de 18 puntos y 19 a 24 puntos no alcanzaron la mediana de supervivencia, mientras que el grupo de más de 24 puntos obtuvo una supervivencia de 32 meses (IC 95%: 24,08-39,91) y no hubo diferencias significativas (Log-rank test: 5,67; $p = 0,059$) entre los rangos. Para el grupo con lesiones de grado II, solo el rango de menos de 18 puntos alcanzó la mediana de supervivencia con 7 meses (IC 95%: 0,00-14,54) y se encontraron diferencias significativas entre los rangos (Log-rank test: 10,92; $p = 0,004$).

Al correlacionar supervivencia con la KPS basal, para toda la serie se observó que en los rangos de 40-60 puntos la mediana de supervivencia fue de 6 meses (IC 95%: 3,29-8,7), de 14 meses (IC 95%: 6,99-21,01) entre 60-80 puntos y de 28 meses (IC 95%: 14,38-41,61) para puntuaciones de 80 puntos o más. Entre ellos se observaron diferencias estadísticas significativas (Log-rank test: 14,31; $p = 0,002$). Se identificó que en las lesiones de GBM, cuando el rango fue de 40-60 puntos la mediana de supervivencia fue de 6 meses (IC 95%: 3,00-8,99), de 7 meses (IC 95%: 2,99-11,00) entre 60-80 puntos y de 14 meses (IC 95%: 0,54-27,46) para puntuaciones de 80 puntos o más en KPS. También hubo diferencias estadísticas significativas (Log-rank test: 8,72; $p = 0,041$) entre los rangos.

Para los pacientes con gliomas grado III, únicamente los rangos de 60-80 puntos con 29 meses (IC 95%: 22,03-35,96), y de 80 puntos o más con 22 meses (IC 95%: 0,00-45,37) evidenciaron medianas de supervivencia, mientras que el rango de 40-60 puntos no alcanzaron medianas de supervivencia, y entre ellos no se observaron diferencias estadísticas significativas (Log-rank test: 2,83; $p = 0,133$). Finalmente, en lesiones grado II solo en el rango de entre 40-60 puntos se alcanzó la mediana de supervivencia, que fue de 4 meses (IC 95%: 0,00-15,76), sin embargo, se observaron diferencias estadísticas significativas (Log-rank test: 16,91; $p = 0,009$).

Figura 12. Correlación entre supervivencia y edad en rangos de 20 años en pacientes con gliomas grado IV.



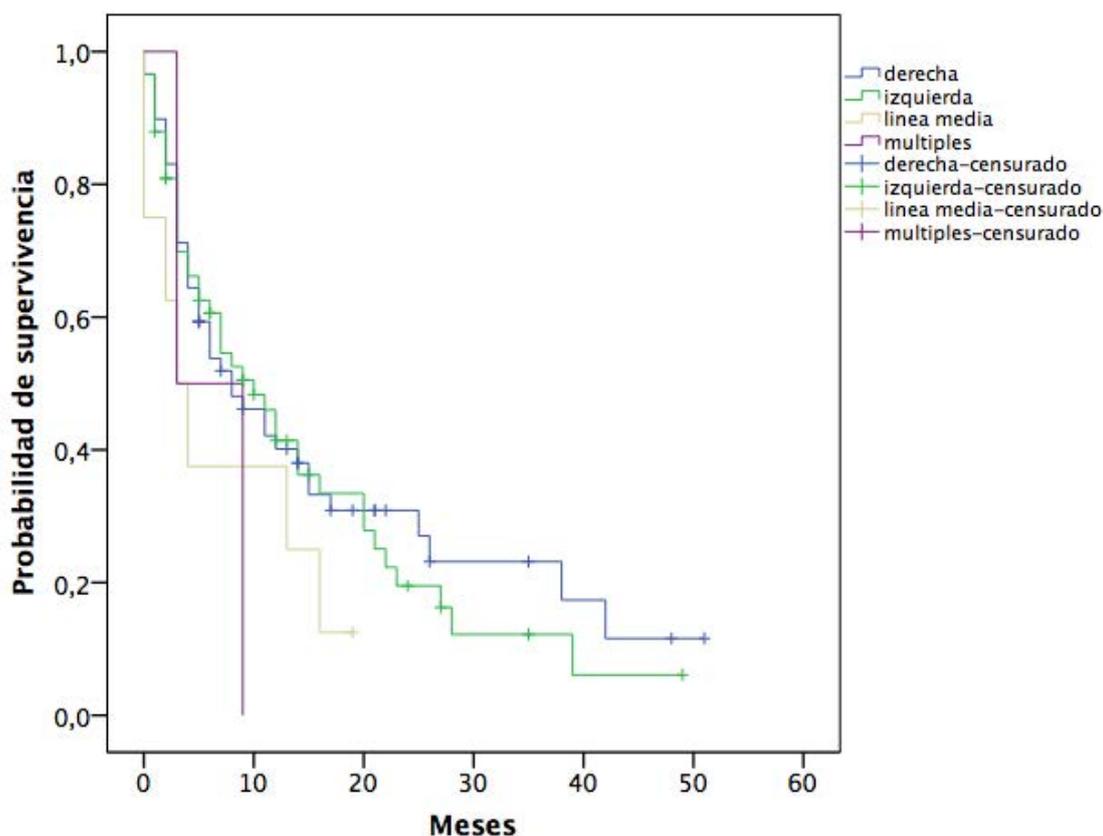
Al comparar la edad con la supervivencia, para los pacientes con un GBM (**Figura 12**) en el grupo de 20 a 40 años la mediana de supervivencia fue de 27 meses (IC 95%: 15,47-38,5); esta diferencia fue estadísticamente significativa (Log rank:18,9; $p=0,002$). En el grupo con lesiones grado III no encontramos diferencias en la supervivencia según edad (Log rank:1,22; $p=0,11$). En el grupo de grado II tampoco se encontró una asociación entre supervivencia y edad, pues la muestra no tuvo suficiente tiempo de evolución y fue relativamente pequeña.

La ubicación de las lesiones en los hemisferios cerebrales y la línea media no presentó diferencias estadísticamente significativas en la mediana de supervivencia para toda la serie (Log-rank: 4,21; $p=0,07$). Sin embargo, en los pacientes con GBM, las lesiones ubicadas en la línea media o localización múltiple presentaron una mediana de supervivencia menor a 3 meses, de 8 meses (IC 95%: 3,4-12,5) para hemisferios cerebrales derechos y de 10 meses (IC 95%:5,7-14,2) para hemisferios cerebrales izquierdos. Las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas (**Figura 13**). La misma supervivencia de 3 meses en lesiones de línea media se observó en los

Resultados – Supervivencia global

gliomas grado III, en este caso con diferencias significativas (Log-rank: 8,22; $p=0,003$) cuando se comparó con lesiones en los hemisferios cerebrales. En los pacientes con gliomas grado II las medianas no se alcanzaron y no hubo diferencias significativas (Log-rank: 2,22 $p=0,49$).

Figura 13. Correlación entre supervivencia y lateralidad de la lesión en pacientes con gliomas grado IV.



Al correlacionar los grupos por grado histológico y su localización en los lóbulos cerebrales, cuando se evaluó todo el grupo de pacientes se identificó que las lesiones en los ganglios basales y el diencefalo fueron de peor pronóstico, con medianas de 4,0 meses (IC 95%: 0,0-9,9) y con una diferencia estadísticamente significativa (Log-rank: 4,44; $p=0,034$). En el grupo de gliomas grado IV, las lesiones localizadas en los lóbulos frontales y parietales demostraron mayor supervivencia, con un mediana de 14 meses para ambos (IC 95%: 1,8-26,1 y 4,8-23,1, respectivamente); la localización en ganglios basales y diencefalo, por el contrario, presentó una mediana de 2 meses (IC 95%: 0,53-3,4), constituyéndose en la peor supervivencia; empero, no se identificaron diferencias estadísticas significativas (Log-rank: 8,44; $p=0,08$). En el grupo de pacientes con gliomas

Resultados – Supervivencia Global

de bajo grado no se identificó tampoco diferencias estadísticas significativas (Log-rank: 4,22; $p=0,08$).

8.17 Análisis de supervivencia

En ninguna variable del SIP basal se encontraron cambios estadísticamente significativos para ninguno de los grados histológicos en el análisis de supervivencia global de Cox. En el EORTC QLQ-C30 basal, los pacientes con una lesión grado IV presentaron, tanto en la categoría de Función Emocional como en la de Función Cognitiva del EORTC QLQ-C30, una asociación significativa (HR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,03; $p=0,046$ y HR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,02; $p=0,031$, respectivamente). Lo mismo se observó en los pacientes con lesiones grado III en las categorías de Función Emocional (HR: 1,71, IC 95%: 1,05-2,79; $p=0,03$) y Función Cognitiva (HR: 1,24; IC 95%: 1,05-1,45; $p=0,011$).

En el análisis univariante se estableció la correlación de cada posible variable predictora con la supervivencia de todo el grupo de pacientes. Tal como se describe en la **Tabla 15**, se identificaron cinco variables estadísticamente significativas: la edad, el MMSE, el grado histológico, el volumen tumoral inicial y el porcentaje de resección tumoral. Estas cinco variables independientes se integraron en un modelo multivariante de regresión logística. En este modelo, solo el MMSE, el grado histológico y el porcentaje de resección tumoral mostraron un valor predictivo estadísticamente significativo (**Tabla 15**). La variable "Grado histológico" demostró un impacto mayor con un HR: 2,97 (IC 95%: 1,45-6,05; $p=0,003$), mientras que la puntuación basal en el MMSE y el porcentaje de resección tumoral demostraron un impacto moderado (HR: 0,97; IC 95%: 0,94-1,00; $p=0,049$ y HR: 0,98; IC 95%: 0,97-0,99; $p=0,008$ respectivamente).

Al realizar el análisis univariante, específicamente de los pacientes con GBM, la variables que resultaron estadísticamente significativas fueron edad, volumen tumoral inicial, porcentaje de resección tumoral, MMSE basal, Puntuación Total SIP y Dimensión Física en el SIP (**Tabla 16**). En el análisis multivariante de Cox solo la edad (HR: 1,03; IC 95%: 1,01-1,05; $p<0,001$) y la puntuación basal del MMSE (HR: 0,96; IC 95%: 0,93-0,99; $p=0,006$) presentaron un valor predictor estadísticamente significativo en los pacientes con GBM.

Resultados – Análisis de supervivencia

Tabla 15. Análisis Univariante y Multivariante de regresión de Cox de variables independientes que mostraron valor predictivo en Supervivencia para todo el grupo de pacientes.

Variable	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad	1,02 (1,01-1,04)	0,000*	1,01 (0,99-1,03)	0,072
MMSE	0,96 (0,93-0,98)	0,004*	0,97 (0,94-1,00)	0,049*
Grado histológico	2,62 (1,44-4,76)	0,002*	2,97 (1,45-6,05)	0,003*
Volumen tumoral inicial	1,21 (1,05-1,41)	0,008*	1,13 (0,92-1,39)	0,237
Porcentaje de resección tumoral	0,99 (0,98-0,99)	0,002*	0,98 (0,97-0,99)	0,008*

*Significancia estadística

Tabla 16. Análisis Univariante y Multivariante de regresión de Cox de variables independientes que mostraron valor predictivo en Supervivencia para pacientes con GBM.

Variable	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad	1,01 (1,00-1,03)	0,020*	1,03 (1,017 -1,050)	<0,001*
Volumen tumoral inicial	1,23 (1,04-1,47)	0,015*	1,10 (0,904-1,352)	0,327
Porcentaje de resección tumoral	0,98 (0,98-0,99)	<0,001*	0,99 (0,986-1,003)	0,220
MMSE	0,95 (0,93-9,76)	0,000*	0,96 (0,939-0,990)	0,006*
Puntuación Total del SIP	1,01 (1,00-1,02)	0,031*	0,99 (0,983-1,016)	0,939
Dimensión Física	1,01 (1,00-1,02)	0,036*	1,00 (0,993-1,024)	0,309

*Significancia estadística

9 Discusión

Los tumores malignos del SNC son una enfermedad devastadora para el paciente, no sólo por ser una entidad maligna incurable, sino por ser un problema que afecta a la función cerebral de forma directa e impacta de forma marcada y rápida la QoL de los pacientes ^{7,52}. Los tumores del SNC en el año 2012 representaron menos del 3% del total de casos nuevos de cáncer estimados en el mundo ^{79,213}; los gliomas representaron el 2% de todas las neoplasias, constituyéndose en los tumores primarios cerebrales más frecuentes (70-80%) ^{77,81,201} con una incidencia anual de seis a diez casos por 100,000 habitantes/año, 10 veces inferior al cáncer de mama o pulmón ^{116,190}. Los GBM tienen una incidencia ajustada por edad de 0,59 a 3,69 por 100,000 habitantes y la supervivencia a 1 año es del 36,5% en los GBM y del 61,3% para los AA ^{115,190}. Solo un 5% de los GBM sobreviven a los 5 años del diagnóstico ²⁰².

La prevalencia de pacientes con tumores malignos del SNC es variable alrededor del mundo; se reportan las incidencias más altas en Australia, Norteamérica y los países del norte de Europa, mientras que las más bajas son citadas en África ^{59,79}. Sin embargo, la baja incidencia de tumores cerebrales en países con menos recursos económicos es debido a la falta de registros sistematizados de pacientes en estos países. La incidencia en las últimas décadas ha ido aumentando en el mundo, hecho que se ha atribuido a la mayor disponibilidad de estudios de imagen y al cuidado médico más especializado ^{81,290}. En países latinoamericanos como Colombia y Brasil se ha reportado un aumento en la mortalidad por gliomas en los últimos años ^{178,212,213}. Ferlay et al. ⁷⁹, estimaron que los tumores malignos del SNC fueron, en Centroamérica y Sudamérica, la onceava causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en el año 2012 ⁷⁹. Pineros et al. ²¹³ analizaron las tasas de incidencia estandarizadas por edad de los tumores malignos del SNC en Latinoamérica. En Costa Rica fue de 3,7 en hombres y 2,6 en mujeres, que comparadas con otros países como El Salvador (0,6 hombres y 0,5 mujeres) y México (2,7 hombres y 2,5 mujeres) fueron tasas sensiblemente mayores ²¹³. Los gliomas en Costa Rica fueron la novena causa de mortalidad por cáncer en hombres y la onceava en mujeres, para el periodo 2003-2007, similar a países como Brasil y Surinam ²¹³.

A pesar de tener una incidencia significativamente inferior a la de otros tumores, el hecho de que los gliomas afecten de forma severa la QoL y su evolución rápida y agresiva

Discusión

(principalmente en los glioma de alto grado), los convierten en una entidad con un gran impacto no sólo para el paciente sino también para su entorno familiar y social.

Excepto casos aislados, ninguno de los pacientes con gliomas con un grado superior al I se cura de esta enfermedad. Los gliomas de grado II pueden tener una supervivencia de hasta 10 años; mientras que los gliomas de alto grado tienen una supervivencia media claramente inferior (entre 1 y 3 años) ¹⁵⁵. A pesar de la cirugía, la QT y la RT, el glioma difuso inevitablemente recurre y los pacientes mueren por la progresión más o menos rápida de la enfermedad ¹⁷⁶. En el otro extremo, los tumores gliales tipo I tienen un comportamiento benigno y su resección completa se puede considerar curativa ¹⁵⁵.

9.1 Datos clínicos

Los hallazgos identificados en relación con la distribución por sexo y gliomas del presente estudio fue de 1,42 a 1 hombre/mujer (58,8% hombres y 41,2% mujeres), lo que coincide con otros estudios ^{52,219}. Cabe subrayar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grado tumoral y el sexo (Chi cuadrado=0,84; $p=0,84$). Específicamente en los GBM, IDH no mutado, se han descrito relaciones hombre/mujer de 1,6/1 en EEUU y 1,3/1 en Suiza, mientras que en los GBM, IDH mutado, la relación es casi equitativa (0,96/1) ^{142,155,187,188,202}.

La media de edad en la que se presentaron los tumores para toda la serie fue de $49,4 \pm 15,1$ años (mín: 15; máx: 80 años). Tal y como se ha referido en la literatura, se encontró que, conforme aumentaba la edad de los pacientes, existió una mayor posibilidad de tener una lesión de mayor grado histológico (ANOVA $F=23,9$; $p<0,001$). Al unísono con la publicación de la clasificación de tumores del SNC de la OMS, 2016, la media de edad en el momento del diagnóstico en el GBM, IDH no mutado, fue de 61 años y de 48 años para el GBM, IDH mutado; en los gliomas anaplásicos, el AA tuvo una media de 38 años y el OA una mediana de 49 años, mientras que los gliomas grado II suelen presentarse a una edad de 38 años en el astrocitoma y de 44,3 en oligodendroglioma ¹⁵⁵. Estos datos son afines con los encontrados en el presente estudio, siendo de $18,2 \pm 4,3$ años para el grado I, de $40,7 \pm 13,4$ años para el grado II y de $43,1 \pm 13,9$ y $54,6 \pm 12,6$ años para los grados III y IV, respectivamente. En resumen, nuestro estudio coincide con los hallazgos de la literatura en cuanto a la distribución de las diferentes lesiones por edad y sexo.

9.2 Síntomas y signos generales

Los principales síntomas y signos que tradicionalmente se han descrito en pacientes portadores de gliomas son la cefalea, las crisis comiciales y los relacionados con la hipertensión intracraneal ²¹⁶. En los GBM, el desarrollo de los síntomas suele ser más rápido que en los gliomas de bajo grado, y en algunos casos son tan agudos que pueden simular un accidente vascular cerebral. Son frecuentes los signos focales como la hemiparesia, la alteración del lenguaje (que puede confundirse con confusión o delirio), la pérdida de sensibilidad o la afectación del campo visual ¹⁹².

En nuestro trabajo, al igual que en otros previos ²¹⁶, la cefalea fue el síntoma predominante y se presentó en un 70,1% de los pacientes (136 pacientes). Los déficits motores se presentaron en el 45,4% (88 casos), las crisis comiciales en 34,5% (67 pacientes) y los trastornos visuales en el 25,3% (49 casos). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la clínica de debut de los pacientes (Chi cuadrado: 0,68; p=0,41).

La edad y el grado histológico son factores que influyen en la forma de manifestación clínica en los pacientes con gliomas. La cefalea la presentaron más frecuentemente los pacientes jóvenes, pero su incidencia además puede variar dependiendo del grado histológico ²¹⁶. En nuestro caso, la cefalea fue más importante en la población menor de 50 años, observándose en el 78,9% de los pacientes en ese rango de edad (Chi cuadrado=6,07; p=0,03). No obstante, los déficits motores se presentaron más en los pacientes mayores de 50 años (Chi cuadrado=7,21; p=0,01) y fueron más frecuentes en pacientes con lesiones grado IV (Chi cuadrado=16,8; p=0,01). Las alteraciones visuales que nuestros pacientes manifestaron no se asociaron con alguna edad en particular (Chi cuadrado: 1,01; p=0,58). Según diferentes estudios, los pacientes que debutan con crisis comiciales suelen ser más jóvenes y con gliomas de bajo grado ²¹⁶. La edad promedio de presentación, según las fuentes bibliográficas consultadas, es a los 38-40 años ²¹⁶. Sin embargo, en nuestra serie no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la edad y la presencia o no de crisis comiciales (Chi cuadrado: 0,92; p=0,33).

También observamos que las crisis comiciales fueron más frecuentes cuando las lesiones se encontraban en el hemisferio dominante (Chi cuadrado=6,34; p=0,042) y en los pacientes con gliomas grado II (Chi cuadrado=34,2 p<0,001). En este sentido, diferentes

Discusión – Síntomas Generales

autores han reportado que las crisis comiciales en los gliomas de bajo grado varían entre 65-85% de los casos, en los gliomas grado III debutaron con crisis comiciales en un 64,5%, mientras que en los GBM ocurrió en un 37,8% de los casos ²¹⁶.

Kerkhof y Vecht ¹²⁶, en 2013, observaron que el tipo de crisis comicial en gliomas de bajo grado fue secundariamente generalizada en el 69,7% de los pacientes, parcial simple en 23,7% o parciales complejas en el 6,6% ¹²⁶. En el GBM, las crisis comiciales fueron en el 40% de los pacientes secundariamente generalizadas, 38% parciales simples, mientras que el 14,4% de los pacientes presentan ambos tipos. El estatus epiléptico se puede presentar hasta en el 12% de los pacientes ¹²⁶.

En cuanto a la localización de la lesión y crisis comiciales, Kerkhof y Vecht ¹²⁶ puntualizaron que las lesiones de bajo grado desarrollaron crisis comiciales en un 71% de los casos cuando se localizaban en el lóbulo frontal, un 37% cuando las lesiones se localizaron en el lóbulo temporal, de los cuales un 20% estaban en relación con la ínsula, y en el lóbulo parietal solamente un 9% ¹²⁶. La localización en el lóbulo occipital ha sido reconocida como la que con menos frecuencia presenta crisis comiciales. Los tumores que afectan estructuras de línea media generalmente no se presentan con crisis comiciales ¹²⁶. Kerkhof y Vecht ¹²⁶ observaron también que los GBM en el lóbulo frontal llegan a presentar crisis comiciales hasta en un 43% de los casos, mientras que en el lóbulo temporal llegan hasta un 27%. En el presente trabajo, de hecho, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas según la localización en lóbulos.

La epileptogénesis relacionada con los tumores no se ha dilucidado completamente, pero se sabe que es multifactorial, incluyendo factores del huésped y del tumor. En los tumores de crecimiento lento se asocia a hipersensibilidad por denervación cortical, alteración en la liberación de neurotransmisores y en el metabolismo local ²¹⁶.

9.3 Diagnóstico anatomopatológico y localización

Los pacientes con tumores grado IV fueron el grupo mayoritario de nuestra serie (65,3%), seguido de los pacientes con gliomas grado II (20,1%); en general, los gliomas de alto grado representaron, en total, el 77,2% de nuestra serie. La distribución observada concuerda con otros trabajos sobre este tema. Así por ejemplo, Duffau ⁶⁶ reportó que los gliomas grado II representaban un 15% de todos los gliomas ⁶⁶.

En Argentina, en un estudio de 157 pacientes, los enfermos con tumores de alto grado representaron un 80,3% y los de bajo grado fueron un 19,7% ²⁷². De forma similar, el Instituto Nacional de Cáncer de los EEUU reportó que los GBM constituyen el 80% de los gliomas intracerebrales ⁷⁴. Existe un predominio de los gliomas grado IV sobre los gliomas grado III, observado no solo en nuestro estudio (85% GBM y 15% gliomas grado III), sino también en otros estudios como el de Oslobanu y Florian ¹⁹⁴, en el que compararon 318 gliomas de alto grado en un periodo de 10 años y reportaron un 76% de los pacientes con gliomas grado IV y un 24% con gliomas grado III ¹⁹⁴.

En toda la serie de nuestro estudio, la distribución de los gliomas en los hemisferios cerebrales tendió a ser equilibrada, como sucede en la mayoría de los trabajos publicados; en nuestro caso fue de 50,5% en el lado izquierdo y 43,3% en el derecho. Después de estudiar 234 pacientes con gliomas (con la excepción intencional de los pacientes con gliomas grado III), Duffau et al. ⁶⁹, en el 2004, encontraron que el 52,1% (122 casos) se presentaron en el hemisferio izquierdo, y el 47,9% en el hemisferio derecho, resultados similares a los observados en nuestro estudio ⁶⁷. Wegman-Ostrosky et al. ²⁸⁰, en 2016, analizaron 155 gliomas de diferentes grados y encontraron la misma frecuencia en el hemisferio izquierdo que el derecho (46%), mientras que el 8% restante presentaban localización central o bilateral ²⁸⁰.

En nuestro estudio, el porcentaje de distribución, específicamente de los GBM, también fue similar entre el lado derecho y el izquierdo, con unos valores de 46,0% y 46,7% respectivamente. En el estudio de Duffau et al. ⁶⁹, la distribución de los GBM (102 casos) fue prácticamente igual en ambos lados, 50 casos en el lado izquierdo y 52 en el derecho ⁶⁷. Así mismo, en el estudio de Oslobanu y Florian ¹⁹⁴, se describió que los gliomas de alto grado se encontraban en el hemisferio derecho en un 47,16%, en el izquierdo en un 44,65%. Pérez-Ortiz et al. ²¹⁰ encontraron en pacientes cubanos portadores de gliomas de

Discusión – Diagnóstico anatomopatológico y localización

alto grado que no existió preferencia entre un hemisferio u otro y que la mayoría de las lesiones se extendían más allá de un lóbulo.

En el caso de nuestros pacientes, en los gliomas grado II no encontramos una distribución equitativa por hemisferio como sucedió en los pacientes con GBM. En estos pacientes se observó una mayor distribución de las lesiones en el hemisferio dominante (69,2% hemisferio izquierdo, 27 casos). Los datos sobre distribución derecha e izquierda de los gliomas grado II en los diferentes estudios son heterogéneos. Por ejemplo, Wang et al.²⁷⁸, en un estudio con 231 pacientes con gliomas grado II, reportó que el 53,7% se encontraba en el hemisferio izquierdo y el 46,3% en el derecho²⁷⁸ y Tanriverdi et al.²⁵⁷, quienes estudiaron únicamente casos de gliomas grado II en lóbulos frontales, encontraron que de 40 pacientes, 22 tenían el tumor en el lado izquierdo (55%) y 18 en el derecho (45%). Sin embargo, un estudio realizado por Turkoglu et al.²⁶⁵, con 63 pacientes, demostró una ligera predominancia de las lesiones en el hemisferio derecho (57,2%) respecto al izquierdo (42,8%).

Los tumores gliales se localizan con mayor frecuencia en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales; de hecho, es a través de la misma sustancia blanca que se diseminan hacia otros territorios cerebrales y es frecuente su localización en las comisuras cerebrales¹⁵⁵ (**Figura 14**). Un 6,2% (12 pacientes) de los pacientes en nuestra serie presentó una localización en la línea media; en ellos se comprometían estructuras como el cuerpo caloso y el hipotálamo (algunos de ellos con extensión hacia ambos hemisferios cerebrales). De los 12 casos registrados en línea media, 11 eran gliomas de alto grado (**Tabla 5**).

Como se ha descrito, el GBM propiamente suele ser supratentorial, unilateral en su gran mayoría o bilateral en menos casos, y puede ser multicéntrico¹⁰⁹. Hernández-Reyna et al.¹⁰⁹, en 120 pacientes mexicanos, encontraron que la lesión era bilateral en 7%, involucrando ambos lóbulos frontales, dato similar al nuestro. Oslobanu y Florian¹⁹⁴, en pacientes con gliomas de alto grado, observaron que las lesiones de línea media constituyeron el 7,5% y bilateral en 0,6%. Todos estos resultados son similares a los nuestros. El estudio de Helseth et al.¹⁰⁷ detectó un 14,7% de pacientes con lesiones bilaterales en una muestra de 516 pacientes.

Por otro lado, varios estudios han descrito una mayor frecuencia de casos multicéntricos, a diferencia de nuestro estudio, en que solo observamos dos pacientes con diagnóstico de

Discusión – Diagnóstico anatomopatológico y localización

GBM (1%) (**Tabla 5**). Tait et al.²⁵⁵ encontraron un 4,4% entre 625 pacientes con GBM. Tal como hemos discutido en el capítulo de Epidemiología y Biología Molecular en gliomas, la mayoría de estudios en general describen que la multicentricidad de los gliomas oscila en un rango ~2-9% de los GBM^{64,271}, por lo que nuestros hallazgos son claramente inferiores a los reportados.

El compromiso de múltiples lóbulos se ha descrito en 2-10% de los gliomas de alto grado. Como se discutió en el capítulo 4 de Metodología, por una estrategia de agrupación, en esta investigación se asignó la ubicación por lóbulos según el lóbulo preponderante donde se localizaba el tumor. En nuestra serie se demostró una preferencia de los tumores gliales por los lóbulos frontales, tanto cuando se visualizó todo el grupo como cuando se analizaron los pacientes con GBM (37,6%). Para los pacientes con lesiones de alto grado, el lóbulo temporal fue el segundo lóbulo afectado en frecuencia, en 24% (**Tabla 6**). Un detalle interesante en este trabajo fue encontrar que la incidencia de la ubicación en los ganglios basales y el diencefalo (12%) prácticamente igualaba al lóbulo parietal (11,3%). La mayoría de trabajos sobre este tema, como en el estudio de Wegman-Ostrosky et al.²⁸⁰ describen ciertas coincidencias, como que el mayor porcentaje (34%) se ubicaba en el lóbulo frontal, seguido del temporal (24%). También describieron que el lóbulo parietal se presentó en 21% y, en último lugar, el lóbulo occipital (4%). El 17% restante lo encontraron en otras áreas como el tálamo, región intraventricular, ínsula, tallo cerebral y cuerpo calloso²⁸¹.

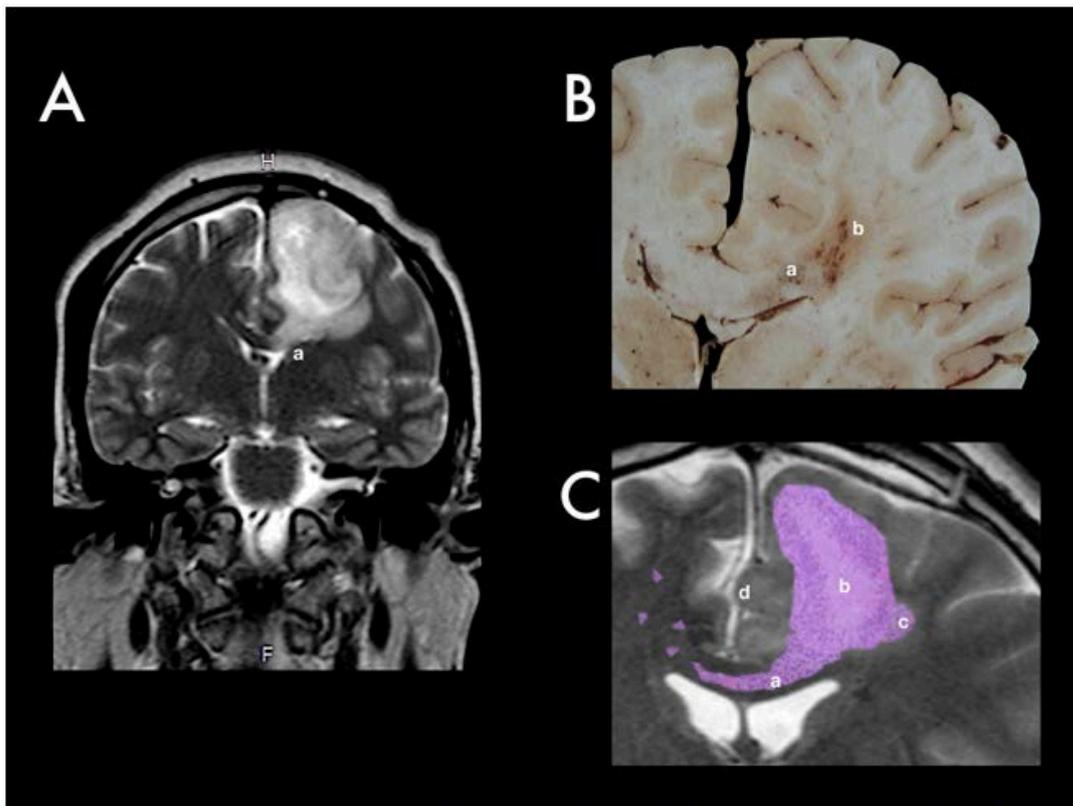


Figura 14. Imágenes de pacientes portadores de gliomas de alto grado con infiltración del cuerpo calloso.

- A.** Corte coronal de RM en secuencia T2 de un paciente portador de glioma grado III ubicado en lóbulo frontal. La lesión se evidencia como hiperintensa, con leve efecto de masa y con infiltración del cuerpo calloso (a).
- B.** Corte coronal de cerebro de un paciente portador de glioma de alto grado localizado en lóbulo frontal donde se observan (a) infiltración del cuerpo calloso y (b) áreas de necrosis intratumoral. Fotografía cortesía del Dr. Raúl Bonilla. Neuro-patólogo. Costa Rica.
- C.** Corte coronal de una RM en secuencia T2 en la que se reconstruye un patrón de crecimiento de un GBM, en ella se ilustran (a) infiltración hacia el cuerpo calloso, (b) áreas de necrosis interna, (c) infiltración de una circunvolución aledaña, (d) efecto de masa sobre la línea media.

La descripción sobre la localización específica de los GBM en nuestra serie fue similar a otros estudios en la literatura, que recalcan distribuciones similares. Por ejemplo, Simpson et al. ²⁴⁴, en población norteamericana, encontraron que el 43% de los GBM se localizaban en el lóbulo frontal, 28% en el temporal, 25% en el parietal y solamente 3% en el occipital ²⁴⁴. Según Hernández-Reyna et al. ¹⁰⁹, en una población mexicana, el lóbulo frontal se vio afectado en 40,8%, seguido del lóbulo temporal con 27,5%, y el lóbulo parietal en 15%.

Las localizaciones en el lóbulo occipital (8,7%) y lesiones profundas en ganglios basales y el diencefalo (11,9%) fueron, en este trabajo, frecuentes en pacientes con lesiones de GBM y no tanto en grados inferiores. Doce de los trece pacientes con lesiones ubicadas

Discusión – Diagnóstico anatomopatológico y localización

en el lóbulo occipital (Fisher test=4,72; $p=0,04$) y el 75% de los pacientes (18 de 24 casos) con lesiones en los ganglios basales y el diencefalo eran pacientes con lesiones grado IV. Uno de los motivos que pueden explicar las diferencias observadas con lo registrado previamente por la literatura puede ser que son pocos los estudios relacionados con la ubicación en lóbulos que consideraron a los ganglios basales y el diencefalo como un territorio específico. El hecho de que en nuestro estudio lo definiéramos como un territorio específico probablemente redujo el número de casos lobares. Las lesiones localizadas en el lóbulo temporal ($p=0,02$) y el lóbulo occipital ($p=0,03$) fueron más comunes en pacientes mayores de 50 años, situación esperable pues, como se comentó, son más frecuentes en pacientes con GBM.

Se ha sugerido en otros estudios que los gliomas grado II tienen preferencia por crecer en áreas elocuentes. Sin embargo, no existe consenso en la literatura respecto a la definición y categorización de las zonas elocuentes. En general, se considera elocuenta el área motora primaria, el área de Broca, el giro angular del hemisferio dominante (área de Wernicke), el área somato-sensorial primaria, la corteza visual, los ganglios basales, el tálamo, el cuerpo caloso y la cápsula interna. Los tumores que crecen bordeando, sin extenderse al área elocuente, se consideran semi-elocuentes. Estas lesiones se encuentran en el área motora suplementaria, el área paralímbica, la región insular y la temporo-mesial que afectan la amígdala o el hipocampo. Las demás regiones son consideradas no elocuentes⁹⁴.

Duffau y Capelle⁶⁷ analizaron 132 casos de gliomas grado II y encontraron que el 82,6% se ubica en áreas elocuentes, principalmente en el área motora suplementaria (27,3%) y en la ínsula (25%), mientras que son prácticamente inexistentes en el lóbulo occipital (0,75%) y en la unión parieto-temporo-occipital derecha (0,75%)⁶⁷. En nuestro estudio en los pacientes con lesiones grado II, las localizaciones frontal e insular (38,6% y 20,5% respectivamente) fueron las más frecuentes, esta última estadísticamente significativa ($p=0,02$) cuando se comparó con lesiones de alto grado (20,5% vs 3,3%). Como se mencionó párrafos atrás, tales lesiones son prácticamente inexistentes en el lóbulo occipital (solo un caso). Por su parte, Rezvan et al.²²², 2009, en una serie de 130 pacientes, no reportaron la ínsula como localización, sino que señalaron que el 57,7% de los enfermos presentaban lesiones en el lóbulo frontal, 27,7% en el temporal y 14,6% en otras localizaciones²²².

Discusión – Diagnóstico anatomopatológico y localización

Como era de esperar, los pacientes con lesiones grado I se ubicaron en lugares diferentes, cerebelo principalmente; sin embargo, este grupo solo fue representado por 5 pacientes y la ubicación de las lesiones concuerdan con las descritas por otros autores^{103,223}.

9.4 Estimación del volumen tumoral inicial

Aunque la mediana del volumen tumoral inicial estimada en toda la cohorte fue de 87,5 cc (mín: 2,3; máx: 290,7), los pacientes con GBM presentaron la mediana más baja en comparación con los otros grados histológicos, mostrando, además, una variabilidad importante del volumen tumoral inicial con cambios estadísticamente significativos (ANOVA $F=3,763$; $p=0,012$) (**Figura 6**). Las lesiones grado II y grado III presentaron volúmenes tumorales mayores. Existen estudios con medición del volumen preoperatorio en gliomas grado II que, comparado con nuestro estudio (mediana 57,48 cc; mín: 5,27; máx: 257,4), mostraron resultados menores o mayores. Así por ejemplo, Pala et al.²⁰³ mostraron un volumen preoperatorio con una media de 33,7 cc en 33 pacientes; empero, otros autores encontraron un volumen preoperatorio de $69,3 \pm 57,3$ cc²⁴⁶ similar al nuestro. Por otro lado, el volumen preoperatorio en gliomas de alto grado descrito en nuestro estudio fue similar a estudios como el de Fukui et al.⁸⁶, quienes, en un análisis volumétrico de 168 pacientes con gliomas de alto grado, describieron una media de $46,0 \pm 37,0$ cc, cercana a las lesiones grado III cuya mediana fue de 51,16 cc (mín: 8,94; máx: 289,75) y de 39,11 cc (mín: 0,1; máx: 290,67) para las lesiones grado IV.

El lóbulo insular fue la localización que registró un mayor volumen tumoral inicial ($111,6 \pm 82,0$ cc; ANOVA $F=7,65$; $p=0,021$). Como mencionamos previamente, en el lóbulo insular se presentaron, principalmente, lesiones de bajo grado cuyos síntomas y signos son más silentes, lo que podría explicar por qué lesiones localizadas en este sitio llegan a presentar un volumen mayor al momento del diagnóstico. Igualmente, el estudio de Pereira et al.²⁰⁹ en gliomas de alto y bajo grado que fueron operados despiertos, encontró que los tumores de mayor volumen se localizaron en la ínsula del lado izquierdo ($103,8 \pm 63,9$ cc), seguidos del opérculo frontal izquierdo ($63,2 \pm 64,0$ cc) y la ínsula derecha ($63,1 \pm 19,7$ cc). Sobre lateralidad y el volumen inicial en tumores cerebrales, Drewes et al.⁶⁵ señalaron diferencias estadísticamente significativas en los tumores de localización en el hemisferio derecho (24,7 cc), que presentaron en el debut un mayor volumen que aquellos localizados en el hemisferio izquierdo (18,9 cc). Esto no se encontró en nuestro trabajo. Drewes et al.⁶⁵ sugirieron que el motivo de esta diferencia entre lesiones derechas e izquierdas se debe a que las lesiones derechas tienden a ser más silentes que las izquierdas⁶⁵.

9.5 Puntuación basal en la escala de Karnofsky

Los resultados encontrados en la literatura respecto a la KPS y los pacientes con gliomas son variados. Cuando se valoraron estudios que incluyeron una muestra de pacientes con lesiones gliales de todos los grados, Krieg et al.¹³⁸ reportaron una mediana de KPS en 85 puntos (rango de 40-100) y Burks et al.³⁸ reportaron una mediana preoperatoria de 70 puntos para pacientes con gliomas de grado II, III y IV. Nuestros resultados para toda la serie reflejaron una media de $75,8 \pm 18,1$ puntos y la mediana fue de 80 puntos, resultados similares a los previamente descritos.

Como era de esperar, los pacientes con lesiones grado II y grado III ($79,5 \pm 19,0$; $79,1 \pm 13,1$ respectivamente), comparados con los pacientes grado IV ($73,4 \pm 18,5$), presentaron mejores condiciones generales: los primeros en ocasiones solo presentaban crisis comiciales como su única alteración clínica, a diferencia de los pacientes con tumores grado IV cuyos síntomas y signos fueron más severos. No obstante, no existieron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $F=2,57$; $p=0,058$) en las puntuaciones en la KPS entre los grado II ($79,5 \pm 19,0$) y IV ($73,4 \pm 18,5$).

Aunque algunos estudios reportaron resultados similares al nuestro, los datos de dichos estudios podían variar de acuerdo a la población valorada; por ejemplo, había estudios que solo contemplan pacientes con una puntuación mayor de 70 puntos y otros a todos los pacientes independientemente de la puntuación de la KPS. Teniendo en cuenta estas consideraciones, Yavas et al.²⁹³, en pacientes con lesiones de bajo grado, reportó una mediana de 90 puntos, aunque excluyó pacientes con KPS menores de 70. Turkoglu et al.²⁶⁵ describieron, en pacientes con tumores de bajo grado, que el 47,6% de los pacientes consiguieron 100 puntos, 90 puntos en 39,6% y 80 puntos en 12,8%, demostrando que la mayoría de sus pacientes presentaban KPS elevadas en este grupo. Sin embargo, en este estudio no se evaluaron pacientes con KPS menores a 70 puntos.

Aunque la mayoría de pacientes con lesiones de bajo grado pueden tener una KPS elevada, algunos de ellos presentan, ya desde su diagnóstico, puntuaciones bajas. Para nuestro grupo de pacientes con gliomas de bajo grado observamos que el 15,4% de los pacientes presentaban puntuaciones inferiores a 70. Al respecto, un estudio iraní del año 2015 reportó una KPS menor de 70 puntos en 24% de 110 pacientes con gliomas de bajo grado supratentoriales²⁶⁰. Estos datos indican que, aunque es esperable que un paciente

Discusión – Puntuación basal en la escala de Karnofsky

con un glioma de bajo grado presente una puntuación alta en la KPS, algunos de ellos en el momento del diagnóstico se presentan en una fase avanzada de su enfermedad.

Los diferentes estudios —incluyendo el nuestro— concuerdan que en pacientes con GBM se presentó una mayor afectación en la KPS si se compara con pacientes con gliomas de grados inferiores, tal y como se describió anteriormente. Al respecto, la media de afectación en nuestro estudio fue cercana a la que reportó Klein et al.¹³⁴ en su estudio en pacientes con glioma de alto grado (media de 76,7 puntos). Aunque hay estudios que describen mejores resultados, Cheng et al.⁵⁰, en un estudio con pacientes recién diagnosticados, reportó una mediana preoperatoria de 90 puntos para pacientes de alto grado.

Otros estudios, como los de Tait et al.²⁵⁵, describieron que el 46,6% pacientes con GBM tuvieron una puntuación en la KPS menor a 70 puntos. Kumar et al.¹³⁹ reportaron un 43,7% de pacientes con GBM con puntuaciones en la KPS en esos rangos. Estos datos fueron ligeramente más altos que los obtenidos por nosotros, pues para alto grado fue de 30,1% y para GBM de 33,3%. Ekici et al.⁷³, con resultados similares a los nuestros, encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la KPS <70 (29,6%) y ≥70 (70,4%).

A pesar que la KPS ofrece una evaluación de la condición general del paciente, en las lesiones de alto grado la heterogeneidad de los resultados manifestados en los diferentes estudios permite entrever que por sí sola no es una escala para tipificar de forma apropiada a los pacientes con patología oncológica del SNC, por lo que no debería ser considerada como una escala específica para tomar decisiones neuroquirúrgicas. Es muy posible que estructuras cerebrales comprimidas por el tumor, al ser liberadas con el procedimiento quirúrgico, presenten en el postoperatorio mejorías significativas en la KPS.

La ubicación de la lesión en la línea media o el hemisferio izquierdo afectó de forma significativa la puntuación en la KPS comparada con las lesiones derechas (ANOVA $F=2,80$; $p=0,02$) (**Tabla 7** y **Figura 7**). En este sentido autores como Yavas et al.²⁹³ no encontraron diferencias atribuibles a la lateralidad de la lesión y la KPS, sin embargo, estos autores mencionan que otros estudios como los de Klein et al.¹³⁴ si encontraron estas diferencias.

Discusión – Puntuación basal en la escala de Karnofsky

Aunque en los próximos párrafos profundizaremos en la lateralidad, es posible especular que los elementos que evalúan la KPS reflejen de forma más puntual funciones cerebrales que se han descrito con más preponderancia en el hemisferio izquierdo. De hecho, hay estudios que indican que los pacientes con lesiones en hemisferio izquierdo tienden a manifestar antes la enfermedad que los que son portadores de lesiones en el hemisferio derecho ⁶⁵.

A pesar de que nosotros no encontramos diferencias significativas entre el KPS y el lóbulo afectado, es importante comentar que Chang et al. ⁴⁷, en 281 casos de gliomas grado II, describieron que la KPS se encontraba entre 80-100 puntos cuando se ubicaba el glioma en áreas elocuentes y entre 90-100 puntos en áreas no elocuentes. Estos datos contrastan con series como la de Duffau ⁶⁶, quien describió una puntuación de 100 puntos en gliomas grados II en áreas elocuentes.

Aunque las lesiones en los ganglios basales y el diencéfalo mostraron una mayor afectación en la KPS, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Chi cuadrado: 0,77; $p=0,97$). De la misma manera, otra investigación también describió hallazgos como el mencionado ⁶⁵. Tampoco se observaron cambios estadísticos significativos cuando se evaluó la KPS con el sexo, la edad o el volumen tumoral inicial. Este último aspecto fue llamativo, pues pensábamos que era de esperar más afectación a mayor volumen tumoral inicial. No obstante, esta correlación no fue importante. A diferencia nuestra, otros autores encontraron que los pacientes mayores a 50 años tendieron a presentar puntuaciones de KPS más bajas ¹⁵⁸.

En general, se ha reportado una mejor QoL basal cuando los valores en la escala de Karnofsky están por encima de 80 puntos ¹⁶⁰. En nuestro estudio, la KPS se identificó como la variable predictora más relacionada con las variables de QoL basal en el análisis de regresión logística. Cuando más baja fue la puntuación del paciente en la KPS, se observó un deterioro más marcado en todas las categorías del QoL, aunque este efecto fue moderado. Este comportamiento fue inverso en la variable Fatiga del EORTC QLQ-C30 (OR: 0,97; IC 95%: 0,99-0,95; $p<0,009$), de tal manera que una KPS baja se asoció a menos Fatiga. Este resultado podría explicarse porque los pacientes con menores KPS tienen una menor capacidad para expresar la fatiga.

Mahalakshmi y Vanisree ¹⁵⁸ identificaron correlaciones estadísticamente significativas entre las escalas de Funciones Físicas, Emocional, Cognitiva, Social, de Rol, EGCV y Fatiga

Discusión – Puntuación basal en la escala de Karnofsky

del EORTC QLQ-C30 con la puntuación de KPS basal. Aquellos pacientes con puntuaciones mayores o iguales a 80 puntos en KPS presentaron una mejor puntuación en estas subescalas de QoL. Yavas et al.²⁹² describieron que los pacientes con gliomas de alto grado que presentan una KPS entre 70 y 80 tienen valores más bajos en la EGCV. Cheng et al.⁵⁰ identificaron también que en los gliomas grados III y IV la puntuación de KPS se relacionó con la Función Física y la EGCV del EORTC QLQ-C30, aunque esta última era más débil; los pacientes con KPS entre 80-100 mostraron menos afectación en Fatiga. Budrukkar et al.³⁵ evidenciaron este mismo aspecto al encontrar que puntuaciones menores a 70 en KPS correlacionaban con una peor QoL global en pacientes con tumores cerebrales primarios, incluyendo gliomas de alto y bajo grado, así como otros tumores de SNC. Sin embargo, otros estudios mostraron resultados diferentes. Así, Osoba¹⁹⁵ no encontró relaciones significativas entre QoL y las puntuaciones de KPS para pacientes con gliomas de alto grado; mientras que el Cheng et al.⁵⁰ señalaron resultados heterogéneos y no significativos entre KPS y las variables de QoL. Esta información sugiere que la KPS se correlaciona bien con diferentes subescalas de QoL, como sucedió en nuestro estudio, aunque estas correlaciones no fueron homogéneas, tal como se describió en otras investigaciones.

También se observó que tener un KPS bajo en el momento del diagnóstico se asoció, para toda la serie, con un riesgo de mayor deterioro en los tests postoperatorios en aspectos intelectuales/emotivos (Actividad Intelectual del SIP OR: 1,05; IC 95%: 1,02-1,08; p=0,007; Función Emocional del EORTC QLQ-C30 OR: 1,05; IC 95%: 1,01-1,09; p=0,038) y Fatiga del EORTC QLQ C-30 OR: 1,25; IC 95%: 1,04-1,49; p=0,016). Esta tendencia también se presentó en el paciente con GBM en el test postoperatorio en la Actividad Intelectual (OR: 1,05; IC 95%: 1,02-1,07; p=0,001) y Fatiga (OR: 1,08; IC 95%: 1,03-1,14; p=0,004) (**Tablas 13 y 14**).

En otros instrumentos de QoL, como el EQ-5D-3L, Sagberg et al.²²⁹ identificaron que tener un mejor KPS preoperatorio fue predictor estadísticamente significativo de mejor QoL y mayor supervivencia postoperatorias en diferentes controles a través de un año de seguimiento después de la cirugía. Sin embargo, otros autores como Jakola et al.¹¹⁹ analizaron el cambio postoperatorio en relación con los puntajes de KPS basal y no pudieron identificar relaciones estadísticamente significativas, por lo que argumentan que pruebas como el EQ-5D-3L son muy generales y carecen de preguntas específicas sobre la afectación de la enfermedad.

9.6 Puntuación basal en MMSE

Un examen neurocognitivo formal requiere un estudio prolongado y fatiga con facilidad a los pacientes con tumores cerebrales, por lo que el MMSE es una alternativa frecuentemente utilizada. Sin embargo, este test puede subestimar la proporción de pacientes con deterioro cognitivo y se pueden perder cambios moderados, pero clínicamente importantes ¹³¹. Los resultados en el test de MMSE de nuestra serie evidenciaron diferencias estadísticamente significativas según el grado tumoral (ANOVA $F=2,38$; $p=0,04$). En nuestro estudio observamos puntuaciones más bajas cuando el paciente tuvo un GBM ($21,9 \pm 7,4$ puntos). Sin embargo, aunque los pacientes con lesiones grado I mostraron el mejor resultado ($28,2 \pm 2,5$ puntos), los pacientes con lesiones grado III obtuvieron puntuaciones mejores ($25,1 \pm 4,3$) que los pacientes con lesiones grado II (23 ± 7 puntos). En este sentido, el estudio de Stanca et al. ²⁴⁹, en gliomas de diferentes grados, encontró que no existían diferencias significativas entre las puntuaciones de los pacientes con gliomas grado II ($27,2$) y grado III ($26,7$), aunque sí se observaron puntuaciones más bajas en los pacientes con gliomas grado IV ($25,1$).

Nuestros resultados, comparados con otros estudios, mostraron que los niveles de MMSE en general fueron peores que los de otras series, independientemente del grado histológico. Esto se observó especialmente en los pacientes con tumores grado II ($23,6 \pm 7,08$ puntos). Brown et al. ³², en pacientes con gliomas de bajo grado, observaron una mediana de 29 puntos en el MMSE (min: 2; máx: 30 puntos). Sarubbo et al. ²³⁴ también analizaron gliomas de bajo grado, pero únicamente los localizados en áreas elocuentes y encontraron un MMSE preoperatorio con una media de 29,2 puntos. Daniels et al. ⁵⁸ reportaron una media de MMSE de $27,9 \pm 3,7$ en un estudio sobre supervivencia en pacientes de glioma de bajo grado. Todos estos resultados fueron más altos que los observados en nuestra serie. Las diferencias observadas pueden deberse a que la mayoría de los estudios citados involucraron a pacientes que ya habían sido operados y estaban pendientes de tratamientos adyuvantes. Esta diferencia pudo distorsionar los resultados ya que, en este escenario, los pacientes seleccionados pudieran estar sesgados hacia mejores puntuaciones. En nuestro estudio, las puntuaciones observadas reflejan la situación basal en el debut clínico del tumor glial. También es importante destacar que los pacientes de nuestra serie pertenecían a grupos con diferentes niveles de educación, algunos con educación primaria y otros aún sin ella. Estas diferencias podrían también

Discusión – Puntuación basal en MMSE

justificar que nuestros resultados de MMSE son inferiores a los reportados por otros autores, indicando más una diferencia basal en el grado de educación que una mayor afectación cognitiva, tal y como se describió en el capítulo de la Introducción 9,84,151,165,167,259.

Los pacientes con lesiones en el hemisferio dominante y en línea media tuvieron peores resultados en el MMSE (**Tabla 7**), con una puntuación media de $19,1 \pm 9,3$ y $19,7 \pm 9,6$ puntos respectivamente, si se comparan con pacientes con lesiones en el hemisferio derecho ($24,9 \pm 4,8$ puntos). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (ANOVA $F=3,35$; $p=0,01$). Aunque no observamos diferencias estadísticamente significativas según el lóbulo cerebral afectado (ANOVA $F=2,11$; $p=0,22$), las lesiones que se ubicaron en el lóbulo temporal mostraron las puntuaciones medias más bajas ($18,9 \pm 9,3$ puntos). Stanca et al.²⁴⁹ observaron, en pacientes con gliomas grado II y III, diferencias significativas entre el hemisferio derecho y el izquierdo, pues este último mostraba puntuaciones más bajas. Sin embargo, el mismo estudio señaló que en los gliomas grado IV no existieron diferencias estadísticamente significativas en relación con la dominancia hemisférica ni la localización²⁴⁹.

Del mismo modo que en la KPS, no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones por sexo y edad (t student= $0,22$; $p=0,84$; t student= $0,66$; $p=0,55$) ni tampoco encontramos una correlación importante entre MMSE y el volumen tumoral inicial ($R^2=0,024$; $p=0,033$). Esta ausencia de diferencias significativas también se evidenció en estudios previos como el de Stanca et al.²⁴⁹.

En la evaluación de la QoL, los resultados mostraron que variables como las Funciones Física y Cognitiva del EORTC QLQ-C30 fueron mejores cuando el test de MMSE fue mayor, aunque en el caso de la Dimensión Psicosocial del SIP este efecto fue negativo. Como dato interesante, Cheng et al.⁵¹, detectaron que los pacientes con mejores niveles en la puntuación del MMSE mostraron mejor respuesta en EGCV, Función Cognitiva y Física, y Fatiga de manera estadísticamente significativa.

En una cohorte de pacientes con cáncer avanzado —gastrointestinal, pulmón, mama y urogenital—, se correlacionó el estado basal cognitivo con el cuestionario del EORTC QLQ-C30¹⁷⁹. En este estudio se observó una correlación estadísticamente significativa entre la Función Cognitiva y las puntuaciones del MMSE¹⁷⁹. Este estudio encontró, en su muestra,

Discusión – Puntuación basal en MMSE

una media de 26,5 en MMSE y señala que, con frecuencia, los pacientes con cáncer avanzado evidencian un impacto importante en las capacidades cognitivas ¹⁷⁹.

9.7 Calidad de Vida

Carr ⁴¹ señalaba que la forma en que pensamos acerca de la salud y la atención de la salud está cambiando. Los dos factores que impulsan este cambio, según él, son el reconocimiento de la importancia de las consecuencias sociales de la enfermedad y el reconocimiento de que las intervenciones médicas tienen como objetivo aumentar la duración y la calidad de la supervivencia. Por estas razones, la calidad, eficacia y eficiencia de la atención de la salud se evalúan a menudo por su impacto en la QoL de los pacientes ⁴¹. La QoL relacionada con la salud nunca ha sido tan relevante como lo es en la actualidad, en el cuidado de la salud en general y en el campo de la oncología de forma específica ⁴³. En la esfera oncológica se ha enfatizado más el concepto individualizado de la QoL y la mayoría de trabajos destacan su multidimensionalidad, que incluye síntomas comunes, los efectos adversos de tratamiento, el estado funcional, la percepción de salud y bienestar, de forma ideal definida por el mismo paciente.

No fue sino hasta inicios del nuevo milenio que, en la literatura neuro-oncológica, se introdujo el tema de la QoL como un requisito imprescindible a evaluar en el tratamiento de los gliomas ^{24,52}. En los pacientes portadores de gliomas esto tiene una especial importancia no sólo prolongar la vida, sino mantener una QoL aceptable. Este objetivo es todavía más importante con la introducción, en las últimas décadas, de la combinación de la RT y la QT, ya que, aunque estas aumentan de una forma clara la supervivencia, agregan al paciente riesgos de toxicidad ²⁵². Tanto el tumor como su tratamiento pueden tener un efecto negativo sobre la QoL; de esta manera, los beneficios de un tratamiento intenso para prolongar la supervivencia en pacientes con tumores cerebrales deben sopesarse con el impacto negativo en la función neurológica y la QoL. Este hecho obliga a incorporar una adecuada valoración de la QoL en el manejo de los pacientes portadores de gliomas que permita evaluar si el tratamiento con cirugía, RT, QT y tratamiento de apoyo realmente mejoran la QoL de los pacientes, además de prolongar su supervivencia ⁶³.

Los aspectos de la experiencia subjetiva y objetiva de un individuo con una enfermedad como un tumor cerebral primario se relacionan, directa e indirectamente con la salud, la enfermedad, la discapacidad, el deterioro y son de gran importancia para el mismo individuo, para su familia y para la sociedad. Autores como Grant et al. ⁹⁵ han expresado

que la evaluación del paciente con un glioma y su tratamiento debe incluir sus condiciones funcionales y su bienestar, y se debe distinguir entre “deterioro, discapacidad e invalidez”⁹⁵. El “deterioro” es una consecuencia directa de la enfermedad y se evalúa usando un examen neurológico y neuropsicológico. La “discapacidad” es el impacto del deterioro neurológico en la habilidad del paciente de realizar sus AVD y se evalúa con escalas como la misma KPS, usada para medir la capacidad para ejecutar las AVD⁹⁵. La “invalidez” es la consecuencia de la discapacidad en el bienestar del paciente y puede ser medida por escalas como la *Modified Ranking Handicap*, aunque estas no son específicas para pacientes con tumores cerebrales⁹⁵. A partir de estas ideas, el deterioro neurológico es una medición muy puntual, comparado con la discapacidad y la invalidez, pero aún más con la QoL. Este tipo de evaluaciones nos aportan información sobre la influencia del tumor cerebral en la vida diaria del paciente, pero no son un reflejo exacto del efecto en la QoL del individuo.

La QoL relacionada con la salud es la evaluación de la función física, psíquica, psicológica, emocional y social que repercute en las AVD. Estos requisitos requieren un instrumento multidimensional que debe ser, preferiblemente, evaluado y contestado por el mismo paciente¹. Carr⁴¹ sostiene que las percepciones de la salud y su significado varían entre individuos y dentro de un individuo con el tiempo. Las medidas de la QoL resumen los juicios que las personas hacemos para describir nuestras experiencias de salud y enfermedad⁴¹.

9.8 Calidad de Vida y SIP

Los cuestionarios generales de QoL, como el SIP, han permitido evaluar una serie de patologías de diferente índole, entre ellas enfermedades que comprometen el SNC y algunas inclusive en relación con patologías neuroquirúrgicas, tal y como se ha recalcado en la Introducción. No obstante, no se identificó en las búsquedas bibliográficas ningún estudio relacionado con gliomas y el SIP, por lo que no fue posible comparar nuestros resultados con otros trabajos similares. Por esta razón, se hizo una recopilación de estudios que utilizaron el SIP con el objetivo de identificar los niveles de afectación de pacientes con otras patologías, tanto del SNC como extra-cerebrales, y poder así comparar nuestros resultados. Dichos estudios se resumen en la **Tabla 17**.

En aquellos estudios de enfermedades que no involucraron el SNC se identificó una tendencia a tener niveles de afectación leves y moderados en la Puntuación Total del SIP, con valores que oscilaron entre 14 y 24 puntos. En este grupo incluimos diagnósticos de enfermedades degenerativas de la columna vertebral, alteraciones renales y pulmonares, entre otras ^{5,62,147}. En estos estudios, los resultados de las Dimensiones Física y Psicosocial no mostraron diferencias significativas entre ellas; solo en patologías como la distrofia muscular y la lumbalgia se observó un mayor compromiso físico.

Cuando se distinguió entre enfermedades que involucraron una afectación del SNC, los niveles de compromiso de la Puntuación Total del SIP fueron mayores que en las anteriores, con puntuaciones medias que fluctuaban entre los 16 y los 37 puntos. Sin embargo, aquellas enfermedades con mayor gravedad, como la patología vascular cerebral aguda, el traumatismo craneoencefálico o la esclerosis múltiple, entre otras, alcanzaron niveles de afectación más altos cercanos a los 30 puntos ^{17,27,172,180,269} (ver **Tabla 17**). Hay que destacar, entre estos, el estudio de Benejam et al. ¹⁷ realizado en pacientes con patología vascular cerebral isquémica. Los autores estudiaron infartos malignos de la arteria cerebral media; a estos pacientes se les realizaron craneotomías descompresivas. En los supervivientes, los pacientes tuvieron una media de 37 puntos en la Puntuación Total del SIP, a los seis meses del ictus, la más alta descrita de todos los estudios analizados en que se aplicó el SIP.

Tabla 17. Resumen de las Dimensiones del *Sickness Impact Profile* (SIP) según patologías intra y extracraneal.

	Patología	n	SIP Total	Dimensión Física	Dimensión Psicosocial
No Relacionadas a SNC					
Linzer et al. ⁷⁹	Dolor lumbar	107	24,0	25	18,0
	Enf. pulmonar	73	24,0	21	20,0
	Síncope	62	16,8	11,1	19,9
	Art. Reuma.	15	15,6	11,0	14,0
	Insuf. renal	859	14,0	8,0	11,0
Deyo and Centor ³⁵	Dolor lumbar	120	20,8	19,4	21,0
Ahlström et al. ⁴	Dist. muscular	37	14,5	14,2	6,1
Relacionadas a SNC					
Benejam et al. ¹¹	In. cerebral	29	37,0	41,0	29,0
Van de Port et al. ¹⁴⁰	ACV ^a	122	29,3	26,7	25,1
Nanda et al. ⁹⁸	Varias ^b	368	28,6	27,6	19,3
Brooks et al. ¹³	TPs ^c	332	23,8	16,4	26,1
Mestres et al. ⁹⁴	Chiari tipo I	67	16,0	6,0	19,0

^aAccidente Cerebro Vascular

^bTrauma vertebro medular, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y trauma cráneo encefálico.

^cTrastornos Psiquiátricos: Depresión, ansiedad y desordenes distímicos.

Enf.: Enfermedad; Art. Reuma.: Artritis reumatoide; Insuf.: Insuficiencia; Dist.: Distrofia; In.: Infarto.

Los hallazgos de nuestro estudio evidenciaron que el impacto basal que sufrieron los pacientes con gliomas en la Puntuación Total del SIP fue moderado para todo el grupo, con una mediana de 31,3 (mín: 0; máx: 95,3 puntos) (**Tabla 8**). Al compararlos con los datos resumidos en la **Tabla 17**, los pacientes con gliomas presentaron una mayor afectación en la QoL que la mayoría de los estudios citados y sólo parecida a los trabajos que incluyeron pacientes con patología vascular cerebral aguda. En ese mismo sentido, en otros cuestionarios de QoL diferentes a los utilizados en esta investigación, también se ha identificado que el compromiso de la QoL de los pacientes con gliomas fue tan importantes como en pacientes con otras enfermedades graves dentro y fuera del SNC ^{3,92}.

Es importante recalcar el impacto observado en nuestro estudio en la QoL de los pacientes con gliomas de bajo grado cuya mediana fue de 32,4 (mín: 0,0; máx: 95,3) y que fue similar al de los pacientes con gliomas de alto grado (mediana: 30,6; min: 0,9;

Discusión – Calidad de vida y SIP

máx 72,5); tal aspecto podría considerarse inesperado ante el aparente buen estado general de estos pacientes. Los tests de QoL evalúan más allá del deterioro neurológico, la discapacidad y la invalidez, y se podría especular que la QoL del paciente con una lesión de bajo grado se vería afectada de forma directa tras conocer que es portador de un tumor cerebral con un pronóstico reservado a medio plazo.

Por otro lado, al analizar los estudios integrados en la **Tabla 17**, las investigaciones relacionadas con el SNC que reportaron mayor compromiso en la Puntuación Total del SIP correspondieron a enfermedades vasculares, isquémicas agudas, traumatismos craneoencefálicos y raqui-medulares, esclerosis múltiples, entre otras ^{17,180,269}. La relación entre las Dimensiones Física y Psicosocial de estas entidades evidenció una tendencia a una mayor afectación en la esfera física, con una diferencia de hasta 12 puntos en uno de ellos ¹⁷. Esta situación cambió cuando el compromiso fue en pacientes con enfermedades concomitantes crónicas, como el Chiari tipo 1 ¹⁷² o los Trastornos Psiquiátricos ^{27,172}, donde la Dimensión Psicosocial fue la más comprometida.

En relación a la Dimensión Psicosocial, en el presente trabajo observamos una mediana de impacto de la enfermedad, para toda la serie, de 28 puntos (mín: 0,0; máx: 84,7 puntos) muy superior a la Dimensión Física (mediana 23,1 mín: 0,0; máx: 87,8 puntos). Su distribución fue similar para los pacientes de bajo y alto grado. Este resultado es también parecido a los registrados en diferentes estudios de QoL y evaluaciones de compromiso neurológico de los pacientes portadores de gliomas, donde se ha observado que la esfera más afectada es casi siempre la psicosocial ⁵⁶. Esto se ratificó, aún más, al identificar que la categoría más comprometido del SIP en nuestro estudio fue la Actividad Intelectual de la Dimensión Psicosocial, que mostró una importante afectación, con una mediana de 44,8 puntos (mín: 0,0; máx 100) para todos los pacientes. Estos resultados son más evidentes si se compara con la categoría de Movilidad, que fue la más comprometida de la Dimensión Física del SIP, y que alcanzó un impacto de la enfermedad moderado con una mediana 28,4 puntos (mín: 0,0; máx: 100).

En una evaluación específica de pacientes oncológicos, Cortés y Crespo ⁵⁶ presentaron datos comparativos de la QoL de varios estudios para una población oncológica en general y describieron que los pacientes con tumores cerebrales primarios presentaban peores puntuaciones en la dimensiones como la familiar-social, la funcional y en la QoL en general. Además de ratificar estos conceptos, Cortés y Crespo ⁵⁶ también señalaron que,

Discusión – Calidad de vida y SIP

aunque la información sobre la QoL en pacientes con gliomas es variable en función de los objetivos de cada investigación, diferentes autores ^{89,99,100,106,149,258,281} han indicado que la dimensión psicológica parece ser la más afectada, independientemente de la fase de la enfermedad o de otras variables relacionadas con la esta.

9.9 Calidad de Vida y EORTC QLQ-C30

Aunque los estudios realizados con el cuestionario del EORTC QLQ-C30 en pacientes oncológicos son abundantes, para estimar de mejor manera el impacto en la QoL en nuestros pacientes era importante poder comparar nuestros resultados con las diferentes poblaciones que han sido estudiadas con este cuestionario. De forma similar a la estrategia que se realizó con el cuestionario del SIP, se hizo una recopilación de estudios del EORTC QLQ-C30 en cuatro apartados: a. individuos sanos; b. con patologías oncológicas fuera del SNC; c. lesiones intracraneales no gliales y d. en pacientes con gliomas.

Al respecto, existen diferentes estudios en los que se aplicó el cuestionario del EORTC QLQ-C30 a "individuos sanos"; dichos datos se resumen en la **Tabla 18**. Estos estudios son cohortes principalmente europeas, además de población norteamericana, asiática y un estudio en población latinoamericana (Colombia) ⁸⁰. La media de los datos de la EGCV del EORTC QLQ-C30 que se demuestran en la **Tabla 18** fue cercana a 74 puntos y en el estudio colombiano fue de 76,4 puntos. Los resultados de las Funciones del EORTC QLQ-C30 arrojaron medias de sus datos entre 82 y 90 puntos y los resultados de las categorías de Insomnio y Fatiga oscilaron alrededor de 16 y 20 puntos respectivamente. En el estudio de Quinten et al. ²¹⁹, donde se consideraron los pacientes según rangos de edad, los pacientes de mayor edad tenían niveles más bajos de QoL.

Discusión – Calidad de vida y EORTC QLQ-C30

Tabla 18. Comparación de medias normativas del EORTC QLQ-C30 en diferentes estudios poblacionales descritos como “individuos sanos”.

	n	EGCV	Físic	Em	Rol	Cog	Soc	Ins	Fatig
van de Poll-Franse et al. ¹³⁹	1731	77,9	91,3	89,3	89,7	93	94,7	13,5	17
Finck et al. ⁴⁵	1500	76,4	91	87,3	91,4	90,8	90,6	13,6	15
Michelson et al. ⁹⁵	3069	76,4	90,3	80,7	86,8	88,3	91,9	17,1	21,2
Derogar et al. ³⁴	4910	75,5	88,9	83,2	87,9	87,7	90,4	18,7	19,1
Quinten et al. ¹¹³	- ^a	75,4	94,4	79,2	91,8	90,2	91,0	15,7	21,3
	- ^b	71,7	87,2	80,1	85,7	88,2	87,4	23,5	22,8
	- ^c	66,25	74,9	81,9	77,0	82,8	83,8	27,1	30,5
Hjermstad et al. ⁵⁸	1965	75,1	88,9	82,6	82,8	90,5	85,3	20,8	29
Hinz et al. ⁵⁷	2448	75	92,2	83,5	90,4	93,5	93,4	12,4	15,5
Schwarz and Hinz ¹²³	2028	71,5	90,5	79,2	88,5	91,5	91,5	15,5	16,6
Scott et al. ¹²⁴	7802	71,2	89,8	76,3	84,7	86,1	87,5	21,8	24,1
Yun et al. ¹⁴⁷	1000	68,5	83,9	83,3	87,4	85,9	91,7	12,9	23,8
Media de las medias		73,4	88,6	82,2	87,0	89,0	89,9	17,7	21,3

^aPacientes en cohorte de 18 a 49 años; ^bPacientes en cohorte de 50 a 70 años; ^cPacientes en cohorte de 71 a 80 años. Físic.: Función Física; Em.: Función Emocional; Cog.: Función Cognitiva; Soc.: Función Social; Ins.: Insomnio; Fatig.: Fatiga.

En la **Tabla 19** se muestra la información de diferentes estudios que evalúan los niveles de afectación del EORTC QLQ-C30 en los pacientes con lesiones oncológicas fuera del SNC. En general, se observa que la media de las medias de los resultados de la EGCV EORTC QLQ-C30 fue de aproximadamente de 63 puntos, 10 puntos menos si se compara con los “individuos sanos” descritos en las **Tabla 18**. Un comportamiento similar se observó en la puntuación en las Funciones del EORTC QLQ-C30, comparados con los resultados de los “individuos sanos” las puntuaciones bajaron a cifras cercanas a los 70 puntos y las categorías de Insomnio y Fatiga empeoraron también (cercano a 32 puntos).

Discusión – Calidad de vida y EORTC QLQ-C30

Tabla 19. Comparación de medias y *mediana* del EORTC QLQ-C30 en diferentes estudios de cáncer fuera del SNC

	Pato.	n	EGCV	Físic	Em	Rol	Cog	Soc	Ins	Fatig
Resultados Basales										
Cerezo et al. ²⁴	mama ^a	77	64	74,7	79,1	60,8	92,2	80,3	26,8	21,4
	mama ^b	157	62,3	71,4	75,0	54,9	85,5	71,8	30,6	27,4
McCabe et al. ⁹³	varios ^c	3767	61,4	79,3	65,7	69,0	78,2	69,0	37,9	38,6
	varios ^d	4711	55,4	71,3	66,4	62,8	78,2	62,8	38,7	46,0
Bedard et al. ¹⁰	varios	369	-	65,4	66,7	61,7	73,1	63,0	40,2	44,0
Arnold et al. ⁷	mesot.	73	56,3	65,4	79,3	54,5	76,4	63,4	30,7	45,9
Uwer et al. ¹³⁸	colon ^e	22	54,9	83,9	79,2	74,6	94,7	78,8	28,8	38,9
Phillips et al. ¹⁰⁹	hígado	167	49,5	69,3	72,5	61,9	77,5	71,8	67,1	55,0
Post tratamiento oncológico										
Shuleta-Qehaja et al. ¹²⁵	mama ^f	62	78,9	82,5	57,1	65,6	65,0	54,5	40,3	19,6
Cerezo et al. ²⁴	mama ^g	157	76,7	92,9	91,2	91,5	93,8	90,8	9,4	8,5
	mama ^h	77	70,6	95,3	91,2	92,6	97,8	95,5	11,7	6,9
Quinten et al. ¹¹²	varios ⁱ	2001	75,4	85,7	72,1	71,3	88,9	78,6	24,3	26,8
	varios ^j	3476	61,7	78,7	70,4	69,7	87,1	77,6	28,9	32,0
	varios ^k	547	57,4	68,5	71,3	65,4	83,5	78,9	28,8	39,4
Huang et al. ⁵⁹	varios ^l	283	66,7	86,7	75	83,3	83,3	66,7	33,3	33,3
Kontodimopoulos et al. ⁷²	mama	105	65,4	68,7	67,0	56,6	78,4	66,8	32,0	40,2
	<i>mama</i>	105	66,6	73,3	66,6	66,6	83,3	66,6	33,3	44,4
Uwer et al. ¹³⁸	colon ^m	17	54,9	67,8	69,6	55,9	77,5	62,7	45,1	42,8

^aEtapa Temprana; ^bAvanzado localmente; ^cPacientes con enfermedad nueva; ^dPacientes con enfermedad recurrente; ^ePacientes de cáncer colonorectal que percibieron mejoría clínica; ^fNo se separó la muestra por grado de la enfermedad ni tratamiento que recibía durante la evaluación; ^gAvanzado localmente; ^hEtapa Temprana; ⁱPacientes de cohorte de 18 a 49 años; ^jPacientes de cohorte de 50 a 70 años; ^kPacientes de cohorte de 71 a 80 años; ^lCáncer de mama, pulmón, y nasofaríngeo; ^mPacientes de cáncer colonorectal que percibieron mejoría clínica. EGCV: Escala General de Calidad de Vida; Físic.: Física; Em.: Función Emocional; Cog.: Función Cognitiva; Soc.: Función Social; Ins.: Insomnio; Fatig.: Fatiga. Pato.: Patología

Discusión – Calidad de vida y EORTC QLQ-C30

Cabe resaltar que en pacientes con cáncer hepático ²¹¹ se observaron niveles de afectación de la EGCV del EORTC QLQ-C30 importantes, al igual que pacientes con otros tipos de cáncer como el mesotelioma y el cáncer de colon ^{11,267}, en los que se reportaron niveles de afectación menores a 60 puntos. Por otro lado, pacientes con cáncer de mama en etapas iniciales presentaron una menor afectación de la EGCV del EORTC QLQ-C30, cerca de los 65 puntos. Uwer et al. ²⁶⁷ estudiaron un grupo de pacientes con cáncer de colon en estadios I y II, antes de la cirugía y RT, y otro grupo con pacientes en estadios III y IV ya operados y tratados con RT y a la espera de QT. En este trabajo se identificó que los pacientes con estadios más avanzados del cáncer presentaban peores resultados en todas las Funciones y en las categorías Insomnio y Fatiga. En esa misma línea, McCabe et al. ¹⁷¹ describieron pacientes con cáncer de diferente origen e hicieron distinción entre pacientes con nuevos diagnósticos y otro grupo con enfermedad recurrente. En ambos grupos, los niveles de afectación son importantes, pero en los pacientes con lesiones recurrentes el impacto de la enfermedad fue peor; en este estudio la Fatiga fue una variable con valor predictivo para identificar el nivel de afectación global de salud.

Cerezo et al. ⁴⁵ aportaron algunos elementos de interés, entre ellos, la validación de la EORTC QLQ-C30 en un país latinoamericano (México). Estos autores resaltaron que algunos de los elementos que se afectan en la QoL tienen relación directa con el órgano afectado; su investigación se desarrolló en mujeres con cáncer de mama. En este caso, las pacientes subrayaron una pérdida en dimensiones como la imagen corporal, el funcionamiento y disfrute de la sexualidad, y las perspectivas de futuro. Este último concepto, como se verá, es a nuestro criterio un punto relevante en la patología cerebral. Además Cerezo et al. ⁴⁵ observaron que en la esfera cognitiva no se vio afectada en sus pacientes. Los diferentes parámetros estadísticos que analizaron evidenciaron que no hubo una buena correlación entre esta escala cognitiva y las pacientes con cáncer de mama. Esto se ha evidenciado también en otros estudios, por ejemplo en pacientes con cáncer gastrointestinal ¹³⁸. Huang et al. ¹¹⁴ reforzaron esta noción al analizar la estructura conceptual del EORTC QLQ-30 en pacientes de cáncer de mama, pulmón y nasofaríngeo en los que identificaron que la escala cognitiva tiene una pobre coherencia interna para estos pacientes y, si se elimina del modelo estructural, el instrumento mejora su validez. En la **Tabla 19** se observa que la función más afectada en los pacientes con cáncer en regiones fuera del SNC fue la Función de Rol y la menos comprometida fue la Función

Discusión – Calidad de vida y EORTC QLQ-C30

Cognitiva; este último elemento, como veremos, fue diferente en los pacientes con gliomas.

Shuleta-Qehaja et al. ²⁴² entrevistaron a pacientes portadores de cáncer de mama en el postoperatorio y no encontraron diferencias en función del estadio clínico de la enfermedad, pero sí observaron un impacto de acuerdo al nivel educativo. Los pacientes con mayor nivel educativo presentaban mejores resultados en el cuestionario del EORTC QLQ-C30. En el estudio de Quinten et al. ²¹⁸ en diferentes tipos de cáncer como cáncer de mama, pulmón y nasofaríngeo, se describieron en pacientes jóvenes una mayor afectación de las Funciones Social y de Rol en contraste con controles sanos, mientras que en el grupo de pacientes con mayor edad, cuando se contrastó con el grupo control, se observó una mayor pérdida en la Función Física ²¹⁸. Además, observaron una tendencia a una mayor afectación en el grupo de mayor edad, parecido a lo que encontraron en los controles sanos ²¹⁸.

Los estudios de Budrukkar et al. ³⁵, Chiu et al. ⁵³ y Cheng et al. ⁵¹ sobre tumores en el SNC diferentes a gliomas reflejaron, en los diferentes ítems del EORTC QLQ-C30, resultados similares a los observados en los pacientes con lesiones oncológicas fuera del SNC; los resultados de la EGCV mostraron medias o medianas de 60,6 puntos en las lesiones benignas ³⁵ y de 54,7 en tumores malignos ⁵¹. Chiu et al. ⁵³ observaron una afectación de 37,4 puntos en la escala Insomnio en pacientes con metástasis; en la categoría de Fatiga estos pacientes tuvieron un impacto importante, con puntuaciones en un rango entre 31,2 y 40,7 puntos ^{35,51,53}.

En el trabajo de Chiu et al. ⁵³, contrastaron 13 estudios en pacientes con cáncer primario del cerebro (un total de 1229 pacientes) y tres estudios con lesiones metastásicas. Los pacientes con metástasis cerebrales y cáncer primario del cerebro tuvieron puntajes similares de afectación en los ítems del EORTC QLQ C-30 excepto en la Función Cognitiva, donde los pacientes con gliomas tenían más deterioro (media ponderada 71,52 vs 82,00 en los tumores cerebrales primarios vs metástasis cerebrales, $p=0,0199$) ⁵³.

Tabla 20. Comparación de medias y medianas del EORTC QLQ C30 en estudios preoperatorios de gliomas.

	n	Grado	EGCV	Físic	Em	Rol	Cog	Soc	Ins	Fatig
Mahalakshmi and Vanisree ⁸³	10	I y II	62,1	82,6	76,9	80,2	76,7	78,3	-	22,4
	54	III y IV	44,0	64,3	69,0	58,9	71,2	60,2	-	41,4
Cheng et al. ²⁹	308	varios ^a	58,3	86,7	83,3	100	83,3	66,7	0,0	33,3
	308	varios ^a	54,7	81,0	78,0	79,4	76,2	70,7	18,5	31,2
Cheng et al. ²⁸	92	todos	58,3	86,7	75,0	91,7	83,3	66,7	0,0	33,3
	92	todos	54,3	79,7	75,8	75,9	75,0	69,2	21,7	34,1
Kim et al. ⁶⁶	258	varios ^a	54,2	79,4	70,3	76,4	76,9	72,7	25,2	33,1

^aIncluye otras estirpes histológicas de tumores de SNC además de gliomas.

EGCV.: Escala General de Calidad de Vida; Físic.: Función Física Em.: Función Emocional; Cog.: Función Cognitiva; Soc.: Función Social; Ins.: Insomnio; Fatig.: Fatiga.

Discusión – Calidad de vida y EORTC QLQ-C30

En la **Tabla 20** se recopilaron los estudios de pacientes con gliomas recién diagnosticados a los que se les realizó el test del EORTC QLQ-C30 basal y cuyos resultados se han utilizado para compararlos con nuestro estudio. Estas publicaciones presentaron información sobre pacientes con lesiones de bajo grado, del alto grado y de todos los grados y, en ocasiones, combinando los gliomas con otros tumores del SNC. Se hallaron cuatro estudios que, al igual que nuestro trabajo, realizaron test basales antes de la cirugía a los pacientes: uno de origen indio ¹⁵⁸, dos de origen chino ^{50,51} y, por último, otro de origen surcoreano ¹²⁹.

Los resultados recopilados en la **Tabla 21** presentan un número mayor de artículos sobre pacientes con gliomas a los que se les aplicó el test del EORTC QLQ C-30 en el periodo postoperatorio, sobre todo antes de aplicar la QT, y son principalmente estudios europeos y norteamericanos. Estos evidenciaron impactos de la enfermedad tan severos como los resultados de los pacientes con lesiones oncológicas más graves en otras partes del cuerpo y otros tumores no gliomas en el SNC (ver **Tablas 18 y 19**), así como un mayor compromiso que en los controles (individuos sanos). Estas circunstancias han sido ya observadas por otros investigadores ³. En relación con estos conceptos, Osoba et al. ¹⁹⁷ encontraron, en pacientes postoperados y previos a recibir tratamiento con QT, que los resultados basales del EORTC QLQ-C30 eran similares a los pacientes con cáncer de ovario avanzado y cáncer de pulmón.

Tabla 21. Comparación de medias y medianas del EORTC QLQ C30 en estudios post-operatorios y pre-tratamientos adyuvantes de gliomas.

	n	Grado	EGCV	Físic	Em	Rol	Cog	Soc	Ins	Fatig
Yavas et al. ¹⁴⁵	37	III	68,92	87,0	76,3	85,5	71,6	69,3	27,9	26,1
	69	IV	66,9	79,5	77,6	77,5	70,5	71,7	28,0	32,2
	118	III y IV	67,3	81,4	76,3	80,0	70,7	70,6	27,9	30,7
Yavas et al. ¹⁴⁶	43	I y II	66,7	93,3	83,3	100	83,3	83,3	0	22,2
Maringwa et al. ⁸⁸	941	III y IV	66,7	86,7	-	66,7	83,3	-	-	33,3
	941	III y IV	62,1	78,8	-	60,7	71,5	-	-	36,3
Kim et al. ⁶⁶	258	varios ^a	62,5	76,1	74,6	73,2	74,4	73,9	23,7	33,9
Chiu et al. ³¹	-	todos	61,8	79,1	70,4	67,3	71,5	73,0	22,1	35,1
Erharter et al. ⁴⁴	110	varios ^a	57,8	80,4	75,0	66,7	79,2	70,8	13,3	40,7
	110	varios ^a	57,2	76,0	68,6	62,3	67,8	64,6	22,3	38,5
Osoba et al. ¹⁰³	105-109 ^b	IV	56,0	67,0	63,0	55,0	62,0	64,0	22,0	39,0
	86-89 ^c	IV	63,0	72,0	70,0	58,0	62,0	60,0	23,0	40,0
	86-90 ^d	IV	59,0	68,0	69,0	61,0	64,0	61,0	23,0	43,0
	139-145 ^e	III ^f	61,0	73,0	71,0	67,0	69,0	64,0	21,0	37,0
Budrukkar et al. ¹⁸	243	todos	56,5	80,0	65,7	78,0	70,0	70,5	22,6	39,0
	71	I y II	61,9	81,3	70,6	78,6	73,7	69,9	19,7	37,7
	110	III y IV	51,7	76,6	61,4	74,5	67,6	69,2	25,7	44,4

^aIncluye otras estirpes histológicas de tumores de SNC además de gliomas; ^bPrimer estudio pacientes con GBM recurrente tratados con TMZ;

^cSegundo estudio pacientes con GBM recurrente tratados con TMZ; ^dSegundo estudio pacientes con GBM recurrente tratados con Procarbazina;

^eTercer estudio pacientes con GBM recurrente tratados con Temozolamide; ^fAstrocitoma Anaplásico.

EGCV.: Escala General de Calidad de Vida; Físic.: Función Física Em.: Función Emocional; Cog.: Función Cognitiva; Soc.: Función Social; Ins.: Insomnio; Fatig.: Fatiga.

Discusión – Calidad de vida y EORTC QLQ-C30

El estudio de Klein et al.¹³⁴ indicó que los pacientes con gliomas fueron comparables a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, excepto para el funcionamiento social. En esta dimensión, los pacientes con glioma presentaron una mayor afectación. La comparación de los pacientes con glioma y pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con controles sanos pareados por edad y sexo reveló puntuaciones significativamente más bajas en todos los dominios del EORTC QLQ C-30 en los individuos con patología oncológica¹³⁴.

De todos los estudios recopilados para este documento, Mahalakshmi y Vanisree¹⁵⁸ destacaron la mayor afectación en la categoría de EGCV del EORTC QLQ-C30 en los pacientes con lesiones de alto grado, con una media de 44 puntos (**Tabla 20**). Exceptuando ese estudio, el resto de los estudios analizados (**Tabla 20 y 21**) presentan resultados que oscilaban entre 51,7 y 66,7 puntos en EGCV. Nuestros resultados se sitúan en el límite superior descrito en dichas tablas, con una mediana de 66 puntos (mín: 0,0; máx: 100 puntos). Los valores de los estudios pertenecientes a los pacientes con gliomas de bajo grado también mostraron afectación de la enfermedad en rangos de 61,9 y 67,6 puntos^{35 50 158 294}, similares a los vistos en nuestra serie, cuyos resultados fueron de 66 puntos (mín: 0,0; máx: 100 puntos).

Cabe destacar que, al igual que sucedió con los resultados de la Puntuación Total del SIP, no observamos en nuestro trabajo diferencias entre los pacientes con bajo y alto grado en la EGCV del EORTC QLQ-C30. Ya en la discusión del SIP comentamos posibles factores que podrían explicar esta similitud de resultados. En relación con este tema, por ejemplo, también fue evidente esta paridad de puntos entre pacientes con alto y bajo grado en los estudios de Yavas et al.²⁹³ y Yavas et al.²⁹², aunque Mahalakshmi y Vanisree¹⁵⁸ encontraron una diferencia de 20 puntos a favor de los pacientes de bajo grado (**Tabla 20**). Budrukkar et al.³⁵ encontraron, con cambios estadísticamente significativos, que los pacientes de alto grado tenían peor EGCV no solo comparados con los pacientes con bajo grado, sino además, con pacientes con tumores benignos del SNC, con diferencias entre ellos cercanas a los 10 puntos cuando se analizaron en un momento postquirúrgico y previo al tratamiento con QT.

La Función Física del EORTC QLQ C-30 fue la menos afectada en muchos de los estudios sobre gliomas, y esto fue más evidente en los pacientes con lesiones de bajo grado (resultados expresados en la **Tabla 20 y 21**). Los diferentes estudios reportan

Discusión – Calidad de vida y EORTC QLQ-C30

puntuaciones altas en rangos que oscilaron entre 82,6 y 93,3 puntos, cercanas a las descritas en la **Tabla 18** de "individuos sanos". No obstante, en la mayoría de trabajos sobre pacientes con gliomas de alto grado, el nivel de afectación en la Función Física fue peor que los reportados para los pacientes con gliomas de bajo grado, pues el promedio de las medias de esas investigaciones disminuyó a 70 puntos. Sin embargo, y a pesar de esto, fue la Función Física la menos afectada en relación con el resto de Funciones en pacientes con alto grado (**Tabla 20 y 21**).

Estos hallazgos fueron los mismos que observamos en nuestro trabajo. La Función Física presentó, una mediana de 93,2 puntos (mín: 0,0; máx: 100) en los pacientes con gliomas de bajo grado, y de 73,3 puntos (mín: 0,0; máx: 100) en los gliomas de alto grado (W de Wilcoxon; $z=-2,64$ $p=0,008$). En nuestro trabajo, la Función Física fue la función del EORTC QLQ-C30 menos comprometida en los pacientes con lesiones de bajo grado y la segunda en los de alto grado (**Tabla 9**), solo inferior a la Función Social.

La Función de Rol que ha sido reportada por diferentes autores como una de las Funciones del EORTC QLQ-C30 con más afectación en tumores fuera y dentro del SNC ^{11,16,45,53,75,158,166,171,195,198,211} (**Tablas 19, 20 y 21**), también reflejó un comportamiento similar en este trabajo con una mediana de impacto de la enfermedad en pacientes con lesiones de alto grado tan baja como de 50 puntos (mín: 0,0; máx: 100). Estos resultados reflejan las difíciles circunstancias que sufren los pacientes con gliomas, principalmente los portadores de lesiones de alto grado, en su reinserción en su vida cotidiana y su vida laboral. En pacientes con gliomas de alto grado, la QoL está marcada por las alteraciones psicosociales y su pobre capacidad para adaptarse a los cambios relacionados con la enfermedad. Los pacientes con GBM tienen una peor percepción de la enfermedad, peor sensación de bienestar y una mayor afectación en las funciones de rol y sociabilidad ⁹³.

Los resultados del impacto de la enfermedad en las Funciones del EORTC QLQ C-30 manifestaron puntuaciones similares en la Función de Rol, la Social y la Emocional cuando se comparó los resultados de los artículos citados en pacientes con lesiones oncológicas fuera del SNC (**Tabla 19**) y en pacientes con Gliomas (**Tabla 20 y 21**). Sin embargo, en contraposición a estos resultados, la Función Cognitiva resultó la menos afectada en los primeros. El cálculo de las medias de los estudios analizados en la **Tabla 19** reflejó una puntuación cercana a los 83 puntos para Función Cognitiva, una diferencia mínima comparada con las puntuaciones expresadas en los artículos sobre "individuos sanos" (ver

Discusión – Calidad de vida y EORTC QLQ-C30

Tabla 18). En las investigaciones sobre gliomas expuestas en la **Tabla 21**, en el grupo de alto grado la media de las medias fueron de 67,6 puntos, mostrando en esta área en particular, como era de esperarse, un impacto de la enfermedad de mayor intensidad en los pacientes con tumores en el SNC cuando se compara con los resultados en otros grupos de pacientes con lesiones fuera del SNC. Este último concepto, como se ha comentado anteriormente, resulta comprensible pues el órgano esencial en el control de los aspectos cognitivos es el cerebro. Este aspecto es, además, relevante pues puede permanecer oculto para el neurocirujano ante la búsqueda habitual de los síntomas y signos en la esfera física y del lenguaje. Drewes et al.⁶⁵ señalaron que las observaciones que ofrecían los neurocirujanos sobre el deterioro cognitivo de los pacientes con gliomas operados al alta no se correlacionaba bien con los datos que un mes después señalaban los pacientes en sus autoevaluaciones.

La Función Cognitiva, en nuestro caso, obtuvo un valor medio de 66,6 puntos (mín: 0,0; máx: 100), tanto para los tumores de alto grado como para los de bajo. Su impacto fue similar al de las Funciones de Rol y Emocional (**Tabla 9**) y fueron coherentes con los resultados de las publicaciones previamente descritas^{35,50,53,75,158,166,199} y similares a los encontrados en el SIP. Osoba et al.¹⁹⁹ reportaron que los pacientes con gliomas de alto grado recurrentes tienden a evidenciar un deterioro cognitivo mayor que los pacientes con cáncer en otras localizaciones, y su afectación neurológica es mayor que en los pacientes con gliomas de alto grado recién diagnosticados.

En los estudios en pacientes de bajo grado, Yavas et al.²⁹² y Mahalakshmi y Vanisree¹⁵⁸ observaron una menor afectación en la Función Cognitiva, una mediana de 83,3 y una media de 76,7 respectivamente. Yavas et al.²⁹² incluyeron sólo pacientes con KPS de 70 puntos o más y observaron que el deterioro cognitivo suele ser el síntoma más importante y con mayor impacto negativo en la QoL de los pacientes con gliomas de bajo grado. Klein et al.¹³² reportaron que la menor QoL en los pacientes con gliomas de bajo grado con larga supervivencia estaba relacionado a la magnitud del déficit cognitivo y con la severidad de la epilepsia.

La afectación cognitiva en los pacientes con gliomas se ha explicado a través de diferentes procesos. Algunos autores la han asociado al tratamiento de las crisis comiciales, aunque el grado en que los medicamentos pueden afectar esta área no está todavía bien delimitada^{170,293}. Yavas et al.²⁹³ señalaron que el efecto negativo de los

antiepilépticos en pacientes con gliomas de bajo grado se manifestó en el funcionamiento cognitivo sobre todo en los pacientes controlados a partir del tercer año del diagnóstico.

En las lesiones de bajo grado, Duffau et al.⁶⁸ ha señalado que exámenes cognitivos detallados y extensos demuestran que muchos de los pacientes tenían alteraciones neurocognitivas, especialmente asociadas con memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. Este autor recalcó que estos déficits no son muy pronunciados, a pesar de que las lesiones de bajo grado tienden a ubicarse más en territorios elocuentes. Duffau explicó esta paradoja a partir de mecanismos cerebrales de neuroplasticidad que permiten una compensación funcional en casos de lesiones de crecimiento lento. Al desarrollar estudios de mapeo cortical y subcortical cerebral, se han identificado áreas de reclutamiento perilesionales o remotas en el hemisferio ipsilateral o áreas homólogas del hemisferio contralateral⁶⁸.

Las alteraciones cognitivas de los pacientes con gliomas de bajo grado no suelen detectarse en un examen neurológico, pero se hacen evidentes en las pruebas neuropsicológicas^{71,72}. Algunos pacientes tienen compromisos severos y en estos casos suelen ser varones con tumores grandes y localizados en el lóbulo frontal izquierdo. La ralentización en el proceso de información, la disminución en la memoria y la atención suelen ser los efectos negativos cognitivos más comunes en estos pacientes⁷¹. Se asume que el crecimiento de los gliomas ocurre en dos fases: una primera fase de crecimiento focal y una segunda fase de crecimiento difuso e invasivo en el cerebro adyacente. Se considera que las afectaciones cognitivas son el reflejo de la segunda fase de crecimiento^{71,72}.

Ruge et al.²²⁸ utilizaron la herramienta SF-36 para evaluar la QoL en pacientes con gliomas supratentoriales grado II. Los pacientes tuvieron resultados significativamente peores en los dominios psicológicos respecto a la población sana. En pruebas cognitivas se demostró que no presentaban una ralentización general en el procesamiento de la información, pero que sí estaban reducidas la atención selectiva (inhibición de información no relevante) y la capacidad de monitorización del medio (atención simultánea a diferentes aspectos de una situación)²²⁸.

Lang¹⁴³ mencionó que las funciones cognitivas superiores son cada vez más trascendentes para la QoL en los pacientes neuroquirúrgicos y, en concreto, en los pacientes con tumores cerebrales. En ellos, deficiencias cognitivas menores pueden

Discusión – Calidad de vida y EORTC QLQ-C30

afectar la QoL y la actividad profesional ¹⁴³. La creciente evidencia sugiere que los procesos integrativos y dinámicos a través de regiones distribuidas en el cerebro (principalmente en áreas de asociación multimodal) juegan un papel prácticamente en todos los dominios cognitivos. Se ha propuesto el concepto de “elocuencia cognitiva” para definir funciones ubicadas en regiones corticales y subcorticales del cerebro que no necesariamente tienen una función neurológica fácilmente identificable pero que, cuando están alteradas condicionan una morbilidad cognitiva significativa ¹⁴³.

9.10 Sueño-Insomnio y Fatiga

La afectación del sueño en los pacientes con cáncer cerebral se ha descrito en varios estudios sobre QoL y con diferentes instrumentos. En su artículo, McCabe et al.¹⁷¹ señalaron que el Insomnio, al igual que la Función de Rol y Social, son las categorías que tienen mayor trascendencia en la afectación de la QoL global en comparación con otras áreas. En nuestra serie, uno de los elementos que mostró más compromiso fue el deterioro del Sueño y Descanso en el SIP y del Insomnio en el EORTC QLQ-C 30. La categoría Sueño y Descanso fue la segunda categoría del SIP en impactar negativamente en los pacientes con gliomas de bajo grado, con una mediana de 40,9 puntos (mín: 0,0; máx: 100) y muy cercano los pacientes con alto grado (mediana 39,0 puntos ; mín: 0,0; máx: 100). Por su parte, la categoría de Insomnio del EORTC QLQ-C30 presentó un impacto elevado de la enfermedad (mediana de 33 puntos; mín: 0; máx: 100) en toda la muestra.

En general, las valoraciones del Insomnio en el cuestionario del EORTC QLQ-C 30 en la población sana mostraron niveles inferiores a 20 puntos en la mayoría de trabajos (**Tabla 18**), niveles similares a los reportados por los pacientes con gliomas de bajo grado en nuestro estudio (mediana de 12 puntos; mín: 0; máx: 100 puntos), lo que permite creer que este grupo de nuestros pacientes no identificaron el Insomnio como un problema mayor. En los pacientes con tumores fuera del SNC, en especial en los casos con más impacto de la enfermedad, las puntuaciones del Insomnio fueron reportadas (**Tabla 19**) tan altas como las encontradas en nuestros pacientes con lesiones de alto grado (mediana de 33 puntos mín: 0; máx: 100). En los estudios en pacientes con tumores cerebrales, tanto primarios como metástasis, Chiu et al.⁵³ describieron una media ponderada de 37,2 puntos, similar a nuestros hallazgos en los pacientes con gliomas de alto grado. Cheng et al.⁵⁰ reportaron, en su estudio basal preoperatorio para pacientes con todos los grados de gliomas, una mediana de 22 puntos (**Tabla 20**). En otro estudio con pacientes de bajo grado que analizó esta categoría se reportó una media de 19,7 puntos³⁵.

En la categoría del Sueño y Descanso del SIP no tenemos rangos de comparación con tumores cerebrales; sin embargo, en los resultados expresados en la **Tabla 17**, autores como Ahlström et al.⁵, Benejam et al.¹⁷, Nanda et al.¹⁸⁰, Brooks et al.²⁷ y Mestres et al.

Discusión – Sueño, Insomnio y Fatiga

¹⁷² presentaron rangos similares a los descritos en nuestros pacientes. Todos estos resultados reflejaron un grado de afectación importante en un área sensible y que es influida por la ansiedad, la depresión, los problemas socio-económicos y la limitación intelectual que favorecen los trastornos del sueño.

La Fatiga relacionada con el cáncer se define como una "*disminución de energía y capacidad mental, e incremento en la necesidad de descansar que es desproporcionado a algún cambio reciente en el nivel de actividad y es evidente casi todos los días durante un periodo de 2 semanas en el último mes*" ⁴⁴. McCabe et al.¹⁷¹ mencionaron que la Fatiga en pacientes con patología oncológica en general tiene un valor predictivo tan trascendente que podría por sí solo definir la QoL global del individuo, especialmente en los pacientes en etapas avanzadas del cáncer. Un enfoque en el manejo médico de los pacientes con cáncer ha sido tratar la Fatiga si se quiere mejorar la QoL global ¹⁷¹. Shuleta-Qehaja et al.²⁴² describieron que, en tumores extracerebrales, la Fatiga se asociaba a afectación de la Función Física y del dolor. Kim et al.¹²⁹ identificaron en las puntuaciones basales en la QoL en tumores cerebrales, que los síntomas de Fatiga y dolor de cabeza fueron los más comunes entre las escalas basales de los síntomas.

En lo que corresponde a la categoría Fatiga del EORTC QLQ-C30, en nuestro trabajo encontramos una mediana de impacto de la enfermedad de 33,3 puntos (mín: 0,0; máx: 100), similar para los tumores de bajo grado y alto grado. Este resultado fue significativamente superior al descrito para poblaciones sanas analizadas en la **Tabla 18**, cuya media ponderada fue de 21,3. El impacto descrito para poblaciones con cáncer extracerebral y en los mismos pacientes con tumores cerebrales (sobre todo en los pacientes con lesiones de alto grado) fue cercano a los 40 puntos de afectación (**Tabla 19, 20 y 21**). Los resultados encontrados en pacientes con lesiones de bajo grado en otros estudios se describen entre 22 y 37 puntos (**Tabla 20 y 21**).

Cheng et al.⁵⁰ también encontraron una fuerte correlación entre el deterioro en la categoría de Fatiga y el deterioro en el resto de las Funciones del EORTC QLQ-C30. Osoba ¹⁹⁷ señaló que la Fatiga es uno de los 14 síntomas más reportados por los pacientes con GBM. En pacientes con tumores cerebrales, el uso de corticoesteroides y anticomiciales esta asociado con la presencia de Fatiga. Un estudio en pacientes con glioma de bajo grado mostró que el deterioro en su QoL está asociado con la presencia de crisis comiciales y el uso de anticomiciales ³.

Discusión – Sueño, Insomnio y Fatiga

En 2009, Struik et al.²⁵⁰ estudiaron 58 pacientes con gliomas de bajo grado y encontraron que un 39% experimentaba Fatiga severa, similar únicamente a la observada en pacientes con cáncer de mama, con un 38%. Los pacientes con gliomas de bajo grado nunca pueden ser considerados libres de enfermedad. Por ello, deben afrontar una enfermedad mortal durante largos periodos de tiempo, lo que puede llevar a sentimientos de depresión y ansiedad por el futuro, los cuales se correlacionan con la Fatiga. Estos pacientes severamente fatigados tienen problemas de concentración y experimentan disminución en su motivación y actividad²⁵⁰. En este mismo estudio no se encontró asociación entre la severidad de la Fatiga y el género, ni con variables relacionadas con el tumor; en cambio, la Fatiga fue más severa en pacientes de mayor edad²⁵⁰.

Un estudio prospectivo de QoL demostró que los pacientes con gliomas de alto grado en el hemisferio derecho estaban más fatigados que aquellos con tumores en el hemisferio izquierdo³⁰. También encontraron que el deterioro en el ítem Fatiga basal predijo una mala evolución de la misma escala en la segunda evaluación³⁰.

9.11 Edad, Sexo y Calidad de Vida

En el 2015, Quinten et al. ²¹⁸ publicaron un estudio sobre 6024 pacientes (portadores de patología oncológica en diez sitios diferentes, entre ellos mama, encéfalo, cuello, pulmón y colon) que se analizaron con el EORTC QLQ-C30. Estos autores compararon a los pacientes con personas sanas para investigar la asociación con la edad y la QoL, ajustando por sexo y edad. Observaron que los pacientes entre 50-70 y 71-80 años presentaban un mayor deterioro de la QoL para todas las escalas funcionales al compararlos con personas sanas de las mismas edades ²¹⁸. La Función Física empeoró al aumentar la edad y mejoró, sin embargo, la Función Social y el Insomnio cuando se comparó a pacientes jóvenes con pacientes de mayor edad ²¹⁸. Por su parte, Budrukkar et al. ³⁵ describieron resultados similares en pacientes con tumores cerebrales al comparar pacientes jóvenes con los de mayor edad, pero las diferencias que identificaron no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados fueron descritos en estudios donde se aplicó el cuestionario del EORTC QLQ-C30 con prácticamente todas las Funciones y la EGCV antes de una cirugía o cualquier otro tratamiento oncológico en pacientes con tumores cerebrales ^{51,158}. En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos del SIP y el EORTC QLQ-C 30 asociados con la edad. La media de edad de nuestra población fue de 49,4 ± 15,1 años y el cálculo del impacto de la edad sobre la QoL se agrupó en pacientes mayores o menores de 50 años. Esto pudo favorecer que no se detectara la diferencia expresada en los estudios descritos anteriormente. Además, el presente estudio no contrastó las medias de las puntuaciones de QoL de los pacientes con un grupo control de personas sanas, como sucedió con el estudio de Quinten et al. ²¹⁸.

En cuanto al sexo, estudios como el de Mainio et al. ¹⁵⁹ describieron que, en pacientes con tumores cerebrales primarios, el nivel de QoL en mujeres fue menor que el de los hombres. Weitzner y Meyers ²⁸² encontraron que las mujeres con tumores cerebrales primarios tienen niveles más altos de estrés psicológico, lo que contribuyó a su peor QoL. Por su parte, Yavas et al. ²⁹² describieron que, en pacientes con gliomas de alto grado, los hombres tienden a tener peores valores en la EGCV que las mujeres, aunque la diferencia sólo fue estadísticamente significativa para los casos de gliomas grado III. La etiología exacta de esta diferencia es desconocida, pero se especula que se debe a la mayor frecuencia de ansiedad y depresión en las mujeres ²⁹².

Discusión – Edad, Sexo y Calidad de Vida

En nuestro estudio, la variable sexo, cuando se trató de mujeres, se asoció a un impacto negativo sobre los resultados postoperatorios de la Dimensión Física del SIP en todo el grupo de pacientes (OR: 5,86; IC 95%: 1,50-22,70; $p=0,011$) y positivo para la Función Cognitiva del EORTC, esta última tanto para todo el grupo de pacientes (OR: 8,10; IC 95%: 1,46-44,88; $p=0,017$) como para los pacientes con GBM (OR: 2,96; IC 95%: 1,05-8,35; $p=0,04$).

9.12 Localización y Calidad de Vida

A pesar de la aparente simetría de los hemisferios cerebrales, ambos difieren en ciertos aspectos neuroanatómicos, neuroquímicos y funcionales. Bajo esta premisa, las investigaciones han buscado analizar la especialización hemisférica para tratar de distinguir los procesos que se realizan predominantemente en un hemisferio en relación al otro (lateralización). Además de funciones que son dominantes en uno u otro hemisferio, existen múltiples canales de comunicación entre los dos hemisferios para coordinar su acción, lo que es la base del concepto de integración hemisférica ⁷.

En el presente trabajo encontramos en los aspectos cognitivos, tanto en la categoría de Actividad Intelectual del SIP (U de Mann-Whitney; $z=-2,09$; $p=0,036$) como la Función Cognitiva del EORTC QLQ-C30 (U de Mann-Whitney; $z=-2,72$; $p=0,006$), peores puntuaciones en los pacientes con la lesión en el hemisferio izquierdo. De igual manera, y en la esfera de la actividad física, identificamos que, tanto en el SIP como en el EORTC QLQ-C30, las lesiones en el hemisferio derecho evidenciaron un mayor nivel de compromiso con diferencias estadísticamente significativas (Dimensión Física; Mann-Whitney; $z=-2,144$; $p=0,032$ y la Función Física; U de Mann-Whitney; $z=-2,30$; $p=0,021$ respectivamente) (**Tablas 8 y 9; Figura 7**). Por otro lado, en el análisis de regresión logística, solo la Función Física del EORTC QLQ-C30 mantuvo ese comportamiento (OR: 6,5; IC 95%: 2,36-17,8; $p<0,001$), pues las variables de QoL del SIP en los aspectos Físicos resultaron más afectadas si era el hemisferio izquierdo el comprometido (OR: 0,42; IC 95%: 0,23-0,76; $p=0,004$). Esta inconsistencia con los resultados brutos y el análisis de regresión logística del SIP se puede deber, en parte, por el efecto de confusión que otras variables podrían ejercer sobre el resultado del análisis de regresión logística.

Los diferentes aportes de la neurociencia en relación con la función preponderante de cada hemisferio cerebral nos permite intentar interpretar nuestros hallazgos. Se ha descrito que el hemisferio cerebral izquierdo es el encargado de controlar el lenguaje y que las lesiones en el hemisferio izquierdo generan alteraciones en el procesamiento de lenguaje ⁷. Independientemente de si los estímulos son o no verbales, el hemisferio izquierdo está especializado en la percepción de los detalles y el derecho, en la percepción de la globalidad. El hemisferio izquierdo procesa la información de manera gradual y analítica, con un especial énfasis en la relaciones temporales. En cambio, el

hemisferio derecho procesa la información de manera global y poco sistemática, con un especial énfasis en las relaciones espaciales ⁷. El lenguaje es una herramienta que permite al hombre representar y expresar significados, estados de ánimo o intenciones, desde las más sencillas hasta las más complejas y abstractas. Esta capacidad, como se ha mencionado anteriormente, se circunscribe en la mayoría de las personas fundamentalmente al hemisferio izquierdo. El hemisferio izquierdo es el agente principal en el procesamiento de aspectos léxicos y semánticos del lenguaje en la mayoría de las personas ⁷. Todos estos detalles descritos permiten explicar nuestros hallazgos ya que las lesiones en el hemisferio izquierdo condicionaron un deterioro mayor en los aspectos cognitivos en nuestros pacientes.

Banerjee et al. ¹⁴ correlacionaron la ubicación del glioma con resonancias magnéticas funcionales y encontraron que en los test el lenguaje receptivo se asociaba al giro temporal superior y medio (corteza auditiva primaria) en el hemisferio izquierdo, incluyendo al área de Wernicke y la ínsula y los fascículos longitudinales superior e inferior ¹⁴. También observaron que la expresión del lenguaje se relacionó no solo con el área de Broca, sino también con el lóbulo temporal ¹⁴. Sugirieron que las lesiones gliales producían alteraciones del lenguaje receptivo en los pacientes por la interferencia del circuito frontoestriado y las conexiones entre las regiones temporales y parietales ¹⁴.

Por otro lado, intentar explicar por qué el deterioro en las funciones físicas fue mayor en los pacientes con lesiones derechas también tiene relación con las funciones predominantes de este hemisferio; en ese sentido no parece existir discusión de que las vías motoras parten de cada hemisferio a su correspondiente hemicuerpo; así, independientemente del hemisferio afectado, se desarrollará la limitación motora de forma contralateral. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el hemisferio derecho destaca preponderantemente en tareas de conocimiento y memoria espacial y las lesiones de este afectan la capacidad espacial y visoespacial del individuo ⁷. Además, los afectados en el hemisferio derecho también presentan problemas en distinguir diferentes sonidos y tonos de voz ⁷. Todos estos elementos nos permiten especular qué lesiones tumorales derechas condujeron a un impacto mayor en nuestros pacientes en la esfera física.

Diferentes investigadores también han estudiado el impacto en la QoL según los hemisferios afectados, con hallazgos poco coherentes. Por ejemplo, Hahn et al. ¹⁰⁰

Discusión – Localización y QoL

incluyeron 68 pacientes con tumores cerebrales primarios antes de recibir RT y encontraron que los pacientes con neoplasias izquierdas reportaron más problemas en memoria, atención y depresión. Noll et al.¹⁸⁵ encontraron que los pacientes con gliomas en lóbulos temporales tanto derecho como izquierdo tenían problemas de aprendizaje verbal y memoria; sin embargo, las lesiones izquierdas mostraron un mayor compromiso en estas funciones. Estos autores sostienen que, en ambos hemisferios, los lóbulos temporales intervienen en estos procesos, reforzando la noción de que la memoria verbal se sustenta en redes funcionales que involucran estructuras bilaterales.

Algunos investigadores han hecho referencia a que los tumores localizados en el hemisferio izquierdo no parecen afectar tanto la QoL, mientras que los tumores localizados en el hemisferio derecho se asocian con una significativa reducción en la QoL²³⁰. Otros investigadores como Rogers et al.²²⁴ estudiaron la QoL de 430 pacientes a través de una escala tipo Likert de 10 puntos y Pelletier et al.²⁰⁶ en 60 pacientes con lesiones primarias a través del FACT-Br (ambos desde meningiomas a gliomas de alto grado) y no encontraron diferencias en la QoL entre lesiones bilaterales, de línea media, izquierdas o derechas. De la misma manera, Yavas et al.²⁹² y Mahalakshmi y Vanisree¹⁵⁸, en pacientes con gliomas y el test del EORTC QLQ-C30, no encontraron diferencias en la QoL en relación con la localización del tumor, ya sea en el hemisferio izquierdo o en el derecho. Igualmente, Porter et al.²¹⁵, al estudiar la QoL en pacientes con gliomas de alto grado, no encontraron asociación entre la QoL y la lateralización del tumor (izquierda, derecha o línea media). Chen et al.⁴⁹ tampoco encontraron diferencias hemisféricas cuando analizaron a pacientes con gliomas en la región insular. En la **Figura 15**, se presenta un resumen de los principales hallazgos en este trabajo relacionado con la ubicación de la lesión en los hemisferios cerebrales y los test basales.



Figura 15. Resumen del impacto de la lateralidad en la valoración basal de todos los pacientes.

Cabe destacar que las lesiones profundas localizadas en la región de los ganglios basales o el diencefalo mostraron un mayor deterioro en 5 de las 6 variables evaluadas del SIP y, de esas 5, en 4 mostraron un impacto grave. Entre ellas la Puntuación Total del SIP fue de 41,2 puntos (mín: 4,1; máx: 72,5), la mediana Dimensión Psicosocial de 44,6 puntos (mín: 0,0; máx: 83,4) (Kruskal-Wallis; Chi cuadrado=11,7; p=0,06), en Actividad Intelectual un impacto de la enfermedad en 73,6 puntos (mín: 0,0; máx 100), siendo uno de los resultados más altos en el nivel de afectación de algún ítem del SIP.

De igual manera, las lesiones en la región centromedial de los hemisferios cerebrales presentaron una importante afectación en la mayoría de las escalas funcionales del EORTC QLQ-C30 cuando se comparó con lesiones ubicadas en otras áreas de los hemisferios cerebrales. Cabe destacar la Función Física con una mediana de 60 puntos (mín: 0,0; máx: 100) (Kruskal-Wallis; Chi cuadrado=11,4; p=0,42). En la Función de Rol, y la Función Cognitiva el impacto de la enfermedad fue aún más importante, con una mediana de 33,0 puntos (mín: 0; máx: 100) y 50 puntos (mín: 0; máx: 100) respectivamente, sin que ninguna de estas diferencias fuera estadísticamente significativa (Kruskal-Wallis; Chi cuadrado=6,06; p=0,3, Kruskal-Wallis; Chi cuadrado=6,06; p=0,9).

Discusión – Localización y QoL

Ward et al.²⁷⁹ han descrito que los ganglios basales y el diencefalo pueden integrar información en vías convergentes desde amplias regiones corticales y retornarla a áreas corticales involucradas en el planificación de tareas motoras. Tradicionalmente se han visto los ganglios basales y el diencefalo como estructuras encargadas de la regulación del movimiento voluntario, planificación motora y aprendizaje de procedimientos. Estas se conducen por dos circuitos fronto-subcorticales: el motor y el oculomotor²⁷⁹. Ward et al.²⁷⁹ observaron que los ganglios basales y el diencefalo también están interconectados con áreas corticales involucradas en procesos cognitivos, emocionales y de comportamiento. Estas funciones son mediadas por el circuito prefrontal dorsolateral (que regula funciones ejecutivas como planificación y memoria de trabajo), el circuito del cíngulo anterior (involucrado en la motivación) y el circuito orbitofrontal (que tiene un papel en la selección del comportamiento en respuesta a la información emocional)²⁷⁹. Por todo ello es fácil explicar el severo impacto que el compromiso de los ganglios basales y diencefalo puede producir en nuestros pacientes.

Estos síntomas no motores han sido estudiados principalmente en la enfermedad de Parkinson y se ha establecido que pueden tener un mayor impacto en la QoL que los mismos síntomas motores⁴⁸. Los pacientes tienden a presentar alteraciones en la memoria verbal y memoria de trabajo, ralentización de la velocidad mental y una reducción en la fluencia verbal. Algunos pacientes presentan perseveración y dificultad para la planificación de tareas, mantienen la habilidad para aprender nuevas tareas, pero tienen dificultad para adaptarse a los cambios. Estos síntomas se relacionan con lesiones en el circuito prefrontal dorsolateral. La afectación de estos circuitos puede provocar también apatía o pérdida de motivación, implicando que el circuito del cíngulo anterior está afectado. El circuito orbitofrontal se asocia al control del comportamiento y al juicio social, y en las lesiones a este nivel el paciente tiene dificultad para reconocimiento de emociones en la cara y el tono de voz de las otras personas²⁷⁹. A continuación se presenta una figura con imágenes de RM de tres pacientes de este estudio (**Figura 16**).

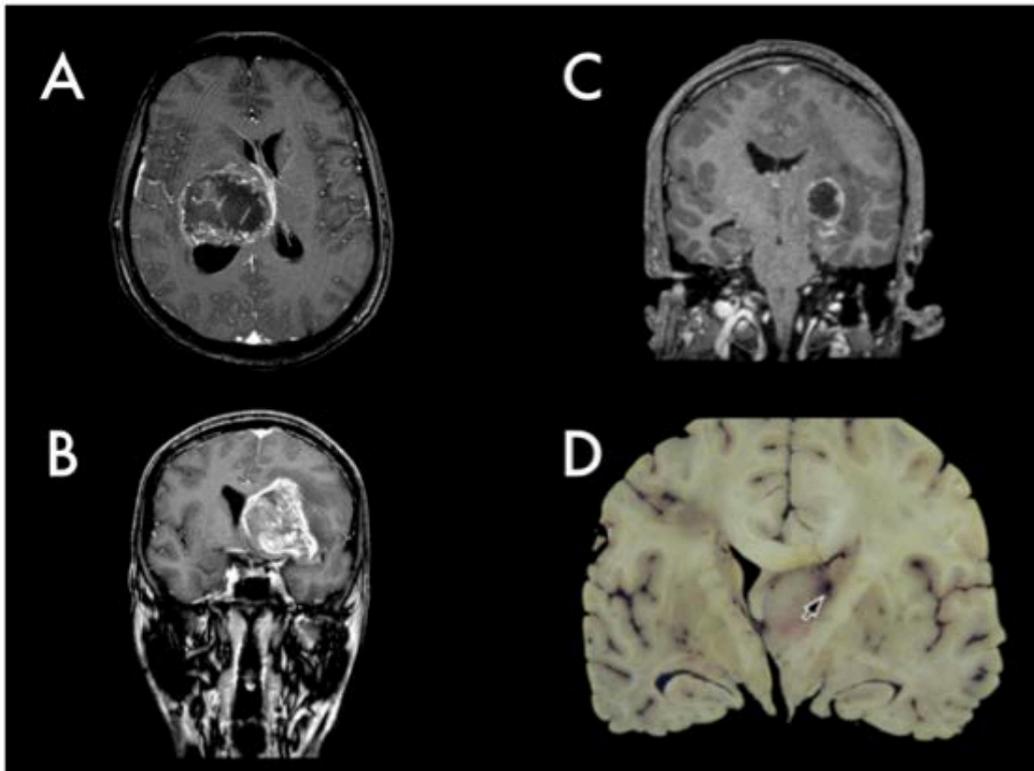


Figura 16. Imágenes que corresponden a cuatro casos de GBM en el territorio de los ganglios basales y el diencefalo, en los cuales se identifica un efecto de masa sobre la línea media y el sistema ventricular con compromiso de la cápsula interna.

A, B y C. Se aprecian imágenes de RM en secuencia T1 con gadolinio de tres pacientes de este estudio, que permiten identificar GBM ubicado en los ganglios basales (región centromedial).

D. Corte coronal del cerebro de un paciente portador de GBM que se ubica a nivel de los ganglios basales, principalmente en el tálamo, que desplaza estructuras mediales hacia la izquierda y comprime el ventrículo lateral. La flecha señala áreas de necrosis intratumoral. Fotografía cortesía del Dr. Raúl Bonilla. Neuropatólogo. Costa Rica.

No encontramos ningún estudio en la literatura que evaluara la QoL en pacientes con tumores en los ganglios basales o el diencefalo. A nuestro criterio, este es un aspecto a considerar en futuros estudios. Ser capaces de identificar los elementos de más riesgo de compromiso por el tumor y familiarizarse con los soportes y apoyos que estos pacientes necesitan para enfrentarse a su enfermedad permitiría establecer estrategias relevantes en el manejo tanto del paciente como de soporte a sus familiares.

Otro lóbulo que, cuando se afecto, condicionó a un importante impacto en la enfermedad fue el lóbulo frontal, que se asoció a puntuaciones altas (superiores a 40 puntos de mediana) en las categorías del SIP como Sueño y Descanso, Actividad Intelectual y en

Discusión – Localización y QoL

tres de las dimensiones del EORTC QLQ-C30, la EGCV, la Función Social y la Función Emocional con medianas de 58,3 puntos (mín: 0; máx: 100), 66,6 puntos (mín: 0; máx: 100) y 66,6 puntos (mín: 0; máx: 100) respectivamente, además de la categoría de la Fatiga, con una mediana de 44,0 puntos (mín: 0; máx: 100). Estos hallazgos se correlacionan con el papel trascendente que tienen el lóbulo frontal en las funciones de tipo cognitivo y en las funciones cerebrales superiores. La corteza prefrontal está extensamente conectada con el resto del cerebro. La naturaleza multidimensional del lóbulo frontal en función de sus características anatómicas (citoarquitectura) y su conectividad lo convierte en una estructura organizadora y coordinadora de las funciones cerebrales, la que orquesta el procesamiento sensorial, el pensamiento y las acciones para conseguir los objetivos propuestos³⁹. Al respecto, Salo et al.²³⁰ señalaron que los pacientes con un tumor cerebral anterior presentaron una peor QoL en comparación con aquellos con un tumor de localización anatómica más posterior.

Con las limitaciones del número reducido de casos en nuestro trabajo, los pacientes con la localización de la lesión en el lóbulo occipital presentaron las puntuaciones más bajas en Función de Rol del EORTC QLQ-C30, con una mediana de 33,3 puntos (mín: 0; máx: 100). Además, en Insomnio mostró un impacto severo de la enfermedad (mediana de 66,6 puntos; mín: 0; máx: 100) y en Fatiga (mediana 44,0 puntos; mín: 0; máx: 100). De igual manera, en la Dimensión Física, el lóbulo occipital mostró las puntuaciones más elevadas (mediana de 40,4 puntos; mín: 2,72; máx: 80,4). Esta situación, intuimos, parte del compromiso principalmente de índole visual, que implica funciones visoespaciales y compromete de forma relevante la función motora del paciente.

9.13 Impacto del grado de resección tumoral y del volumen residual en la calidad de vida

Los elementos de referencia para la interpretación de las diferencias de la QoL entre grupos del capítulo anterior pueden diferir de la interpretación de los cambios en el tiempo dentro de los grupos. Para los científicos que trabajan en QoL, ha sido de mucho valor determinar la mínima diferencia clínicamente importante para los resultados de QoL, ya que la significancia estadística no es suficiente por sí sola para destacar una relevancia clínica ¹⁶⁶. La determinación de la mínima diferencia clínicamente importante para las puntuaciones de QoL de los ensayos clínicos sobre el cáncer ha sido útil para los clínicos, pacientes e investigadores como un punto de referencia para evaluar la eficacia de una intervención sanitaria ¹⁶⁶, en nuestro caso, por ejemplo, del procedimiento quirúrgico.

En el cuestionario del EORTC QLQ-C30, los investigadores han definido, en pacientes con tumores en diferentes partes del cuerpo, que las diferencias de 10 puntos o más son consideradas como DCI y los cambios mayores de 20 puntos representan un GI ²⁰⁰. Bajo el mismo concepto, Maringwa et al.¹⁶⁶ presentaron resultados de estimaciones de la DCI mínima para pacientes con neoplasias cerebrales que coinciden con las estimaciones descritas ^{130,166,199}. En relación con el SIP no se identificaron, en la literatura, estudios en este mismo sentido, así que para este trabajo se consideraron los cambios estadísticamente significativos independientemente de que fueran o no clínicamente relevantes.

La mayoría de estudios que han usado los cuestionarios de la QoL para medir el impacto de un tratamiento en oncología, y en especial en el caso de los gliomas, han desarrollado estudios asociados a tratamientos con QT y son escasos los estudios que lo han utilizado para medir el impacto de la cirugía en la QoL ²²⁹. Este trabajo se suma al grupo de investigaciones que buscaron describir el impacto del tratamiento quirúrgico en la QoL en los pacientes con gliomas. Para su comparación con los estudios que realizaron este tipo de análisis, se realizó una búsqueda por internet en PubMed, con los términos como glioma, glioblastoma, estudio prospectivo, calidad de vida, resección tumoral, entre otros.

De los trabajos localizados, uno de ellos utilizó el EORTC QLQ-C30 en pacientes con gliomas. Wolf et al. ²⁸⁹ estudiaron un grupo de 22 pacientes con gliomas de todos los

Discusión – Impacto del porcentaje de resección y volumen residual

grados, 12 de los 22 de recién diagnóstico, mientras que 10 pacientes eran recidivas del tumor. En esta cohorte realizaron un test preoperatorio, uno postoperatorio al alta y otro adicional a los 3 meses de la intervención quirúrgica. Dos estudios más utilizaron el EORTC QLQ-C30, aunque estos estudios se realizaron en pacientes con tumores cerebrales de diferentes estirpes donde se incluían pacientes con gliomas. El trabajo de Cheng et al.⁵¹ evaluó a los pacientes el día del ingreso en el centro hospitalario en la China (t1), dos días después del ingreso pero antes de la cirugía (t2) y, finalmente, un día antes del alta después de la cirugía (t3). Un segundo trabajo realizado fue llevado a cabo en Corea del Sur (con 29 pacientes con gliomas, 11% del total de la muestra) por Kim et al.¹²⁹. En este se valoró a los pacientes antes de la cirugía, y entre 3 y 6 meses después de la intervención quirúrgica. Existen otros estudios que utilizaron cuestionarios diferentes al SIP y al EORTC QLQ-C30^{31,229}. No se identificó ningún estudio que utilizara el SIP para estudiar el impacto de la cirugía de pacientes con gliomas.

En este apartado inicialmente se concibió el impacto del tratamiento quirúrgico en los test de QoL del SIP y el EORTC QLQ-C30, sin discriminar entre los volúmenes de resección o volumen residual del tumor, datos que se presentan en la **Tabla 11** del capítulo de Resultados. Este tipo de exploración permitió identificar que, en toda la población del estudio, la Puntuación Total del SIP prácticamente no mostró cambios en la puntuaciones postoperatorias. Pero la EGCV del EORTC QLQ-C30 si mostró algunas diferencias importantes, de tal manera que, independientemente del porcentaje de resección tumoral o volumen tumoral residual, los test postcirugía mejoraron con diferencias estadísticamente significativas para el grupo de gliomas de alto grado (9,2 puntos; ANOVA $F=2,22$; $p=0,01$). En el grupo de gliomas de bajo grado (7,8 puntos; ANOVA $F=1,12$; $p=0,44$), aunque mejoró la puntuación no alcanzó diferencias estadísticamente significativas.

Los hallazgos en la EGCV del EORTC QLQ-C30 concuerdan con los reportados por Kim et al.¹²⁹ en su investigación realizada en pacientes con tumores cerebrales de diferentes histologías, donde encontró también diferencias estadísticamente significativas (8,3 puntos, $p<0,001$) de mejoría en su estudio. Por su parte, Wolf et al.²⁸⁹ evaluaron la QoL a través del EORTC QLQ-C30 y su relación con aspectos neuropsicológicos antes de la cirugía y en dos seguimientos: en el momento del alta y tres meses después de la intervención. Estos autores encontraron una ligera mejoría no significativa en la EGCV del EORTC QLQ-C30 en el primer seguimiento después de la cirugía hasta en un 70% de los

Discusión – Impacto del porcentaje de resección y volumen residual

pacientes ²⁸⁹. Jakola et al. ¹¹⁸, en un estudio prospectivo que evaluó la QoL a partir del EQ-5D-3L antes de la cirugía y seis semanas después de la intervención en pacientes con GBM, encontró una reducción mínima, y no significativa, en la QoL en aproximadamente la mitad de los pacientes (49,2%) en el seguimiento.

A pesar de lo expresado, uno de los principales hallazgos de nuestro trabajo fue el impacto negativo de la cirugía en la esfera Física cuando no se discriminó el porcentaje de resección o el volumen tumoral residual, sobre todo en los pacientes con lesiones de alto grado. Esto fue evidente tanto en el cuestionario del SIP como del EORTC QLQ-C30. En relación con esto, los pacientes con lesiones de alto grado, en la Dimensión Física del SIP (4,2 puntos; T test=2,71; p=0,008) y su categoría de Movilidad (ANOVA F=2,33; p=0,03) mostraron deterioro, esta última con una diferencia de 8,1 puntos. En la Función Física EORTC QLQ-C30, el deterioro fue mayor en los pacientes con gliomas de alto grado (9,2 puntos; T test=2,38; p=0,02) (**Tabla 11**). Relacionado con estos datos, en el análisis de regresión logística, cuando el paciente tenía una lesión de alto grado, la Función Física del EORTC QLQ C-30 presentó deterioro con diferencias significativas (OR: 0,98; IC 0,962-0,999; p=0,038). Los pacientes de bajo grado prácticamente no cambiaron sus puntuaciones en las dimensiones Físicas cuando no se discriminó ni el porcentaje de resección ni el volumen tumoral residual (**Tabla 11**).

Cheng et al. ⁵¹ destacaron hallazgos similares en su estudio cuando analizaron la Función Física del cuestionario del EORTC QLQ-C30, con diferencias de más de 10 puntos y cambios estadísticos significativos en el deterioro postoperatorio. También describieron un impacto negativo similar en la Función de Rol, especulando que una posible razón podía ser que los pacientes ocuparon más tiempo para recuperarse en estas áreas en comparación con las otras funciones evaluadas en el EORTC QLQ-C30. De igual manera, Kim et al. ¹²⁹ reportaron que la Función Física del EORTC QLQ-C30 se agravó con el tiempo, con una diferencia en la puntuación media de 3,3 puntos entre la situación basal y los 3-6 meses de seguimiento (p=0,015). Bajo esta misma óptica, es posible que los cambios manifestados en los cuestionarios antes y después de la cirugía muestren las dificultades físicas como manifestaciones más fáciles de objetivar por los propios pacientes y, consecuentemente, son más detectables. A su vez, la Función Física está muy relacionada con la Función de Rol, que otros autores han reportado que está muy afectada en los postoperatorios, aunque en nuestra investigación no mostró cambios en el grupo de alto grado y mejoró en más de 10 puntos en el grupo de bajo grado.

Discusión – Impacto del porcentaje de resección y volumen residual

De forma antagónica a lo que sucedió con las categorías que evaluaron las facetas físicas, en la Dimensión Psicosocial del SIP no hubo una mejoría estadísticamente significativa cuando se estratificó en grado alto o bajo. Específicamente, la categoría de Actividad Intelectual de la Dimensión Psicosocial mejoró de forma estadísticamente significativa tanto en las lesiones de bajo grado (15,3 puntos; T test=2,7; p=0,01) y de alto grado (11,9 puntos; T test=3,77; p=0,009).

Bajo esta misma perspectiva, en el EORTC QLQ-C30 la Función Social (12,8 puntos; T test=2,66; p=0,04) y la Función Cognitiva (10,3 puntos; T test=2,33; p=0,04) mejoraron en el grupo de bajo grado con el tratamiento quirúrgico independientemente del porcentaje de resección tumoral; estas diferencias fueron superiores a los 10 puntos. Además de las Funciones anteriormente citadas, la Función de Rol alcanzó un cambio de 11,1 puntos y la categoría de Fatiga de 9,8 puntos en el grupo de bajo grado, sin que fueran diferencias estadísticamente significativas. Dicho impacto no fue evidente en los pacientes con gliomas de alto grado (**Tabla 11**).

Algunos de estos hallazgos también fueron descritos por Kim et al.¹²⁹ quienes encontraron que la Función Emocional (p<0,018) también mejoró en 4,3 puntos; sin embargo, otras funciones no mostraron valores estadísticamente significativos. A diferencia de lo expresado, Wolf et al.²⁸⁹ indicaron que algunas funciones afectadas negativamente en el control postoperatorio fueron la Función de Rol, Cognitiva, así como la Fatiga. Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

El impacto positivo de la cirugía, independientemente del porcentaje de resección tumoral, fue también en áreas como el Insomnio del EORTC QLQ-C30. En los dos grupos, la mejoría fue de más de 10 puntos y pero fue estadísticamente significativo solamente en el grupo de alto grado (ANOVA F=3,33; p=0,03). Para la categoría de Sueño y Descanso del SIP, en lesiones de bajo grado se encontró una disminución de afectación en postcirugía de 11 puntos, que no fue significativa estadísticamente (t student=5,88; p=0,12); en esta misma categoría no se vio ningún cambio en el grupo de alto grado.

En el quehacer neuroquirúrgico, los elementos clínicos relacionados con la función motora y el lenguaje en general expresan áreas de especial interés y cuidado, por lo que siempre se intenta preservar estas funciones a toda costa. No obstante, las otras esferas de la vida de un individuo, tan trascendentes como la física, quedan a la sombra de esta. Uno de los objetivos principales de este estudio fue discriminar el impacto de la cirugía en los

Discusión – Impacto del porcentaje de resección y volumen residual

pacientes con gliomas considerando la evaluación del porcentaje de resección tumoral de acuerdo a los rangos establecidos (de menos de 10%, de 10 a 89% y de más de 90% de resección tumoral) o un volumen tumoral residual de menos o más de 2 cc. En ese sentido los hallazgos fueron impactantes.

Siempre que la resección fue mayor del 90% del tumor o hubo un volumen tumoral residual inferior a 2 cc, el impacto de la enfermedad en ambos cuestionarios disminuyó en **todas** las variables evaluadas de la QoL, incluso en las dimensiones físicas (**Tabla 12**). Esto confirma una de nuestras hipótesis: que un grado de resección lo más amplio posible impacta de manera positiva en la QoL de los pacientes portadores de gliomas. Salvaguardando la tendencia descrita en secciones anteriores, el beneficio fue menor en las dimensiones físicas, puesto que en el resto de categorías, tanto del SIP como del EORTC QLQ-C30, las diferencias fueron superiores a 10 puntos en la mayoría de las dimensiones y los cambios fueron estadísticamente significativos. Es necesario resaltar el GI en la Función Cognitiva del EORTC QLQ-C30, pues la diferencia fue de más de 20 puntos; muy cercana a ella, el Insomnio presenta 19 puntos menos (**Tabla 12**).

En ese sentido, Kim et al.¹²⁹ reportaron en su estudio que la QoL global mejoró después de una resección quirúrgica completa si se compara con las resecciones subtotales, parciales o biopsias. En la resección total, la QoL global mejoró 10 puntos en comparación con 6 puntos en la resección parcial o biopsia. En un estudio prospectivo no aleatorizado en pacientes con gliomas de alto grado, Brown et al.³⁰ encontraron en pacientes con GBM una asociación significativa entre la extensión de la resección tumoral y la QoL, aunque se usaron test diferentes a los empleados en nuestro estudio. Los pacientes que habían sufrido una resección tumoral total o subtotal tenían más probabilidades de tener una mejor QoL que los pacientes que habían sido sometidos solamente a una biopsia. Así mismo, al analizar todos los pacientes con GBM combinados (deterioro y no deterioro de la QoL) encontraron que la Fatiga evaluada con el *Profiles of Mood State short form* (POMS-SF) tuvo un cambio clínico y estadísticamente significativo ($p=0,002$), con una mejoría media de 10,3 puntos en la segunda evaluación³⁰.

El impacto positivo de la cirugía en los pacientes con más de un 90% de resección tumoral o con menos de 2 cc de volumen tumoral residual en la esfera Física siempre fue mejor que los resultados en los otros rangos definidos para el estudio (<10%; 10-89% de resección tumoral y más de 2 cc de volumen residual) tanto en el SIP como en el EORTC

Discusión – Impacto del porcentaje de resección y volumen residual

QLQ-C30, aunque este impacto fue proporcionalmente menor comparado con el resto de las dimensiones de QoL. Este aspecto fue tan relevante que en la Función Física del EORTC QLQ-C30, en el rango de 10%-89% de resección tumoral, los reportes de los pacientes fueron peor en postcirugía (ANOVA $F=3,55$; $p=0,03$), con una diferencia de 10,1 puntos menos (**Tabla 12**).

Otro resultado clínicamente muy significativo fue evidenciar el efecto de la cirugía sobre la QoL cuando el porcentaje de resección tumoral fue inferior al 10%. En todas las dimensiones de QoL hubo deterioro (en 12 variables) o ausencia de cambio (en 2 variables) tal y como se evidenció en la **Tabla 12**. Estos datos evidenciaron que la QoL de los pacientes transcurrirá, de forma casi segura, a un deterioro progresivo del individuo cuando solamente se realice la toma de una biopsia.

Cuando el volumen tumoral residual fue mayor de 2 cc, el resultado fue similar al obtenido cuando se evaluó el tratamiento quirúrgico independientemente del volumen residual (**Tabla 12**).

Diferentes estudios han señalado que un deterioro en la QoL posterior a la cirugía es un factor de mal pronóstico, no solo en una QoL que persiste deteriorada en la evolución del paciente, sino también en la supervivencia del paciente ²²⁹. Por ello, los planteamientos que proponen realizar resecciones parciales por el riesgo potencial de un mayor deterioro, condicionan precisamente esa circunstancia. El equilibrio entre la citorreducción y el riesgo de morbilidad neurológica es un tema común en estudios. Aunque ningún estudio ha comparado directamente esta relación, los estudios retrospectivos demuestran una asociación entre el nuevo déficit postoperatorio y la disminución de la supervivencia global o el empeoramiento del resultado funcional ⁹⁸. En series que en conjunto agrupan más de 600 pacientes no se han demostrado diferencias significativas en la aparición de nuevos déficits neurológicos postoperatorios cuando los pacientes fueron sometidos a una resección total tumoral frente a una resección subtotal ^{231,251}.

En este mismo concepto, Wolf et al. ²⁸⁹ señalaron en su estudio que el grado de resección tumoral no está necesariamente ligada a una pérdida de la QoL; de hecho, los pacientes que se integraron en este estudio eran candidatos a resecciones totales del tumor. Reforzaron que la extensión de la resección tumoral tiene una fuerte influencia en el resultado clínico del paciente con gliomas, particularmente de los pacientes con alto grado. Por otra parte, estos autores recalcan que los neurocirujanos deben sopesar los

Discusión – Impacto del porcentaje de resección y volumen residual

beneficios y riesgos de una resección extensa basada en el tamaño del tumor y la proximidad del tumor a áreas elocuentes y esforzarse por evitar el deterioro postoperatorio de la función neurológica del paciente ²⁸⁹.

Como era de esperar, el deterioro en nuestra serie fue más impactante en las áreas que evaluaron las dimensiones físicas cuando la resección alcanzada fue de menos de 10% o lesiones con más de 2 cc de volumen tumoral residual. En este subgrupo, la Función Física del EORTC QLQ-C30 (ANOVA $F=3,44$; $p=0,01$) mostró un deterioro de 26,3 puntos de media. La Función de Rol del EORTC QLQ-C30 evidenció un deterioro de 13,1 puntos, cuando el porcentaje de resección tumoral fue menor de 10% y no se observó una mejoría si el volumen tumoral residual fue mayor de 2 cc. Esta Función, como se expresó, está relacionada con las actividades laborales y es afectada por el deterioro de los elementos físicos.

Brown et al. ³⁰, en análisis multivariantes, detectaron que las medidas basales de QoL fueron predictivas de la QoL en los test de seguimiento pero, como dato relevante, los pacientes sometidos a una biopsia eran mucho más propensos a tener deterioro de la QoL global ($p=0,006$), presentaban una mayor probabilidad de experimentar deterioro de la depresión ($p=0,0008$) y tenían menos probabilidades de mejorar la QoL ($p=0,003$) en su primera evaluación de seguimiento. Uno de los elementos que recalcaron Sagberg et al. ²²⁹ (estudio que evaluó a 30 pacientes en varias ocasiones durante un año) fue que los pacientes que empeoraron en el post operatorio no evidenciaron mejoría en las siguientes evaluaciones que siguieron y mostraron niveles de supervivencia menores a los observados por aquellos pacientes que si tenían mejoría en la QoL. Esto también se observó por este mismo grupo en 2011 ¹¹⁷.

9.14 Análisis de supervivencia global

Este apartado debo iniciarlo diciendo que prácticamente todos los estudios y reportes que se leen sobre gliomas, y especialmente sobre GBM, expresan un pronóstico ominoso a corto plazo después de realizarse el diagnóstico. La experiencia personal en la práctica profesional en el manejo y tratamiento de estos pacientes no me ha mostrado una perspectiva diferente.

El ensayo 22981/26981 de la EORTC y el Instituto Nacional del Cáncer del Canadá demostró un beneficio en la supervivencia para los pacientes con GBM que recibieron TMZ concurrente con radiación postoperatoria, ya que alcanzó una mediana de supervivencia de 14,6 meses frente a 12,1 meses para los que recibieron sólo RT ²⁵². Dicho régimen de tratamiento es conocido coloquialmente como el protocolo de Stupp, el cual se ha establecido como el estándar de atención para el GBM ²⁰¹. No obstante, los estudios de supervivencia global muestran diferencias que dependen de muchas variables. Una de ellos es, por ejemplo, la región geográfica donde vive el paciente, puesto que existen áreas con más o menos recursos para la atención de estos pacientes ²²⁶. Ostrom et al. ²⁰² por ejemplo, describieron porcentajes de supervivencia a 5 años, distintos según el área geográfica de residencia, en una selección de países europeos y algunos asiáticos.

La supervivencia en los pacientes con GBM varía de estudio a estudio. Johnson et al. ¹²², en EEUU, describieron una supervivencia de 14 meses para pacientes atendidos entre los años 2004 y 2008; Mineo et al. ¹⁷⁵, en Francia, 340 pacientes con GBM presentaron una mediana de supervivencia global de 11 meses y una media de supervivencia global de 13,6 meses ¹⁷⁵; Ronning et al. ²²⁶, en un estudio de población noruega, señalaron una mediana de 10 meses. En un estudio español llevado a cabo en los años 2008-2010, en 834 pacientes con GBM, la mediana de supervivencia para toda la serie fue de 11,8 meses pero, cuando evaluaron a los pacientes que recibieron el protocolo de Stupp, la mediana de supervivencia aumentó a 14,9 meses, de toda la muestra evaluada el 73,8% recibió el protocolo de Stupp ⁹⁶. Un estudio noruego realizado por Rogne et al. ²²⁵, pero en pacientes con gliomas grado III, en una cohorte de 99 pacientes con AA, reportaron una mediana de supervivencia de 19 meses (95% CI 11-27 meses) y una supervivencia a 5 años del 25%.

Discusión – Análisis de supervivencia

Los datos relacionados con la supervivencia en nuestra serie mostraron que para los pacientes con un GBM la mediana de supervivencia fue de 9 meses (IC 95%: 5,6-12,3 meses (**Figura 9**)). La supervivencia para pacientes con gliomas grado III fue de 32 meses (IC 95%: 23,3-40,6 meses) y para todo el grupo de alto grado fue de 12 meses (IC 95%: 8,1-15,8 meses). Entre ellos hubo diferencias estadísticamente significativas (Log rank test: $p < 0,001$).

Este trabajo se realizó en un periodo de transición desde cirugías menos agresivas a más extensas y la adición de la TMZ con la RT de forma sistemática se incorporó en los últimos años del estudio, esto puede ser una razón por la que nuestros pacientes no alcanzan una supervivencia cercana a 14 meses desde el momento del diagnóstico. Otros estudios han encontrado evidencias en ese sentido. Por ejemplo, Johnson et al.¹²² señalaron que la supervivencia fue diferente entre el 2005 a 2008 con relación a 1998 a 2004, porque fue inferior para este último periodo. Uno de nuestros retos futuros es esclarecer mejor esas circunstancias y lograr identificar los diferentes periodos del tratamiento por el que han transcurrido los pacientes con gliomas en el Hospital México.

Como se ha descrito en la literatura de forma contundente, el grado histológico es un factor pronóstico bien definido^{15,101,140,201}. En este estudio las diferencias de supervivencia según el grado tumoral también se evidenció en el análisis multivariante de regresión logística de COX, donde se mostró como una variable predictora (HR: 2,97). A mayor grado tumoral la supervivencia fue siempre peor.

La edad por sí sola constituye también un factor pronóstico en los pacientes con GBM^{30,201} y reflejó una tendencia similar en nuestra serie. Para los pacientes con gliomas grado IV, en el grupo de edad de 20 a 40 años la mediana de supervivencia fue de 27 meses (IC 95%: 15,4-38,5), siendo esta la más alta comparada con pacientes de menos de 20 años y con los grupos de edad mayor de 40 años (Log rank:18,9; $p = 0,002$). En el análisis de regresión logística, la edad mostró un cambio estadísticamente significativo (HR: 1,03; IC 95%: 1,01-1,05; $p < 0,001$) (**Tabla 16**): a mayor edad peor pronóstico de supervivencia. Existen series amplias como la de Thumma et al.²⁶² en que se analizaron 34.664 pacientes con diagnóstico de GBM entre los años 1973 y 2008, y encontraron que, al comparar pacientes menores de 50 años con los mayores de 50 años, hubo una disminución significativa de la supervivencia en este último grupo. Estos mismos autores, al comparar la supervivencia por grupos de edad —de 20 a 29 años, de 30 a 39 años y de

Discusión – Análisis de supervivencia

40 a 49 años— observaron una disminución progresiva de la supervivencia con la edad . Brown et al. ²⁸ señalaron que entre las características del paciente con GBM, la edad avanzada predijo una supervivencia global peor. Aunque la asociación entre edad y el GBM es bien conocida, la naturaleza de esta asociación no está clara. Los pacientes mayores pueden tener más comorbilidad o recibir una atención menos agresiva que los pacientes más jóvenes; sin embargo, algunos datos sugieren que las diferencias en la supervivencia basadas en la edad del paciente se deben más a cambios biológicos que a factores clínicos ^{122,144}.

A pesar de que en los pacientes con lesiones grado III no hubo diferencias en la supervivencia entre grupos según edad (Log rank:1,22; p=0,11), y en los pacientes con gliomas de grado II esta variable no pudo valorarse por el insuficiente tiempo de evolución, existen estudios como el de Rogne et al. ²²⁵, que refieren que una edad mayor o igual a 65 años es un factor pronóstico negativo en pacientes con AA, pues presentan una mediana de supervivencia global de sólo 6 meses, 18 meses más corta que los pacientes menores de 65 años. Sobre el mismo tema se ha observado que los pacientes de edad avanzada con AA tienen una supervivencia similar a los pacientes de edad avanzada con GBM ²⁵⁶. En los pacientes con lesiones de bajo grado, la edad se ha establecido como uno de los factores pronósticos de riesgo cuando son mayores de 40 años ²¹⁷.

Una mejor condición general del paciente reflejada por la KPS se ha asociado con una supervivencia mayor en los pacientes con GBM ^{15,101,201}. Esta circunstancia se verificó también en nuestro trabajo. La supervivencia fue mayor a mayor puntuación, pasando de 6 meses (IC 95%: 3,2-8,7), cuando la KPS fue de 40-60 puntos, a 28 meses cuando fue mayor de 80 puntos (IC 95%: 14,4-41,6) (Log-rank test: 14,31; p=0,002) al analizarse toda la muestra y de 6 meses (IC 95%: 3,0-8,9) a 14 meses (IC 95%: 0,5-27,4) en los mismos parámetros (Log-rank test: 8,72; p=0,041) en los pacientes con un GBM. Tait et al. ²⁵⁵ estudiaron 625 pacientes portadores de GBM e identificaron una mejor supervivencia en aquellos en que la KPS fue mayor o igual a 70, es decir, pacientes independientes para las AVD. En el grupo de pacientes con gliomas grado II en el rango de 40-60 puntos la supervivencia fue de 4 meses (IC 95%: 0,00-15,76) y aunque no se alcanzó la mediana de supervivencia para los rangos de 60-80 y de 80-100 entre ellos hubo diferencias estadísticamente significativas (Log-rank test: 16,91; p=0,009), de tal manera que también en los pacientes con gliomas grado II un KPS bajo se asoció a una

Discusión – Análisis de supervivencia

peor supervivencia. Aunque en los pacientes con lesiones de bajo grado se espera una mejor condición general respecto a los pacientes con lesiones de alto grado. Estos datos sugieren que los pacientes con lesiones grado II pueden presentarse en condiciones muy deterioradas.

La supervivencia en gliomas en relación con el MMSE también mostró una tendencia a mejorar a mayor MMSE para toda la muestra (Log-rank test: 21,2 $p < 0,001$), aunque no fue estadísticamente significativo en el caso de los GBM. De hecho, cuando el resultado en la escala de MMSE para todo el grupo fue inferior a 18 puntos, la mediana de supervivencia fue de 6 meses (IC 95%: 3,07-8,93), cuando la puntuación estuvo entre 19 y 24 puntos, fue de 12 meses (IC 95%: 5,90-18,09), y de 25 meses (IC 95%: 17,70-32,29) para puntuaciones superiores a 24 puntos. Para ratificar este concepto, en el modelo multivariante de regresión logística de Cox, el MMSE se comportó como una variable predictora (**Tabla 15 y 16**), tanto para toda la muestra de pacientes (HR: 0,97; IC 95%: 0,94-1,00; $p = 0,049$) como para los pacientes con grado IV (HR: 0,96; IC 95%: 0,93-0,99; $p = 0,006$). Otros investigadores han ratificado también estos hallazgos ^{31,117}.

Es también destacable que, para el grupo de pacientes con lesiones grado II, cuando la puntuación del MMSE fue inferior a 18 puntos, la mediana de supervivencia fue de 7 meses (IC 95%: 0,0-14,5) y, a pesar de que en los otros rangos no se alcanzaron medianas de supervivencias, se encontraron diferencias significativas entre las categorías comparadas (Log-rank: 10,9; $p = 0,004$). Daniels et al. ⁵⁸ analizaron la escala de MMSE en pacientes con gliomas de bajo grado y detectaron que cuando los puntos eran inferiores a 26, la mediana de supervivencia era de 4 años (IC 95%: 2,9-5) comparada con una mediana de 10,8 años (IC 95%: 8,3-12,0) cuando el MMSE fue mayor a 26 puntos ($p < 0,0001$). Todos estos datos refuerzan el concepto de que un buen estado general del paciente al momento del diagnóstico, y sobre todo en el tema cognitivo, tiene una repercusión importante en la supervivencia de este.

Las lesiones que se ubicaron en la línea media o con localización múltiple resultaron de peor pronóstico para los pacientes con GBM y gliomas grado III (Log-rank: 8,22; $p = 0,003$), puesto que los pacientes presentaban una mediana de supervivencia de 3 meses para ambos grupos. De igual manera, la supervivencia fue peor si la lesión se ubicó en los ganglios basales y diencefalo (2 meses IC 95%: 0,5-3,4). En el otro extremo, los pacientes con lesiones localizadas en los lóbulos frontales y parietales demostraron

Discusión – Análisis de supervivencia

mayor supervivencia, con una mediana de 14 meses para ambos (IC 95%: 1,8-26,1 y 4,8-23,1, respectivamente), pero no se hallaron diferencias significativas entre la localización en los lóbulos (Log-rank: 8,44; $p=0,08$). Un peor pronóstico se observó cuando el tumor estuvo localizado profundamente o cercano a la línea media y esto podría explicarse entre otras cosas, por una rápida expansión contralateral o una rápida compresión de estructuras axiales fundamentales para las funciones vitales y la limitada posibilidad de realizar cirugías con una resección amplia y bajas secuelas neurológicas. Otros autores han encontrado condiciones similares en sus trabajos¹⁷⁵.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el hemisferio de la lesión y la supervivencia (**Figura 13**). Sin embargo, otros autores han encontrado diferencias. Tait et al.²⁵⁵ encontraron una mayor supervivencia cuando los GBM se localizaban en el hemisferio derecho y en tumores confinados a un solo hemisferio cerebral. En cambio, Kumar et al.¹³⁹ encontraron mejor supervivencia en pacientes con tumores en hemisferio izquierdo y en lóbulo frontal, y fue peor en el lóbulo parietal. Ya desde 1993, Simpson et al.²⁴⁴ señalaron que las lesiones frontales tenían mejor pronóstico que las ubicadas en otras localizaciones. Es posible argumentar que el grado de escisión tumoral es mayor en estas áreas, entre otras cosas, porque el riesgo de lesionar territorios elocuentes es menor y los neurocirujanos tienden a ser más agresivos.

En nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas, en el análisis de supervivencia de Cox, entre las variables del SIP y la supervivencia global como variable dependiente para ninguno de los grados histológicos. Aunque otros autores^{30,118,229}, con otros test de QoL diferentes al SIP, han expresado que unos malos resultados iniciales auguran un mal pronóstico. Creemos que estos resultados, en parte, se deben a que las respuestas del SIP son dicotómicas (sí o no); si la pregunta describía la condición del paciente, debía escogerla, por lo que, en más de alguna ocasión, el paciente podía tener una mejoría o empeoramiento parcial que este test no fue capaz de discriminar. Además, se podría especular que, por ser un cuestionario general de la QoL, las variables valoradas del SIP en este trabajo no reflejaron puntualmente por sí solas las condiciones extremas en los pacientes con gliomas.

En el cuestionario del EORTC QLQ-C30, los pacientes con lesiones de alto grado sí presentaron en el análisis de supervivencia de Cox una asociación significativa en las categorías de Función Emocional (grado III HR: 1,71; IC 95%: 1,05-2,79; $p=0,03$ y grado

Discusión – Análisis de supervivencia

IV HR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,03; $p=0,046$) y Función Cognitiva (grado III HR: 1,24; IC 95%: 1,05-1,45; $p=0,011$ y grado IV HR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,02; $p=0,031$) y la supervivencia. Resultados similares se han planteado en la Función Cognitiva por otros investigadores, aunque no tanto con la Función Emocional ^{133,168,219}. Es claro, pues, que los elementos de la QoL se deben de tomar en cuenta ya no solamente como un aspecto a prevenir y tratar en los pacientes con gliomas, desde la perspectiva de un equipo multidisciplinario, sino también como un factor pronóstico para la supervivencia. Este hallazgo refuerza lo descrito por Jakola et al. ¹¹⁷, quienes identificaron que la afectación de la QoL después de la cirugía fue una variable predictiva independiente y estadísticamente significativa de la supervivencia en pacientes con GBM (HR: 2,40; $p=0,022$).

El volumen tumoral máximo posible a extirpar durante la cirugía en un paciente con un glioma ha recibido una atención importante en los últimos años. Los artículos al respecto son cada vez más abundantes y relevantes. En el presente trabajo, la mediana del porcentaje de resección tumoral fue de 75% (mín: 1; máx: 100). Para todo el grupo pasó de una mediana de volumen tumoral preoperatorio de 86,4 cc (mín: 0,1; máx: 290,9) a una mediana de 7,5 cc (mín: 0; máx: 254,5) después de la cirugía. Pereira et al. ²⁰⁹ observaron que la mediana del porcentaje de resección tumoral fue de $90,8 \pm 12,7\%$ y la mediana del volumen residual fue de $7,7 \pm 18,9$ cc, resultados muy similares a nuestro trabajo.

A pesar de que en las lesiones grado I el porcentaje de resección tumoral que alcanzamos fue cercano al 100%. En las lesiones de grado II a grado IV se identificó que, conforme el grado histológico del glioma era mayor, el porcentaje de resección tumoral fue mayor y, por lo tanto, menor el volumen tumoral residual; aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (**Figuras 7 y 8**). Pereira et al. ²⁰⁹ tampoco encontraron diferencias significativas entre la extensión de resección de gliomas de bajo grado y los de alto grado, resultado que no coincide con el de nuestro estudio. En los pacientes con GBM, la mediana de resección fue del 61,0% (media $69,4 \pm 32\%$) y una mediana de volumen residual de 5,6 cc (mín: 0; máx 254,5). En las lesiones de grado II, la mediana de resección solo llegó al 50,0% (mín: 0 cc; máx: 98%) y una mediana de volumen tumoral residual fue mayor que en los pacientes con GBM (15,8 cc; mín: 0,001 cc; máx: 240 cc), reflejando la dificultad del abordaje quirúrgico para el neurocirujano cuando se enfrenta a un paciente con un tumor que combina la invasión tumoral con nula o mínima

Discusión – Análisis de supervivencia

manifestación clínica. En pacientes con gliomas de alto grado, Brown et al.³⁰ describieron resultados similares en pacientes con astrocitomas de grado III, en que la resección completa fue menos frecuente ($p=0,05$) que en los pacientes con GBM.

En nuestra investigación, aspectos como la edad, sexo, volumen basal del tumor, la lateralidad o la localización por lóbulos no influyeron en el porcentaje de resección tumoral. Entre otras consideraciones, esto refleja la diversidad de opiniones de los diferentes cirujanos del servicio en el momento en el que se desarrolló el estudio. Algunos de ellos se decantaban por resecciones lo más amplias posibles y otros por resecciones de menor volumen.

En la década de los años 1990, la idea concebida sobre cuál debía ser el abordaje quirúrgico adecuado para los pacientes con gliomas (sobre todo en pacientes con GBM) se polarizaba entre dos extremos fuertemente arraigados. Por un lado, el grupo de neurocirujanos que preferían realizar solamente una biopsia del tumor y, en el otro extremo, neurocirujanos que preferían hacer la mayor resección tumoral posible^{137,244}.

En 1993 se publicaron dos artículos que defendían estos postulados. Uno de ellos fue un artículo de origen alemán publicado en *J. Neurosurgery* en el que presentaron un análisis retrospectivo de supervivencia de pacientes portadores de GBM. A los pacientes los dividieron en dos grupos, uno de 58 pacientes a los que se le realizó solamente una biopsia estereotáctica (por ser considerados inoperables) y luego recibieron RT, y otro grupo de 57 pacientes con resecciones del mayor volumen posible y también RT. El resultado demostró que el primer grupo tenía una mediana de supervivencia de 32 semanas y el segundo grupo de 39,5 semanas, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos¹³⁷. El otro estudio corresponde a un artículo norteamericano que reportó un aumento de la supervivencia en pacientes con GBM cuando el volumen de resección aumentó, con diferencias estadísticas significativas entre biopsias (6,6 meses); resección parcial (10,4 meses) y resección total (11,3 meses)²⁴⁴.

Lacroix et al.¹⁴⁰, en 2001, presentaron una evaluación de 416 pacientes con GBM, observando que pacientes con resecciones del 96% o más del volumen tumoral inicial mostraban cambios positivos en la supervivencia cuando se compararon con porcentajes de pacientes con resecciones inferiores. Esta publicación puso de nuevo en el escenario científico la importancia de realizar resecciones quirúrgicas mayores y contradujo las opiniones que planteaban solamente biopsiar el tumor e irradiar al paciente.

Discusión – Análisis de supervivencia

Sanai y Berger ²³² presentaron una revisión sistemática de la literatura, tanto para gliomas de alto (28 artículos) como para bajo grado (10 artículos) y revisaron las publicaciones que se encontraban a favor de las dos tendencias en disputa. Estos autores identificaron un mayor número de estudios que mostraban una tendencia a considerar una resección amplia del volumen tumoral como la mejor opción de tratamiento para los pacientes con gliomas. Identificaron que cuando la metodología del estudio empleaba en la investigación una medición de las imágenes en tres dimensiones, tanto antes y después de la cirugía, los resultados a favor de una mejor supervivencia con una resección tumoral completa o cerca a ella fue más clara. Su conclusión final fue que una resección quirúrgica más extensa se asociaba con una expectativa de vida mayor, tanto para las lesiones de bajo y alto grado ²³².

Mangiola et al. ¹⁶³, en la revista *Cáncer*, presentaron un interesante estudio donde se analizó un grupo de 25 pacientes a los que se les realizó una resección de mayor volumen, aumentando a un margen de 1 o 2 centímetros alrededor de todo el volumen tumoral inicial. Reportaron que los pacientes que no tenían células malignas en el margen extra resecado alrededor del tumor presentaron una supervivencia de 21 meses en comparación a 12 meses de los que si tenían células malignas.

En el año 2012, se publicó otro artículo de Hardesty y Sanai ¹⁰¹ en el que, de nuevo, analizaron los grados de resección tumoral y la supervivencia en 32 artículos de pacientes con tumores de alto grado y 11 del bajo grado. Identificaron cinco estudios con mediciones volumétricas en pacientes con GBM. Tres de ellos demostraron un beneficio en la supervivencia al aumentar el volumen tumoral resecado. La resección tumoral del 100% se asoció con un aumento de 2 a 8 meses de supervivencia, en comparación con resecciones subtotalet (50-98%), dependiendo de la serie. No obstante, los otros dos estudios volumétricos no mostraron beneficio para el paciente, aunque uno de ellos, realizado por Keles et al. ¹²⁵, mostró aumento de la supervivencia del paciente con un mayor volumen tumoral resecado pero no observó cambios estadísticos significativos¹⁰¹. De igual manera, identificaron tres estudios con análisis volumétrico de la resección tumoral en pacientes con glioma de bajo grado, que demostraron un beneficio estadísticamente significativo de la supervivencia con el aumento del volumen tumoral resecado en un análisis univariante o multivariante. En el mismo artículo analizaron ocho estudios no volumétricos que también examinaron el beneficio en la supervivencia asociado con un mayor volumen tumoral resecado. Ellos observaron que en todas las

Discusión – Análisis de supervivencia

series se demostró un beneficio creciente en la supervivencia global a cinco años ¹⁰¹. Estudios posteriores han continuado reiterando hallazgos similares ¹²⁷

En nuestro caso, cuando el porcentaje de resección tumoral fue menor, la supervivencia disminuyó según el análisis multivariante de regresión logística, constituyéndose esta en una variable predictora (HR: 0,98; IC 95%: 0,97-0,99; $p=0,008$) de supervivencia para todos los pacientes de la serie (ver **Tabla 15**). En el caso específico de los pacientes con GBM, aunque hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante (HR: 0,98; IC 95%: 0,98-0,99; $p<0,001$), el análisis multivariante no reflejó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,220$). Cuando se realizó una resección tumoral de menos de un 10% en los pacientes con GBM, éstos presentaron un mediana de supervivencia de 2 meses (IC 95%: 0,008-3,9 meses), en comparación con el grupo de resección de 10 a 89% que fue de 7 meses (IC 95%: 4,1-9,8 meses) y 22 meses (IC 95%: 8,00-35,9 meses) para una resección tumoral superior al 90% (Log rank test: 17,8; $p<0,001$), (**Figura 10**).

De igual manera, se identificó que un volumen tumoral residual inferior a 2 cc en pacientes con GBM indicaba una mediana de supervivencia de 14 meses (IC 95%: 0,0-28,8 meses), de 11 meses (IC 95%: 4,57-17,42 meses) para volúmenes entre 2-9 cc, y de 6 meses (IC 95%: 2,4-9,5 meses) para un volumen residual mayor o igual a 10 cc (Log-rank test: 7,41; $p=0,025$). En el grupo de gliomas grado III para el rango 10 cc o más de volumen tumoral residual, la mediana fue de 22 meses (IC 5,4-38,5) y en los rangos menores de 2 cc y de 2-9 cc la mediana de supervivencia no se había alcanzado, entre ellos hubo diferencias estadísticamente significativas (Log-rank test: 7,23; $p=0,027$). Rogne et al. ²²⁵ encontraron una mediana de supervivencia en pacientes con AA de 53 meses para los que se les realizó resección completa, mientras que, en los casos en que se identificó tumor residual captante de contraste, fue de sólo 11 meses. Daniels et al. ⁵⁸ identificó que volúmenes tumorales residuales menores de 6 centímetros de diámetro se asociaron a mayor supervivencia de los pacientes con lesiones de bajo grado, con una mediana de 11,6 años; en contraste, el grupo de pacientes que tenían volúmenes residuales superiores a 6 centímetros su mediana de supervivencia fue de 6 años. En nuestro caso, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas para los pacientes con lesiones grado II en los rangos que analizamos. Esto se puede deber a que el número de pacientes en el grupo de bajo grado de nuestro estudio era pequeño, y

Discusión – Análisis de supervivencia

durante el tiempo del estudio un número alto de los pacientes se mantenían vivos; de hecho, solo se reportaron 11 pacientes fallecidos en este periodo.

En nuestro trabajo, el uso de estudios tomográficos postoperatorios con medio de contraste y no imágenes de RMN para determinar la extensión de la resección del tumor pudo conducir a una sobreestimación de las tasas de resección mediante la inclusión de algunos pacientes que realmente se sometieron a resecciones menores a las estimadas. Pese a que se extremaron las medidas para obtener los volúmenes tumorales postoperatorios de forma adecuada, no se puede obviar que la resolución de la imagen en gliomas es mucho mejor con una RMN que con un TAC.

10 Limitaciones del estudios

10.1 Pacientes excluidos

La pérdida de pacientes en el momento pre test (54 casos) y post test (70 casos) fue uno de los factores más difíciles del presente estudio, ya que en total sumaron 124 casos. Una parte importante de esta pérdida se debió a los problemas de seguimiento de nuestro pacientes, algunos de ellos suscitados por la dificultades logísticas que conlleva un estudio prospectivo y que dependen de la ejecución asertiva de los tests, y la disponibilidad de los pacientes para realizarlos. Muchos estudios señalan una pérdida importante de pacientes en el transcurso de las investigaciones por condiciones estrechamente relacionadas con nuestros mismos problemas ^{30,51,158,289}.

En el seguimiento de los pacientes para el segundo test, a las 8 semanas, se excluyeron 36 casos por deterioro neurológico o muerte. En este sentido, se han descrito en la literatura, una serie de factores que presentan los pacientes operados con GBM y con supervivencias cortas, entre ellas una edad mayor a 60 años, ser de sexo masculino, tener tumores que se encuentran a menos de 10 mm del sistema ventricular, de manera que tienen una alta incidencia de compromiso de la zona subventricular y extensión subependimaria, y pacientes a los que se les realizó solamente una biopsia ^{4,150,169}. No fue parte de este estudio identificar las causas de muerte temprana en nuestros pacientes; sin embargo, es un tema profundizar en próximos estudios en esta población.

10.2 Extensión de los tests

Otro elemento importante que dificultó el seguimiento a las 8 semanas fue el lugar donde habitaban nuestros pacientes. El área de atracción del Hospital México corresponde a sitios ubicados a más de 300 kilómetros en algunos casos, en un territorio donde existen zonas de población rural y urbana; nuestros pacientes pertenecen a diferentes estratos sociales y no pocos de ellos tienen escasos recursos. Todas estas circunstancias les negaron a algunos de nuestros pacientes la posibilidad de completar los cuestionarios en el postoperatorio, ya que 16 pacientes no se presentaron a los controles médicos. En

Limitaciones

estos casos también existió la posibilidad de un deterioro del paciente, sin embargo esta información no fue verificable .

Lamentablemente, las personas que pasaban los cuestionarios a los pacientes en diferentes oportunidades no realizaron una adecuada recolección de la información cuando el paciente acudía a las citas control, con lo que se perdía la oportunidad de integrar pacientes al estudio (26 casos) o completar los cuestionarios a los dos meses (18 pacientes). Bajo esta misma tónica, los 26 casos que no se integraron inicialmente fue por no contar con el personal para realizar los test en el momento del ingreso del paciente o por una mala administración de las pruebas o por la pérdida de las imágenes radiológicas. Por otro lado, durante el tiempo del estudio hubo pacientes que ingresaron de forma urgente y se operaron sin antes poder realizar los tests. Otro grupo de pacientes que fue necesario excluir fueron aquellos que al ingreso presentaron tests de MMSE por debajo del umbral preestablecido (17 pacientes) y no contaban con un familiar que realizara los tests. Otros 11 pacientes se negaron a participar en el estudio.

Una de las dificultades que acusaron los pacientes fue que la batería de cuestionarios era muy extensa. El tiempo aproximado para pasar los test en ocasiones llegaba a superar la hora. Esto conlleva cansancio de los pacientes y se traducía en algunos pacientes en una resistencia para realizar los segundos test. El cuestionario del SIP era el que más tiempo consumía; al respecto otros estudios han citado dificultades similares ^{180,289} .

11 Conclusiones

- El nivel de compromiso de la QoL global basal en los gliomas de bajo y alto grado fue similar. Tanto los pacientes con lesiones de bajo y alto grado mostraron en los test basales resultados similares en la Puntuación Total del SIP y la EGCV del EORTC QLQ-C30, lo que indica que el impacto negativo de la enfermedad fue significativo en ambos grupos. La categoría física fue la mejor preservada. A pesar de ser uno de los elementos más explorados en estos pacientes, los déficits motores no son el principal problema en estas lesiones. Sin embargo, la categoría física fue la dimensión más deteriorada después de la cirugía.
- Las funciones cognitivas fueron las más afectadas en los test basales de QoL. Sin embargo, de forma rutinaria las evaluaciones que se realizan en los pacientes con gliomas por los neurocirujanos y profesionales afines no evalúan de forma adecuada las funciones cognitivas. Estas funciones son las más importantes y tienen las mayores repercusiones en el ambiente familiar, laboral y social. Esta situación es más compleja cuando los profesionales no identificamos esta realidad. Esta infravaloración de tal aspecto hacen replantear las estrategias de apoyo integrales que se ofrecen al paciente y a su familia.
- Los pacientes con tumores en el hemisferio dominante presentaron un deterioro mayor en los aspectos cognitivos en todos los tests (QoL, MMSE y KPS). Sin embargo, en las pruebas que evaluaron las categorías físicas fueron los pacientes con lesiones en el hemisferio no dominante los que presentaron un mayor deterioro.
- La KPS se identificó como la variable predictora mejor relacionada con las variables de QoL basal. Además, se asoció para toda la serie a un mayor riesgo de deterioro en los tests postoperatorios en la Actividad Intelectual del SIP, la Función Emocional y la Fatiga del EORTC QLQ-C30, especialmente en las lesiones de alto grado. Sin embargo, por sí sola, esta escala no discrimina de forma apropiada a los pacientes y no debe ser considerada como una herramienta específica para tomar decisiones quirúrgicas. Nuestros resultados reflejaron medias de KPS cercanas a 70 puntos y en el 33,3% en GBM fue inferior a 70

puntos. No obstante, la cirugía aporta mejoras significativas como consecuencia a la reinstauración de las funciones, como se observó en este estudio en la QoL. Sustentar las decisiones solamente en la KPS conlleva al riesgo de descartar tratamientos quirúrgicos para pacientes con potencial capacidad de mejoría.

- La ubicación del tumor en los ganglios basales y el diencefalo se asoció a un mayor deterioro de la QoL y a una supervivencia inferior al resto de las localizaciones de las lesiones. El impacto negativo sobre el paciente fue muy evidente en la mayoría de las categorías de la QoL. Cuando la localización del tumor fue en los ganglios basales y en el diencefalo, la Función Física se afectó negativamente y en los pacientes con GBM condicionaron un deterioro mayor en el control a las 8 semanas en la Función Cognitiva. Estos datos deben ser considerados cuando se realiza la planificación quirúrgica del paciente y cuando se discute con él y su familia el pronóstico.
- La resección tumoral superior al 90% o el volumen tumoral residual inferior a 2 cc impactó de manera positiva la QoL de los pacientes portadores de gliomas. Las puntuaciones mejoraron en ambos cuestionarios de la QoL (SIP y EORTC QLQ-C30) en todas las variables evaluadas. El efecto positivo se observó sobre todo en la esfera intelectual y emocional. Cuando el porcentaje de resección tumoral fue de menos de 10% se evidenció un efecto negativo en todas las dimensiones de QoL. Estos resultados plantean de nuevo que la valoración del riesgo-beneficio entre la reducción del volumen tumoral y la morbilidad es un aspecto esencial en el acto neuroquirúrgico y debe personalizarse en cada paciente. Esto debe estimular el desarrollo de equipos quirúrgicos con vasta experiencia en el tratamiento de los gliomas.
- Las categorías de Función Emocional y Función Cognitiva del EORTC QLQ-C 30 demostraron tener un valor predictivo en la supervivencia en el análisis de supervivencia de Cox en los pacientes con lesiones de alto grado. Estos hallazgos apuntan a nuevas utilidades para estos cuestionarios en los pacientes con gliomas que deben ser confirmadas en futuras investigaciones, pero además, ratifican la trascendencia de las categorías cognitivas y emocionales en nuestros pacientes. El efecto de las variables del cuestionario del SIP en la supervivencia global como variable dependiente no mostró diferencia significativa y esta circunstancia puede

Conclusiones

deberse a que es un cuestionario de QoL de salud general.

- El porcentaje de resección o el volumen residual tumoral fueron importantes en la supervivencia de los pacientes con GBM. Una resección tumoral inferior al 10% en los GBM se tradujo en una supervivencia de 2 meses, en comparación con el grupo de resección de 90 a 100% que fue de 22. Así también, un volumen residual tumoral mayor a 10cc presentó una mediana de supervivencia menor de 6 meses comparado con 14 meses cuando el volumen residual tumoral fue de menos de 2cc. Estos hallazgos fueron ratificados en el análisis multivariante de regresión logística de COX para toda la serie. En el caso específico de los pacientes con GBM, aunque hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante, en el análisis multivariante no se reflejó una diferencia estadísticamente significativa. Todos estos resultados ratifican el beneficio para la supervivencia con resecciones tumorales máximas posibles y la necesidad de incrementar los cuidados técnicos durante la cirugía. Se ratifican los hallazgos de otras investigaciones, principalmente las de la última década.

12 Bibliografía

1. Aaronson NK: Quality of life: what is it? How should it be measured? **Oncology (Williston Park) 2**:69-76, 1988
2. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al: The European Organization for Research Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. **JNCI Journal of the National Cancer Institute 85**:365-376, 1993
3. Aaronson NK, Taphoorn MJ, Heimans JJ, Postma TJ, Gundy CM, Beute GN, et al: Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. **J Clin Oncol 29**:4430-4435, 2011
4. Adeberg S, Bostel T, König L, Welzel T, Debus J, Combs SE: A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival? **Radiat Oncol 9**:95, 2014
5. Ahlström G, Lindvall B, Wenneberg S, Gunnarsson L-G: A comprehensive rehabilitation programme tailored to the needs of adults with muscular dystrophy. **Clinical rehabilitation 20**:132-141 %@ 0269-2155, 2006
6. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S: Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. **Neurosurgery 34**:45-60; discussion 60-41, 1994
7. Andreu Barrachina L: Especialización Hemisférica, in Redolar Ripoll D (ed): **Neurociencia Cognitiva**. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2014, pp 462-484
8. Anido J, Saez-Borderias A, Gonzalez-Junca A, Rodon L, Folch G, Carmona MA, et al: TGF-beta Receptor Inhibitors Target the CD44(high)/Id1(high) Glioma-Initiating Cell Population in Human Glioblastoma. **Cancer Cell 18**:655-668, 2010
9. Anthony JC, LeResche L, Niaz U, Von Korff MR, Folstein MF: Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. **Psychological medicine 12**:397-408 %@ 1469-8978, 1982
10. Appin CL, Brat DJ: Molecular pathways in gliomagenesis and their relevance to neuropathologic diagnosis. **Adv Anat Pathol 22**:50-58, 2015
11. Arnold DT, Rowen D, Versteegh MM, Morley A, Hooper CE, Maskell NA: Testing mapping algorithms of the cancer-specific EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D in malignant mesothelioma. **Health Qual Life Outcomes 13**:6, 2015
12. Arraras JI, Martínez M, Manterota A, Laínez N: La Evaluación De La Calidad De Vida En El Paciente Oncológico. El Grupo de Calidad de Vida de la EORTC. **Psicooncología 1**:87-98, 2004
13. Badia X, Alonso J: Validity and reproducibility of the Spanish Version of the Sickness Impact Profile. **J Clin Epidemiol 49**:359-365, 1996

14. Banerjee P, Leu K, Harris RJ, Cloughesy TF, Lai A, Nghiemphu PL, et al: Association between lesion location and language function in adult glioma using voxel-based lesion-symptom mapping. **Neuroimage Clin** **9**:617-624, 2015
15. Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, et al: Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. **Neuro Oncol** **12**:725-735, 2010
16. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al: Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. **Asia Pac J Clin Oncol** **10**:109-117, 2014
17. Benejam B, Sahuquillo J, Poca MA, Frasccheri L, Solana E, Delgado P, et al: Quality of life and neurobehavioral changes in survivors of malignant middle cerebral artery infarction. **J Neurol** **256**:1126-1133, 2009
18. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS: The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. **Med Care** **19**:787-805, 1981
19. Bermejo-Pareja F, Porta-Etessam J, Díaz-Guzmán J, Martínez-Martín P: Más de cien escalas en neurología. **Aula Médica**:263-291, 2008
20. Bernstein JJ, Woodard CA: Glioblastoma cells do not intravasate into blood vessels. **Neurosurgery** **36**:124 %@ 0148-0396X, 1995
21. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tollesson E, Jensen AB, Razavi D, Maher EJ, et al: Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (Eortc) Questionnaire Module to be Used in Quality of Life Assessments in Head and Neck Cancer Patients. **Acta Oncologica** **33**:879-885, 1994
22. Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A: Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **28**:847-856, 1994
23. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, et al: Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. **Neuropsychologia** **39**:1150-1157 %@ 0028-3932, 2001
24. Bottomley A, Flechtner H, Efficace F, Vanvoorden V, Coens C, Therasse P, et al: Health related quality of life outcomes in cancer clinical trials. **Eur J Cancer** **41**:1697-1709, 2005
25. Brat DJ, Cancer Genome Atlas Research N, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, et al: Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. **N Engl J Med** **372**:2481-2498, 2015
26. Bratzdorf U, Malamud N: The problem of multicentric gliomas. **Journal of Neurosurgery** **20**:122-136, 1963
27. Brooks WB, Jordan JS, Divine GW, Smith KS, Neelon FA: The impact of psychologic factors on measurement of functional status. Assessment of the sickness impact profile. **Med Care** **28**:793-804, 1990
28. Brown PD, Ballman KV, Rummans TA, Maurer MJ, Sloan JA, Boeve BF, et al: Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. **J Neurooncol** **76**:283-291, 2006

Bibliografía

29. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, O'Neill BP, Brown CA, et al: Importance of baseline mini-mental state examination as a prognostic factor for patients with low-grade glioma. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics** **59**:117-125 %@ 0360-3016, 2004
30. Brown PD, Maurer MJ, Rummans TA, Pollock BE, Ballman KV, Sloan JA, et al: A Prospective Study of Quality of Life in Adults with Newly Diagnosed High-grade Gliomas: The Impact of the Extent of Resection on Quality of Life and Survival. **Neurosurgery** **57**:495-504, 2005
31. Brown PD, Maurer MJ, Rummans TA, Pollock BE, Ballman KV, Sloan JA, et al: A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival. **Neurosurgery** **57**:495-504; discussion 495-504, 2005
32. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al: Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Neuro Oncol** **15**:1429-1437, 2013
33. Buck D, Jacoby A, Massey A, Ford G: Evaluation of measures used to assess quality of life after stroke. **Stroke** **31**:2004-2010 %@ 0039-2499, 2000
34. Buckner JC: Factors influencing survival in high-grade gliomas, in: Elsevier, 2003, Vol 30, pp 10-14 %@ 0093-7754
35. Budrukkar A, Jalali R, Dutta D, Sarin R, Devlekar R, Parab S, et al: Prospective assessment of quality of life in adult patients with primary brain tumors in routine neurooncology practice. **J Neurooncol** **95**:413-419, 2009
36. Buhl R, Barth H, Hugo HH, Hutzelmann A, Mehdorn HM: Spinal drop metastases in recurrent glioblastoma multiforme. **Acta neurochirurgica** **140**:1001 %@ 0001-6268, 1998
37. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P: Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. **J Neurosurg** **68**:698-704, 1988
38. Burks JD, Bonney PA, Glenn CA, Conner AK, Briggs RG, Ebeling PA, et al: Symptom resolution in infiltrating WHO grade II-IV glioma patients undergoing surgical resection. **J Clin Neurosci** **31**:157-161, 2016
39. Carmona Cañabate S, Moreno Alcázar A: Control ejecutivo, toma de decisiones, razonamiento y resolución de problemas, in Redolar Ripoll D (ed): **Neurociencia Cognitiva**. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2014, pp 719-746
40. Carod-Artal FJ: [Specific scales for rating quality of life after stroke]. **Rev Neurol** **39**:1052-1062, 2004
41. Carr AJ: Is quality of life determined by expectations or experience? **British Medical Journal** **322**:1240-1243, 2001
42. Castañeda CA, Casavilca S, Orrego E, García-Corrochano P, Deza P, Heinike H, et al: Glioblastoma: análisis molecular y sus implicancias clínicas. **Rev Peru Med Exp Salud Publica** **32**:316-325, 2015

43. Cella D, Stone AA: Health-related quality of life measurement in oncology: advances and opportunities. **Am Psychol** **70**:175-185, 2015
44. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. **J Clin Oncol** **11**:570-579, 1993
45. Cerezo O, Onate-Ocana LF, Arrieta-Joffe P, Gonzalez-Lara F, Garcia-Pasquel MJ, Bargallo-Rocha E, et al: Validation of the Mexican-Spanish version of the EORTC QLQ-C30 and BR23 questionnaires to assess health-related quality of life in Mexican women with breast cancer. **Eur J Cancer Care (Engl)** **21**:684-691, 2012
46. Chandler KL, Prados MD, Malec M, Wilson CB: Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. **Neurosurgery** **32**:716-720; discussion 720, 1993
47. Chang EF, Clark A, Smith JS, Polley MY, Chang SM, Barbaro NM, et al: Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. Clinical article. **J Neurosurg** **114**:566-573, 2011
48. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. **The Lancet Neurology** **5**:235-245 %@ 1474-4422, 2006
49. Chen P, Wang G, Ma R, Jing F, Zhang Y, Wang Y, et al: Multidimensional assessment of empathic abilities in patients with insular glioma. **Cogn Affect Behav Neurosci** **16**:962-975, 2016
50. Cheng JX, Liu BL, Zhang X, Lin W, Zhang YQ, Liu WP, et al: Health-related quality of life in glioma patients in China. **BMC Cancer** **10**:305, 2010
51. Cheng JX, Liu BL, Zhang X, Zhang YQ, Lin W, Wang R, et al: The validation of the standard Chinese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30) in pre-operative patients with brain tumor in China. **BMC Med Res Methodol** **11**:56, 2011
52. Cheng JX, Zhang X, Liu BL: Health-related quality of life in patients with high-grade glioma. **Neuro Oncol** **11**:41-50, 2009
53. Chiu L, Chiu N, Zeng L, Zhang L, Popovic M, Chow R, et al: Quality of life in patients with primary and metastatic brain cancer as reported in the literature using the EORTC QLQ-BN20 and QLQ-C30. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res** **12**:831-837, 2012
54. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, et al: Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. **Cancer** **103**:1227-1233, 2005
55. Cohen AL, Holmen SL, Colman H: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. **Curr Neurol Neurosci Rep** **13**:345, 2013
56. Cortés AS, Crespo MEO: Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales: importancia de las variables psicológicas. **Clínica y Salud** **26**:23-32, 2015

Bibliografía

57. Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al: Recursive Partitioning Analysis of Prognostic Factors in Three Radiation Therapy Oncology Group Malignant Glioma Trials. **JNCI Journal of the National Cancer Institute** **85**:704-710, 1993
58. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, et al: Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **81**:218-224, 2011
59. Darefsky AS, King JT, Jr., Dubrow R: Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results registries. **Cancer** **118**:2163-2172, 2012
60. De Bruin AF, Diederiks JPM, De Witte LP, Stevens FCJ, Philipsen H: The development of a short generic version of the sickness impact profile. **Journal of Clinical Epidemiology** **47**:407-418, 1994
61. Derogar M, van der Schaaf M, Lagergren P: Reference values for the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire in a random sample of the Swedish population. **Acta Oncol** **51**:10-16, 2012
62. Deyo RA, Centor RM: Assessing the responsiveness of functional scales to clinical change: An analogy to diagnostic test performance. **Journal of Chronic Diseases** **39**:897-906, 1986
63. Dirven L, Aaronson NK, Heimans JJ, Taphoorn MJ: Health-related quality of life in high-grade glioma patients. **Chin J Cancer** **33**:40-45, 2014
64. Djalilian HR, Shah MV, Hall WA: Radiographic incidence of multicentric malignant gliomas. **Surg Neurol** **51**:554-557; discussion 557-558, 1999
65. Drewes C, Sagberg LM, Jakola AS, Solheim O: Quality of life in patients with intracranial tumors: does tumor laterality matter? **J Neurosurg** **125**:1400-1407, 2016
66. Duffau H: Interactions Between Diffuse Low-Grade Glioma (DLGG) and Brain Plasticity, in **Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults**. London: Springer-Verlag, 2013, pp 337-356
67. Duffau H, Capelle L: Preferential brain locations of low-grade gliomas. **Cancer** **100**:2622-2626, 2004
68. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L: New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. **Brain** **128**:797-810, 2005
69. Duffau H, Khalil I, Gatignol P, Denvil D, Capelle L: Surgical removal of corpus callosum infiltrated by low-grade glioma: functional outcome and oncological considerations. **J Neurosurg** **100**:431-437, 2004
70. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al: Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. **N Engl J Med** **372**:2499-2508, 2015
71. Ek L, Almkvist O, Wiberg MK, Stragliotto G, Smits A: Early cognitive impairment in a subset of patients with presumed low-grade glioma. **Neurocase** **16**:503-511, 2010

72. Ek L, Smits A, Pålsson A, Almkvist O: Analysis of Cognitive Dysfunction in Patients with Low-Grade Glioma. **Journal of Clinical Psychology in Medical Settings** **12**:165-173, 2005
73. Ekici MA, Bulut T, Tucer B, BaŞArslan SK, Kurtsoy A: Prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme (clinical research). **Turkish Journal of Medical Sciences** **43**:795-804 %@ 1300-0144, 2013
74. Ellor SV, Pagano-Young TA, Avgeropoulos NG: Glioblastoma: background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. **J Law Med Ethics** **42**:171-182, 2014
75. Erharter A, Giesinger J, Kemmler G, Schauer-Maurer G, Stockhammer G, Muigg A, et al: Implementation of computer-based quality-of-life monitoring in brain tumor outpatients in routine clinical practice. **J Pain Symptom Manage** **39**:219-229, 2010
76. Escribano-Aparicio MV, Pérez-Dively M, García-García FJ, Pérez-Martín A, Romero L, Ferrer G, et al: Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo. **Rev Esp Geriatr Gerontol** **34**:319-326, 1999
77. Farah P, Blanda R, Kromer C, Ostrom QT, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: Conditional survival after diagnosis with malignant brain and central nervous system tumor in the United States, 1995-2012. **J Neurooncol** **128**:419-429, 2016
78. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Grønvold M, Curran D, Bottomley A: The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, in. Brussels: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer, 2001
79. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. **Eur J Cancer** **49**:1374-1403, 2013
80. Finck C, Barradas S, Singer S, Zenger M, Hinz A: Health-related quality of life in Colombia: reference values of the EORTC QLQ-C30. **Eur J Cancer Care (Engl)** **21**:829-836, 2012
81. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL: Epidemiology of brain tumors. **Neurol Clin** **25**:867-890, vii, 2007
82. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research** **12**:189-198 %@ 0022-3956, 1975
83. Foote MB, Papadopoulos N, Diaz LAJ: Genetic Classification of Gliomas: Refining Histopathology. **Cancer Cell** **28**, 2015
84. Franco-Marina F, García-González JJ, Wagner-Echeagaray F, Gallo J, Ugalde O, Sánchez-García S, et al: The Mini-mental State Examination revisited: ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging Mexican population. **International psychogeriatrics** **22**:72-81 %@ 1741-1203X, 2010
85. Freitas S, Simoes MR, Alves L, Santana I: The Relevance of Sociodemographic and Health Variables on MMSE Normative Data. **Appl Neuropsychol Adult** **22**:311-319, 2015

Bibliografía

86. Fukui A, Muragaki Y, Saito T, Maruyama T, Nitta M, Ikuta S, et al: Volumetric Analysis Using Low-Field Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for 168 Newly Diagnosed Supratentorial Glioblastomas: Effects of Extent of Resection and Residual Tumor Volume on Survival and Recurrence. **World Neurosurgery** **98**:73-80, 2017
87. Gan HK, Kaye AH, Luwor RB: The EGFRvIII variant in glioblastoma multiforme. **J Clin Neurosci** **16**:748-754, 2009
88. Gebel JM, Sila CA, Sloan MA, Granger CB, Weisenberger JP, Green CL, et al: Comparison of the ABC/2 estimation technique to computer-assisted volumetric analysis of intraparenchymal and subdural hematomas complicating the GUSTO-1 trial. **Stroke** **29**:1799-1801, 1998
89. Gilbert M, Armstrong T, Meyers C: Issues in assessing and interpreting quality of life in patients with malignant glioma. **Semin Oncol** **27**:20-26, 2000
90. Gilson BS, Gilson JS, Bergner M, Bobbit RA, Kressel S, Pollard WE, et al: The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care. **Am J Public Health** **65**:1304-1310, 1975
91. Giordana MT, Bradac GB, Pagni CA, Marino S, Attanasio A: Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with anaplastic features. **Acta neurochirurgica** **132**:154-159 %@ 0001-6268, 1995
92. Giovagnoli AR: Quality of life in patients with stable disease after surgery, radiotherapy, and chemotherapy for malignant brain tumour. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **67**:358-363, 1999
93. Giovagnoli AR, Meneses RF, Silvani A, Milanese I, Fariselli L, Salmaggi A, et al: Quality of life and brain tumors: what beyond the clinical burden? **J Neurol** **261**:894-904, 2014
94. Gousias K, Schramm J, Simon M: Extent of resection and survival in supratentorial infiltrative low-grade gliomas: analysis of and adjustment for treatment bias. **Acta Neurochir** ⁴⁰ **156**:327-337, 2014
95. Grant R, Slattery J, Gregor A, Whittle IR: Recording neurological impairment in clinical trials of glioma. **J Neurooncol** **19**:37-49, 1994
96. Graus F, Bruna J, Pardo J, Escudero D, Vilas D, Barcelo I, et al: Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain. **Neuro Oncol** **15**:797-805, 2013
97. Groupt W: Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). **Quality of life Research** **2**:153-159, 1993
98. Gulati S, Jakola AS, Nerland US, Weber C, Solheim O: The risk of getting worse: surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma. **World Neurosurg** **76**:572-579, 2011
99. Gustafsson M, Edvardsson T, Ahlstrom G: The relationship between function, quality of life and coping in patients with low-grade gliomas. **Support Care Cancer** **14**:1205-1212, 2006

100. Hahn CA, Dunn RH, Logue PE, King JH, Edwards CL, Halperin EC: Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **55**:992-999, 2003
101. Hardesty DA, Sanai N: The value of glioma extent of resection in the modern neurosurgical era. **Front Neurol** **3**:140, 2012
102. Hart MG, Metcalfe SE, Grant R: Biopsy versus resection for high grade glioma. 2000
103. Hayostek CJ, Shaw EG, Scheithauer B, O'Fallon JR, Weiland TL, Schomberg PJ, et al: Astrocytomas of the cerebellum: a comparative clinicopathologic study of pilocytic and diffuse astrocytomas. **Cancer** **72**:856-869, 1993
104. Hegi: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. 2005
105. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, et al: Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. **Clin Cancer Res** **10**:1871-1874, 2004
106. Heimans JJ, Taphoorn MJ: Impact of brain tumour treatment on quality of life. **J Neurol** **249**:955-960, 2002
107. Helseth R, Helseth E, Johannesen TB, Langberg CW, Lote K, Ronning P, et al: Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. **Acta Neurol Scand** **122**:159-167, 2010
108. Hentschel SJ, Sawaya R: Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. **Cancer Control** **10**:109-114, 2003
109. Hernández-Reyna R, Medellín-Sánchez R, Cerdas-Flores R, Calderón-Garcidueñas AL: Factores pronósticos de supervivencia en pacientes mexicanos con glioblastoma multiforme. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social** **48**:121-126, 2010
110. Hinz A, Singer S, Braehler E: European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. **Acta Oncol** **53**:958-965, 2014
111. Hjerstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S: Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3). **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology** **16**:1188-1193, 1998
112. Holzner B, Bode RK, Hahn EA, Cella D, Kopp M, Sperner-Unterweger B, et al: Equating EORTC QLQ-C30 and FACT-G scores and its use in oncological research. **Eur J Cancer** **42**:3169-3177, 2006
113. Hu TT, Yan L, Yan PF, Wang X, Yue GF: Assessment of the ABC/2 Method of Epidural Hematoma Volume Measurement as Compared to Computer-Assisted Planimetric Analysis. **Biol Res Nurs** **18**:5-11, 2016

Bibliografia

114. Huang CC, Tu SH, Lien HH, Huang CS, Wang PC, Chie WC: Conceptual structure of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-C30. **Qual Life Res** **24**:1999-2013, 2015
115. Hutter A, Schwetye KE: Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. **Neuroimaging clinics of North America**, 2003
116. Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, McKinstry RC: Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. **Neuroimaging Clin N Am** **13**:237-250, x-xi, 2003
117. Jakola A, Gulati S, Weber C, Unsgard G, Solheim O: Postoperative Deterioration in Health Related Quality of Life as Predictor for Survival in Patients with Glioblastoma: A Prospective Study. **PLoS one** **6**, 2011
118. Jakola AS, Gulati S, Weber C, Unsgard G, Solheim O: Postoperative deterioration in health related quality of life as predictor for survival in patients with glioblastoma: a prospective study. **PLoS One** **6**:e28592, 2011
119. Jakola AS, Solheim O, Gulati S, Sagberg LM: Is there a response shift in generic health-related quality of life 6 months after glioma surgery? **Acta Neurochir** **40** **159**:377-384, 2017
120. Jenkinson MD, du Plessis DG, Smith TS, Joyce KA, Warnke PC, Walker C: Histological growth patterns and genotype in oligodendroglial tumours: correlation with MRI features. **Brain** **129**:1884-1891, 2006
121. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al: Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. **Oncotarget** **3**:709-722, 2012
122. Johnson DR, Ma DJ, Buckner JC, Hammack JE: Conditional probability of long-term survival in glioblastoma: a population-based analysis. **Cancer** **118**:5608-5613, 2012
123. Karnofsky DA: Problems and pitfalls in the evaluation of anticancer drugs. **Cancer** **18**:1517-1528, 1965
124. Kasner SE: Geometry and subdural hematoma volumen. **Stroke**, 1999
125. Keles GE, Anderson B, Berger MS: The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. **Surg Neurol** **52**:371-379, 1999
126. Kerkhof M, Vecht CJ: Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. **Epilepsia** **54 Suppl 9**:12-17, 2013
127. Khan MB, Chakraborty S, Boockvar JA: Gross Total Resection of Glioblastoma Improves Overall Survival and Progression-Free Survival Compared to Subtotal Resection or Biopsy Alone. **Neurosurgery** **79**:N12-N13, 2016
128. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA, Jr., et al: TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. **Proc Natl Acad Sci U S A** **110**:6021-6026, 2013

129. Kim CW, Joo JD, Kim YH, Han JH, Kim CY: Health-Related Quality of Life in Brain Tumor Patients Treated with Surgery: Preliminary Result of a Single Institution. **Brain Tumor Res Treat** **4**:87-93, 2016
130. King MT: The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. **Quality of Life Research** **5**:555-567, 1996
131. Klein M: Neurocognitive functioning in adult WHO grade II gliomas: impact of old and new treatment modalities. **Neuro Oncol** **14 Suppl 4**:iv17-24, 2012
132. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Aaronson NK, Taphoorn MJ, et al: Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. **Ann Neurol** **54**:514-520, 2003
133. Klein M, Postma TJ, Taphoorn MJ, Aaronson NK, Vandertop WP, Muller M, et al: The prognostic value of cognitive functioning in the survival of patients with high-grade glioma. **Neurology** **61**:1796-1798, 2003
134. Klein M, Taphoorn MJ, Heimans JJ, van der Ploeg HM, Vandertop WP, Smit EF, et al: Neurobehavioral status and health-related quality of life in newly diagnosed high-grade glioma patients. **J Clin Oncol** **19**:4037-4047, 2001
135. Kontodimopoulos N, Ntinoulis K, Niakas D: Validity of the Greek EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 for measuring health-related quality of life in breast cancer patients. **Eur J Cancer Care (Engl)** **20**:354-361, 2011
136. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al: The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. **Stroke** **27**:1304-1305, 1996
137. Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB: Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. **J Neurosurg** **78**:762-766, 1993
138. Krieg SM, Schnurbus L, Shibani E, Droese D, Obermueller T, Buchmann N, et al: Surgery of highly eloquent gliomas primarily assessed as non-resectable: risks and benefits in a cohort study. **BMC Cancer** **13**:51, 2013
139. Kumar N, Kumar P, Angurana SL, Khosla D, Mukherjee KK, Aggarwal R, et al: Evaluation of outcome and prognostic factors in patients of glioblastoma multiforme: A single institution experience. **J Neurosci Rural Pract** **4**:S46-55, 2013
140. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. **J Neurosurg** **95**:190-198, 2001
141. Ladenstein R, Gadner H, Hartmann O, Pico J, Biron P, Thierry P: [The European experience with megadose therapy and autologous bone marrow transplantation in solid tumors with poor prognosis Ewing sarcoma, germ cell tumors and brain tumors]. **Wien Med Wochenschr** **145**:55-57, 1995
142. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, Tran A, Solis OE, Peale F, et al: Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. **J Clin Oncol** **29**:4482-4490, 2011

Bibliografía

143. Lang S: Cognitive eloquence in neurosurgery: Insight from graph theoretical analysis of complex brain networks. **Med Hypotheses** **98**:49-56, 2017
144. Lee Y, Scheck AC, Cloughesy TF, Lai A, Dong J, Farooqi HK, et al: Gene expression analysis of glioblastomas identifies the major molecular basis for the prognostic benefit of younger age. **BMC Med Genomics** **1**:52, 2008
145. Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, Coughlin C, Curran WJ, Jr., et al: Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **81**:623-630, 2011
146. Libermann TA, Nusbaum HR, Razon N, Kris R, Lax I, Soreq H, et al: Amplification and overexpression of the EGF receptor gene in primary human glioblastomas. **J Cell Sci Suppl** **3**:161-172, 1985
147. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB: Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. **J Clin Epidemiol** **44**:1037-1043, 1991
148. Lipsett PA, Swoboda SM, Campbell KA, Cornwell E, 3rd, Dorman T, Pronovost PJ: Sickness Impact Profile Score versus a Modified Short-Form survey for functional outcome assessment: acceptability, reliability, and validity in critically ill patients with prolonged intensive care unit stays. **J Trauma** **49**:737-743, 2000
149. Liu AK, Macy ME, Foreman NK: Bevacizumab as therapy for radiation necrosis in four children with pontine gliomas. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **75**:1148-1154, 2009
150. Liu S, Wang Y, Fan X, Ma J, Ma W, Wang R, et al: Anatomical Involvement of the Subventricular Zone Predicts Poor Survival Outcome in Low-Grade Astrocytomas. **PLoS One** **11**:e0154539, 2016
151. Llamas-Velasco S, Llorente-Ayuso L, Contador I, Bermejo-Pareja F: Versiones en español del Minimental State Examination (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. **Revista de Neurología** **61**:363-371, 2015
152. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: **WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System, ed 4th Edition**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016
153. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvett A, et al: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. **Acta Neuropathol** **114**:97-109, 2007
154. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al: International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. **Brain Pathol** **24**:429-435, 2014
155. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathol** **131**:803-820, 2016
156. Ma J, Hobbs BP, Stingo FC: Statistical Methods for Establishing Personalized Treatment Rules in Oncology. **Biomed Res Int** **2015**:670691, 2015

157. Maeda AK, Aguiar LR, Martins C, Bichinho GL, Gariba MA: Hematoma volumes of spontaneous intracerebral hemorrhage: the ellipse (ABC/2) method yielded volumes smaller than those measured using the planimetric method. **Arq Neuropsiquiatr** **71**:540-544, 2013
158. Mahalakshmi P, Vanisree AJ: Quality of life measures in glioma patients with different grades: A preliminary study. **Indian J Cancer** **52**:580-585, 2015
159. Mainio A, Hakko H, Niemela A, Koivukangas J, Rasanen P: Gender difference in relation to depression and quality of life among patients with a primary brain tumor. **Eur Psychiatry** **21**:194-199, 2006
160. Mainio A, Tuunanen S, Hakko H, Niemela A, Koivukangas J, Rasanen P: Decreased quality of life and depression as predictors for shorter survival among patients with low-grade gliomas: a follow-up from 1990 to 2003. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci** **256**:516-521, 2006
161. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology** **13**:916-926, 2012
162. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, Taillandier L, Konukoglu E, Duffau H, et al: Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm. **Neurosurg Rev** **31**:263-269, 2008
163. Mangiola A, de Bonis P, Maira G, Balducci M, Sica G, Lama G, et al: Invasive tumor cells and prognosis in a selected population of patients with glioblastoma multiforme. **Cancer** **113**:841-846, 2008
164. Manterola C, Urrutia S, Otzen T: Calidad de Vida Relacionada con Salud: Una Variable Resultado a Considerar en Investigación Clínica. **International Journal of Morphology** **31**:1517-1523 %@ 0717-9502, 2013
165. Manubens JM, Martinez-Lage P, Martinex-Lage JM, Larumbe R, Muruzabal J, Martinez-Gonzalez MA, et al: Variation of Mini-Mental-State examination scores due to age and educational level. Normalized data in the population over 70 years of age in Pamplona. **Neurologia (Barcelona, Spain)** **13**:111-119 %@ 0213-4853, 1998
166. Maringwa J, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, et al: Minimal clinically meaningful differences for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 scales in brain cancer patients. **Ann Oncol** **22**:2107-2112, 2011
167. Matallana D, de Santacruz C, Cano C, Reyes P, Samper-Ternent R, Markides KS, et al: The relationship between education level and mini-mental state examination domains among older Mexican Americans. **Journal of geriatric psychiatry and neurology** **24**:9-18 %@ 0891-9887, 2011
168. Mauer M, Stupp R, Taphoorn MJ, Coens C, Osoba D, Marosi C, et al: The prognostic value of health-related quality-of-life data in predicting survival in glioblastoma cancer patients: results from an international randomised phase III EORTC Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, and NCIC Clinical Trials Group study. **Br J Cancer** **97**:302-307, 2007
169. Mazaris P, Hong X, Altshuler D, Schultz L, Poisson LM, Jain R, et al: Key determinants of short-term and long-term glioblastoma survival: a 14-year

Bibliografía

- retrospective study of patients from the Hermelin Brain Tumor Center at Henry Ford Hospital. **Clin Neurol Neurosurg** **120**:103-112, 2014
170. McAleer MF, Brown PD: Neurocognitive Function Following Therapy for Low-Grade Gliomas. **Semin Radiat Oncol** **25**:210-218, 2015
171. McCabe RM, Grutsch JF, Braun DP, Nutakki SB: Fatigue as a Driver of Overall Quality of Life in Cancer Patients. **PLoS One** **10**:e0130023, 2015
172. Mestres O, Poca MA, Solana E, Rödoi A, Quintana M, Force E, et al: Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con una malformación de Chiari tipo I. Estudio piloto en una cohorte de 67 pacientes. **Revista de Neurología** **55**:148-156, 2012
173. Meyers CA, Wefel JSX: The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts, or sensitivity, in: American Society of Clinical Oncology, 2003
174. Michelson H, Bolund C, Nilsson B, Brandberg Y: Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30: reference values from a large sample of the Swedish population. **Acta Oncologica** **39**:477-484 %@ 0284-0186X, 2000
175. Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, Ramirez C, Maurage CA, Blond S, et al: Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients. **Acta Neurochir** **149**:245-252; discussion 252-243, 2007
176. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al: Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. **J Clin Oncol** **24**:2563-2569, 2006
177. Mirimanoff RO, Stupp R: Radiotherapy in low-grade gliomas: Cons. **Semin Oncol** **30**:34-38, 2003
178. Monteiro GT, Koifman S: [Brain tumors mortality in Brazil, 1980-1998]. **Cad Saude Publica** **19**:1139-1151, 2003
179. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Galanos A, Vlahos L: Brief cognitive assessment of cancer patients: evaluation of the Mini-Mental State Examination (MMSE) psychometric properties. **Psychooncology** **16**:352-357, 2007
180. Nanda U, McLendon PM, Andresen EM, Armbrecht E: The SIP68: an abbreviated sickness impact profile for disability outcomes research. **Qual Life Res** **12**:583-595, 2003
181. Nelson EC, Berwick DM: The measurement of health status in clinical practice. **Med Care** **27**:77-90, 1989
182. Network NCC: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System, in: NCCN, 2016
183. Nikiforova MN, Hamilton RL: Molecular Diagnostics of Gliomas. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine** **135**, 2011
184. Nitta T, Sato K: Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. **Cancer** **75**:2727-2731, 1995

185. Noll KR, Sullaway C, Ziu M, Weinberg JS, Wefel JS: Relationships between tumor grade and neurocognitive functioning in patients with glioma of the left temporal lobe prior to surgical resection. **Neuro Oncol** **17**:580-587, 2015
186. Nozaki M, Tada M, Kobayashi H, Zhang CL, Sawamura Y, Abe H, et al: Roles of the functional loss of p53 and other genes in astrocytoma tumorigenesis and progression. **Neuro Oncol** **1**:124-137, 1999
187. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al: Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. **Cancer Res** **64**:6892-6899, 2004
188. Ohgaki H, Kleihues P: Epidemiology and etiology of gliomas. **Acta Neuropathol** **109**:93-108, 2005
189. Ohgaki H, Kleihues P: Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. **Am J Pathol** **170**:1445-1453, 2007
190. Ohgaki H, Kleihues P: Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. **J Neuropathol Exp Neurol** **64**:479-489, 2005
191. Olson RA, Brastianos PK, Palma DA: Prognostic and predictive value of epigenetic silencing of MGMT in patients with high grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. **J Neurooncol** **105**:325-335, 2011
192. Omuro A, DeAngelis LM: Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. **JAMA** **310**:1842-1850, 2013
193. Ortega-Aznar A, Jiménez-León P, Martínez E, Romero-Vidal FJ: Aspectos clinicopatológicos y moleculares de valor diagnóstico y pronóstico en gliomas. **Revista de Neurología** **56**:161-170, 2013
194. Oslobanu A, Florian SI: Anatomic locations in high grade glioma. **Romanian Neurosurgery** **29**, 2015
195. Osoba D: Effects of temozolomide in malignant brain tumours. **Lancet** **356**:342, 2000
196. Osoba D, Aaronson NK, Muller M, Sneeuw K, Hsu MA, Yung WKA, et al: The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires. **Quality of Life Research** **5**:139-150, 1996
197. Osoba D, Brada M, Prados MD, Yung WK: Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas. **Neuro Oncol** **2**:221-228, 2000
198. Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados M: Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. **J Clin Oncol** **18**:1481-1491, 2000
199. Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados MD: Health-related quality of life in patients with anaplastic astrocytoma during treatment with temozolomide. **Eur J Cancer** **36**:1788-1795, 2000

Bibliografía

200. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J: Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. **J Clin Oncol** **16**:139-144, 1998
201. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al: The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. **Neuro Oncol** **16**:896-913, 2014
202. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al: CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. **Neuro Oncol** **16 Suppl 4**:iv1-63, 2014
203. Pala A, Brand C, Kapapa T, Hlavac M, Konig R, Schmitz B, et al: The Value of Intraoperative and Early Postoperative Magnetic Resonance Imaging in Low-Grade Glioma Surgery: A Retrospective Study. **World Neurosurg** **93**:191-197, 2016
204. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. **Science** **321**:1807-1812, 2008
205. Pedersen PH, Rucklidge GJ, Mørk SJ, Terzis AJ, Engebraaten O, Lund-Johansen M, et al: Leptomeningeal tissue: a barrier against brain tumor cell invasion. **Journal of the National Cancer Institute** **86**:1593-1594, 1994
206. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N: **Journal of Neuro-Oncology** **57**:41-49, 2002
207. Pels H, Montesinos-Rongen M, Schaller C, Schlegel U, Schmidt-Wolf IG, Wiestler OD, et al: VH gene analysis of primary CNS lymphomas. **J Neurol Sci** **228**:143-147, 2005
208. Penuelas S, Anido J, Prieto-Sanchez RM, Folch G, Barba I, Cuartas I, et al: TGF-beta increases glioma-initiating cell self-renewal through the induction of LIF in human glioblastoma. **Cancer Cell** **15**:315-327, 2009
209. Pereira LC, Oliveira KM, L'Abbate GL, Sugai R, Ferreira JA, da Motta LA: Outcome of fully awake craniotomy for lesions near the eloquent cortex: analysis of a prospective surgical series of 79 supratentorial primary brain tumors with long follow-up. **Acta Neurochir** **151**:1215-1230, 2009
210. Pérez-Ortiz L, Rodríguez-Ramos E, Figueredo Rodríguez R, Barroso-García E: Astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme: Factores que influyen en la supervivencia. **Revista Cubana de Cirugía** **40**:87-91, 2001
211. Phillips R, Gandhi M, Cheung YB, Findlay MP, Win KM, Hai HH, et al: Summary scores captured changes in subjects' QoL as measured by the multiple scales of the EORTC QLQ-C30. **J Clin Epidemiol** **68**:895-902, 2015
212. Pineros M, Gamboa O, Hernandez-Suarez G, Pardo C, Bray F: Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984-2008. **Cancer Epidemiol** **37**:233-239, 2013
213. Pineros M, Sierra MS, Izarzugaza MI, Forman D: Descriptive epidemiology of brain and central nervous system cancers in Central and South America. **Cancer Epidemiol** **44 Suppl 1**:S141-S149, 2016
214. Pompili A, Calvosa F, Caroli F, Mastrostefano R, Occhipinti E, Raus L, et al: The transdural extension of gliomas. **Journal of neuro-oncology** **15**:67-74, 1993

215. Porter KR, Menon U, Vick NA, Villano JL, Berbaum ML, Davis FG: Assessment of clinical and nonclinical characteristics associated with health-related quality of life in patients with high-grade gliomas: a feasibility study. **Support Care Cancer** **22**:1349-1362, 2014
216. Posti JP, Bori M, Kauko T, Sankinen M, Nordberg J, Rahi M, et al: Presenting symptoms of glioma in adults. **Acta Neurol Scand** **131**:88-93, 2015
217. Pouratian N, Schiff D: Management of low-grade glioma. **Curr Neurol Neurosci Rep** **10**:224-231, 2010
218. Quinten C, Coens C, Ghislain I, Zikos E, Sprangers MA, Ringash J, et al: The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. **Eur J Cancer** **51**:2808-2819, 2015
219. Quinten C, Martinelli F, Coens C, Sprangers MA, Ringash J, Gotay C, et al: A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. **Cancer** **120**:302-311, 2014
220. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Díaz-Corte C, Navascués RA, Naves M, et al: Health-related quality of life (HRQOL) in end stage renal disease (ESRD) patients over 65 years. **Geriatric nephrology and urology** **8**:85-94 %@ 0924-8455, 1998
221. Reuss DE, Sahm F, Schimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al: ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. **Acta Neuropathol** **129**:133-146, 2015
222. Rezvan A, Christine D, Christian H, Olga Z, Lutz E, Marius H, et al: Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients. **Acta neurochirurgica** **151**:1359 %@ 0001-6268, 2009
223. Rodriguez LA, Edwards MS, Levin VA: Management of hypothalamic gliomas in children: an analysis of 33 cases. **Neurosurgery** **26**:242-247, 1990
224. Rogers MP, Orav J, Black PM: The use of a simple Likert scale to measure quality of life in brain tumor patients. **Journal of neuro-oncology** **55**:121-131 %@ 0167-0594X, 2001
225. Rogne SG, Konglund A, Scheie D, Helseth E, Meling TR: Anaplastic astrocytomas: survival and prognostic factors in a surgical series. **Acta Neurochir** ⁴⁰ **156**:1053-1061, 2014
226. Ronning PA, Helseth E, Meling TR, Johannesen TB: A population-based study on the effect of temozolomide in the treatment of glioblastoma multiforme. **Neuro Oncol** **14**:1178-1184, 2012
227. Rueda E, Sierra M, Infante J, Berciano J, Vázquez-Barquero A, Ciordia R, et al: Aspectos controvertidos en el manejo de gliomas hemisféricos OMS grado II: revisión de la bibliografía reciente. **Revista de Neurología** **53**:747-757, 2011

Bibliografía

228. Ruge MI, Ilmberger J, Tonn JC, Kreth FW: Health-related quality of life and cognitive functioning in adult patients with supratentorial WHO grade II glioma: status prior to therapy. **J Neurooncol** **103**:129-136, 2011
229. Sagberg LM, Solheim O, Jakola AS: Quality of survival the 1st year with glioblastoma: a longitudinal study of patient-reported quality of life. **J Neurosurg** **124**:989-997, 2016
230. Salo J, Niemela A, Joukamaa M, Koivukangas J: Effect of brain tumour laterality on patients' perceived quality of life. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **72**:373-377, 2002
231. Sanai N, Berger MS: Extent of resection influences outcomes for patients with gliomas. **Rev Neurol (Paris)** **167**:648-654, 2011
232. Sanai N, Berger MS: Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. **Neurosurgery** **62**:753-764; discussion 264-756, 2008
233. Sanz A, Olivares ME, Saldaña C, Roa A: Calidad de Vida de Pacientes con Tumores Cerebrales: Panorama Actual. **Psicooncología** **3**:91-105, 2006
234. Sarubbo S, Latini F, Panajia A, Candela C, Quatralo R, Milani P, et al: Awake surgery in low-grade gliomas harboring eloquent areas: 3-year mean follow-up. **Neurol Sci** **32**:801-810, 2011
235. Schwartzmann L: CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD: ASPECTOS CONCEPTUALES. **Ciencia y Enfermería** **9**:9-21, 2003
236. Schwarz R, Hinz A: Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. **European Journal of Cancer** **37**:1345-1351 %@ 0959-8049, 2001
237. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, Movsas B, Jones CU, Simpson JR, et al: Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics** **40**:51-55 %@ 0360-3016, 1998
238. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PMA, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, et al: Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. **Annals of Neurology** **46**:183-188, 1999
239. Scott N, Fayers P, Aaronson N, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al: EORTC QLQ-C30. **Reference values. Brussels: EORTC**, 2008
240. Seoane J: Escaping from the TGFbeta anti-proliferative control. **Carcinogenesis** **27**:2148-2156, 2006
241. Shuangshoti S, Kasantikul V, Suwanwela N: Spontaneous penetration of dura mater and bone by glioblastoma multiforme. **Journal of surgical oncology** **36**:36-44 %@ 1096-9098, 1987
242. Shuleta-Qehaja S, Sterjev Z, Shuturkova L: Evaluation of reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30, Albanian version) among breast cancer patients from Kosovo. **Patient Prefer Adherence** **9**:459-465, 2015

243. Siker ML, Wang M, Porter K, Nelson DF, Curran WJ, Michalski JM, et al: Age as an independent prognostic factor in patients with glioblastoma: a Radiation Therapy Oncology Group and American College of Surgeons National Cancer Data Base comparison. **Journal of Neuro-Oncology** **104**:351-356, 2011
244. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **26**:239-244, 1993
245. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al: Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. **J Clin Oncol** **26**:1338-1345, 2008
246. Smits A, Zetterling M, Lundin M, Melin B, Fahlstrom M, Grabowska A, et al: Neurological Impairment Linked with Cortico-Subcortical Infiltration of Diffuse Low-Grade Gliomas at Initial Diagnosis Supports Early Brain Plasticity. **Front Neurol** **6**:137, 2015
247. Snuderl M, Fazlollahi L, Le LP, Nitta M, Zhelyazkova BH, Davidson CJ, et al: Mosaic amplification of multiple receptor tyrosine kinase genes in glioblastoma. **Cancer Cell** **20**:810-817, 2011
248. Soto M, Failde I: La calidad de vida relacionada con la salud como medida de resultados en pacientes con cardiopatía isquémica. **Revista de la sociedad Española del Dolor** **11**:53-62, 2004
249. Stanca D, Zaharia C, Tudorica V, Pircoveanu D, Alexandru O, Albu C, et al: CLINICO-PATHOLOGICAL CORRELATIONS IN MALIGNANT BRAIN TUMORS. **Romanian Journal of Neurology** **11**:172-177, 2012
250. Struik K, Klein M, Heimans J, Gielissen M, Biejenberg G, Taphoorn M, et al: Fatigue in low-grade glioma. **Journal of Neurooncology** **92**:73-78, 2009
251. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al: Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. **Neurosurgery** **62**:564-576; discussion 564-576, 2008
252. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **N Engl J Med** **352**:987-996, 2005
253. Sucu HK, Gokmen M, Gelal F: The value of XYZ/2 technique compared with computer-assisted volumetric analysis to estimate the volume of chronic subdural hematoma. **Stroke** **36**:998-1000, 2005
254. Szerlip NJ, Pedraza A, Chakravarty D, Azim M, McGuire J, Fang Y, et al: Intratumoral heterogeneity of receptor tyrosine kinases EGFR and PDGFRA amplification in glioblastoma defines subpopulations with distinct growth factor response. **Proc Natl Acad Sci U S A** **109**:3041-3046, 2012
255. Tait MJ, Petrik V, Loosemore A, Bell BA, Papadopoulos MC: Survival of patients with glioblastoma multiforme has not improved between 1993 and 2004: analysis of 625 cases. **Br J Neurosurg** **21**:496-500, 2007
256. Tanaka Y, Fujii M, Saito T, Kawamori J: [Radiation therapy for brain tumors]. **Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi** **64**:387-393, 2004

Bibliografía

257. Tanriverdi T, Kemerdere R, Baran O, Sayyahmelli S, Ozlen F, Isler C, et al: Long-term surgical and seizure outcomes of frontal low-grade gliomas. **Int J Surg 33 Pt A**:60-64, 2016
258. Taphoorn MJ, Sizoo EM, Bottomley A: Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors. **Oncologist 15**:618-626, 2010
259. Tapias-Merino E, Puertas-Martín V, Vera-García C, Lora-Pablos D, Revuelta-Alonso A, Bermejo-Pareja F: Test-retest and interobserver reliability of a Spanish version (MMSE-37) of the Folstein minimal test, adapted to populations with a low level of schooling. **Revista de neurologia 50**:646-652 %@ 0210-0010, 2010
260. Terasaki M, Eto T, Nakashima S, Okada Y, Ogo E, Sugita Y, et al: A pilot study of hypofractionated radiation therapy with temozolomide for adults with glioblastoma multiforme. **J Neurooncol 102**:247-253, 2011
261. Testa MA, Simonson DC: Assessment of quality-of-life outcomes. **N Engl J Med 334**:835-840, 1996
262. Thumma SR, Fairbanks RK, Lamoreaux WT, Mackay AR, Demakas JJ, Cooke BS, et al: Effect of pretreatment clinical factors on overall survival in glioblastoma multiforme: a Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) population analysis. **World Journal of Surgical Oncology 10**:1-12, 2012
263. Tombaugh TN, McIntyre NJ: The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. **Journal of the American Geriatrics Society 40**:922-935, 1992
264. Toms SA, Ferson DZ, Sawaya R: Basic surgical techniques in the resection of malignant gliomas. **J Neurooncol 42**:215-226, 1999
265. Turkoglu E, Gurer B, Sanli AM, Dolgun H, Gurses L, Oral NA, et al: Clinical outcome of surgically treated low-grade gliomas: a retrospective analysis of a single institute. **Clin Neurol Neurosurg 115**:2508-2513, 2013
266. Ulrich B, Nathan M: The Problem of Multicentric Gliomas. **Journal of Neurosurgery 20**:122-136, 1963
267. Uwer L, Rotonda C, Guillemin F, Miny J, Kaminsky MC, Mercier M, et al: Responsiveness of EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 and FACT-C quality of life questionnaires in patients with colorectal cancer. **Health Qual Life Outcomes 9**:70, 2011
268. van de Poll-Franse LV, Mols F, Gundy CM, Creutzberg CL, Nout RA, Verdonck-de Leeuw IM, et al: Normative data for the EORTC QLQ-C30 and EORTC-sexuality items in the general Dutch population. **Eur J Cancer 47**:667-675, 2011
269. Van de Port IG, Ketelaar M, Schepers VP, Van den Bos GA, Lindeman E: Monitoring the functional health status of stroke patients: the value of the Stroke-Adapted Sickness Impact Profile-30. **Disabil Rehabil 26**:635-640, 2004
270. van Straten A, de Haan RJ, Limburg M, Schuling J, Bossuyt PM, van den Bos GA: A stroke-adapted 30-item version of the Sickness Impact Profile to assess quality of life (SA-SIP30). **Stroke 28**:2155-2161, 1997
271. Van Tassel P, Lee YY, Bruner JM: Synchronous and metachronous malignant gliomas: CT findings. **AJNR Am J Neuroradiol 9**:725-732, 1988

272. Varela M, Ciraolo C, Knezevich F, Romer L, Lastiri J, Specterman S, et al: Evolución de 157 pacientes con gliomas de diferente grado de malignidad sometidos a tratamiento multidisciplinario. **Rev. neurocir** **2**:147-154, 1999
273. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A: Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. **Oncologist** **19**:751-759, 2014
274. Velarde-Jurado E, Ávila-Figueroa C: Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida. **Salud Pública de México** **44**:448-463, 2002
275. Velarde-Jurado E, Ávila-Figueroa C: Evaluación de la calidad de vida. **Salud Pública de México** **44**:349-361, 2002
276. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al: Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. **Cancer Cell** **17**:98-110, 2010
277. Walker C, du Plessis DG, Joyce KA, Fildes D, Gee A, Haylock B, et al: Molecular pathology and clinical characteristics of oligodendroglial neoplasms. **Ann Neurol** **57**:855-865, 2005
278. Wang Y, Qian T, You G, Peng X, Chen C, You Y, et al: Localizing seizure-susceptible brain regions associated with low-grade gliomas using voxel-based lesion-symptom mapping. **Neuro Oncol** **17**:282-288, 2015
279. Ward P, Seri, Cavanna AE: Functional neuroanatomy and behavioural correlates of the basal ganglia: evidence from lesion studies. **Behav Neurol** **26**:219-223, 2013
280. Wegman-Ostrosky T, Reynoso-Noveron N, Mejia-Perez SI, Sanchez-Correa TE, Alvarez-Gomez RM, Vidal-Millan S, et al: Clinical prognostic factors in adults with astrocytoma: Historic cohort. **Clin Neurol Neurosurg** **146**:116-122, 2016
281. Weitzner MA, Meyers CA: Cognitive Functioning and Quality of Life in Malignant Glioma Patients: A Review of the Literature. **Psycho-Oncology** **6**:169-177, 1997
282. Weitzner MA, Meyers CA: Quality of life and neurobehavioural functioning in patients with malignant gliomas. **Baillieres Clin Neurol** **5**:425-439, 1996
283. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, van den Bent MJ, Wick W, et al: MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? **Nat Rev Neurol** **6**:39-51, 2010
284. Weller M, Weber RG, Willscher E, Rieher V, Hentschel B, Kreuz M, et al: Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. **Acta Neuropathol** **129**:679-693, 2015
285. Wen PY, Kesari S: Malignant gliomas in adults. **N Engl J Med** **359**:492-507, 2008
286. WHOQOL G: Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). **Qual Life Res** **2**:153-159, 1993
287. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant

Bibliografía

- astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. **Lancet Oncol** **13**:707-715, 2012
288. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, et al: ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. **Acta Neuropathol** **126**:443-451, 2013
289. Wolf J, Campos B, Bruckner T, Vogt L, Unterberg A, Ahmadi R: Evaluation of neuropsychological outcome and "quality of life" after glioma surgery. **Langenbecks Arch Surg** **401**:541-549, 2016
290. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS: Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. **Neuro Oncol** **4**:278-299, 2002
291. Yang H, Ye D, Guan KL, Xiong Y: IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. **Clin Cancer Res** **18**:5562-5571, 2012
292. Yavas C, Zorlu F, Ozyigit G, Gurkaynak M, Yavas G, Yuce D, et al: Health-related quality of life in high-grade glioma patients: a prospective single-center study. **Support Care Cancer** **20**:2315-2325, 2012
293. Yavas C, Zorlu F, Ozyigit G, Gurkaynak M, Yavas G, Yuce D, et al: Prospective assessment of health-related quality of life in patients with low-grade glioma: a single-center experience. **Support Care Cancer** **20**:1859-1868, 2012
294. Yilmaz Eea: The Outcome of Surgically Resected Anaplastic Astrocytoma and Glioblastoma: Results of Single Center Retrospective Study. **Journal of Neurological Sciences** **28**:347-354, 2011
295. Yu YL, Lee MS, Juan CJ, Hueng DY: Calculating the tumor volume of acoustic neuromas: comparison of ABC/2 formula with planimetry method. **Clin Neurol Neurosurg** **115**:1371-1374, 2013
296. Yun YH, Kim SH, Lee KM, Park SM, Kim YM: Age, sex, and comorbidities were considered in comparing reference data for health-related quality of life in the general and cancer populations. **J Clin Epidemiol** **60**:1164-1175, 2007

13 Anexos

SIP Sickness Impact Profile

Instrucciones para el cuestionario autoadministrado

Por favor, antes de leer el cuestionario, lea las instrucciones de la introducción detenidamente. Es muy importante que todas las personas que rellenen este cuestionario sigan las mismas instrucciones.

Existen ciertas actividades que usted realiza a lo largo de su vida. A veces usted lleva a cabo todas estas actividades. En otras ocasiones, debido a su estado de salud, usted no las realiza de la misma manera: quizás elimine algunas, haga otras durante cortos períodos de tiempo y practique otras de manera distinta. Los cambios experimentados en sus actividades pueden ser recientes o existir desde hace tiempo. Estamos interesados en conocer cualquier cambio que le ocurra en la actualidad.

Este cuestionario incluye expresiones que, según la gente misma nos ha dicho, les describen cuando no se encuentran bien del todo. Tanto si usted se considera enfermo o no, aquí habrá algunas expresiones que destaquen porque le describen a usted hoy y están relacionadas con su estado de salud. A medida que vaya leyendo el cuestionario, piense en usted hoy. Cuando esté seguro de que una de las expresiones le describe a usted y está relacionada con su salud, ponga una cruz sobre la línea de la derecha de la expresión. Por ejemplo:

No conduzco el coche X

Si ha dejado de conducir por algún tiempo a causa de su salud y todavía sigue sin hacerlo, deberá marcar esta expresión.

Por otro lado, si usted no conduce o no lo hace porque su coche está en reparación, la expresión "no conduzco mi coche" no está relacionada con su salud y no deberá

marcarla. Si simplemente conduce menos o cubre distancias más cortas y cree que la expresión sólo le describe en parte, no la marque. En todos estos casos, deberá dejar la línea de la derecha en blanco. Por ejemplo:

No conduzco el coche _____

Recuerde que deberá marcar la expresión sólo si usted está seguro de que le describe en la actualidad y cuando esté relacionada con su estado de salud.

Lea la introducción de cada grupo de expresiones y entonces considere cada una de ellas en el orden en que aparecen. Aunque algunas de las expresiones no sean aplicables a su caso, le rogamos que las lea todas. Marque aquellas que le describan a medida que vaya leyendo. Algunas expresiones serán diferentes sólo en algunas palabras, por tanto le rogamos que lea cada una con la máxima atención. A pesar de que puede volver atrás y cambiar una respuesta, la primera normalmente será la mejor.

Una vez que haya empezado el cuestionario, es muy importante que lo termine en un día (24 horas).

Si encuentra difícil concentrarse en las expresiones, tómese un pequeño descanso y continúe. Cuando haya leído todas las expresiones de una página, ponga una cruz en la casilla que se encuentra en la esquina inferior derecha. Si tiene alguna duda, por favor vuelva a leer las instrucciones.

Le rogamos que no comente las expresiones con nadie mientras esté completando el cuestionario, ni siquiera con los miembros de su familia.

Ahora pase la página y lea las expresiones del cuestionario. Recuerde que estamos interesados en los cambios

en sus actividades, recientes o de hace tiempo, que estén relacionados con su salud.

Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y están relacionadas con su estado de salud.

1. Paso gran parte del día echado para descansar ____
2. Estoy sentado gran parte del día ____
3. Duermo o estoy adormecido la mayor parte del día ____
4. Me echo más a menudo para descansar durante el día ____
5. Estoy sentado en cualquier parte adormecido ____
6. Duermo menos por la noche, por ejemplo, me despierto demasiado temprano, tardo mucho en conciliar el sueño, me despierto con frecuencia ____
7. Duermo o doy una cabezada cada vez más durante el día ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones □

Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y están relacionadas con su estado de salud.

1. Comento lo malo o inútil que soy, por ejemplo, que soy una carga para otras personas ____
2. Me río o lloro de repente ____
3. A menudo me quejo de dolor o malestar ____
4. He intentado suicidarme ____
5. Estoy nervioso o inquieto ____
6. Estoy continuamente frotando o sujetándome zonas del cuerpo que me duelen o me molestan ____
7. Actuo de manera irritable e impaciente conmigo mismo, por ejemplo, hablo mal

de mi, me insulto, me culpo de cosas que ocurren ____

8. Hablo del futuro sin esperanza ____

9. Tengo sobresaltos ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones □

Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y están relacionadas con su estado de salud.

1. Los movimientos difíciles los hago con ayuda, por ejemplo, entrar y salir de los coches, del baño ____
2. Sólo me acuesto o levanto de la cama o me siento o levanto de la silla con una ayuda mecánica o de una persona ____
3. Estoy de pie sólo durante breves períodos de tiempo ____
4. No mantengo el equilibrio ____
5. Muevo las manos o dedos con alguna limitación o con dificultad ____
6. Sólo me pongo de pie con la ayuda de alguien ____
7. Sólo me arrodillo, flexiono o inclino sujetándome en algo ____
8. Siempre estoy en una postura limitada ____
9. Me muevo con dificultad ____
10. Me acuesto y levanto de la cama o me siento o levanto de la silla agarrándome en algo o usando un bastón o andador ____
11. Permanezco echado la mayor parte del tiempo ____
12. Cambio de postura frecuentemente ____
13. Me sujeto a algo para moverme en la cama ____
14. No me baño o me ducho solo, por ejemplo, necesito alguna ayuda mientras me baño ____
15. Soy incapaz de bañarme solo, necesito que me bañen ____

Anexos

16. Necesito que me pongan el orinal ____

17. Me cuesta ponerme los zapatos o medias ____

18. No controlo la orina ____

19. No me abrocho la ropa, por ejemplo, necesito que me ayuden con los botones, zipper (cremallera), o los cordones de los zapatos ____

20. Paso la mayor parte del tiempo sin vestir o en pijama ____

21. No controlo las deposiciones ____

22. Me visto yo solo, pero muy despacio ____

23. Sólo me visto con la ayuda de alguien ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones

Este grupo de expresiones están relacionadas con cualquier trabajo que normalmente hace en el mantenimiento o cuidado de su hogar o jardín. Considere solo aquellas cosas que hace. Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y están relacionadas con su estado de salud.

1. Hago trabajos en casa sólo durante cortos períodos de tiempo o descanso a menudo ____

2. Hago menos tareas domésticas de las que haría normalmente ____

3. No hago ninguna de las tareas domésticas de las que haría normalmente ____

4. No hago ningún trabajo de mantenimiento o reparación de los que haría normalmente en mi casa o jardín ____

5. No hago la compra que haría normalmente ____

6. No hago la limpieza de la casa que haría normalmente ____

7. Me cuesta hacer las cosas con las

manos, por ejemplo, carpintería, abrir y cerrar grifos, utilizar aparatos de cocina, coser ____

8. No lavo la ropa como lo haría normalmente ____

9. No hago los trabajos pesados de la casa que haría normalmente ____

10. He dejado de cuidarme de los asuntos económicos, personales y de la casa, por ejemplo, pagar facturas, asuntos bancarios, llevar el presupuesto de la casa ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones

Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y están relacionadas con su estado de salud. 1. Sólo me muevo por un edificio, por ejemplo, no salgo de casa ____

2. Estoy siempre en una habitación ____

3. Estoy más rato en la cama ____

4. Estoy en la cama la mayor parte del tiempo ____

5. No utilizo el transporte público ____

6. Estoy en casa la mayor parte del tiempo ____

7. Sólo voy a lugares que tengan el baño cerca ____

8. No voy al centro de la ciudad ____

9. Estoy fuera de casa sólo durante cortos períodos de tiempo ____

10. Sólo me muevo en la penumbra o en lugares poco iluminados con la ayuda de alguien ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones

Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y están relacionadas con su estado de salud.

1. Salgo menos de visita ____
 2. No salgo nunca de visita ____
 3. Muestro menos interés por los problemas de los demás, por ejemplo, no les escucho cuando me hablan, no ofrezco ayuda ____
 4. A menudo me muestro irritado con los que me rodean por ejemplo, doy respuestas cortantes, doy chascos, critico fácilmente ____
 5. Muestro menos afecto ____
 6. Realizo menos actividades sociales en grupo ____
 7. Acorto la duración de las visitas a los amigos ____
 8. Evito las visitas sociales ____
 9. Mi actividad sexual ha disminuido ____
 10. A menudo expreso preocupación por lo que pueda pasar con mi salud ____
 11. Hablo menos con los que me rodean ____
 12. Exijo mucho, por ejemplo, insisto en que la gente haga cosas para mí, les digo cómo hay que hacer las cosas ____
 13. Paso mucho tiempo solo ____
 14. Me comporto de forma desagradable con los miembros de mi familia, por ejemplo, soy rencoroso, soy necio ____
 15. Tengo frecuentes ataques de ira con los miembros de mi familia, por ejemplo, les pego, les grito, les tiro cosas ____
 16. Me aislo todo lo que puedo de mi familia ____
- Pase a la página siguiente
17. Presto menos atención a los hijos ____
 18. Rehusó el contacto con los miembros de mi familia, por ejemplo, les ignoro ____
 19. No hago las cosas que solía hacer para cuidar a los hijos o la familia ____
 20. No bromeo con mi familia como solía

hacer ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones □

Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y estan relacionadas con su estado de salud. 1. Ando distancias más cortas, o me paro a descansar con frecuencia ____

2. No subo ni bajo cuestras o pendientes ____

3. Sólo utilizo las escaleras si puedo apoyarme en algo, por ejemplo, barandilla, bastón, muletas ____

4. Subo o bajo las escaleras sólo con la ayuda de alguien ____

5. Me desplazo en silla de ruedas ____

6. No ando en absoluto ____

7. Ando por mí mismo, pero con alguna dificultad por ejemplo, cojeo, me tambaleo, tropiezo, tengo las piernas rígidas ____

8. Sólo ando con la ayuda de alguien ____

9. Subo y bajo las escaleras más lentamente, por ejemplo, subo y bajo los escalones de uno en uno, me paro a menudo ____

10. No subo ni bajo las escaleras ____

11. Sólo me desplazo utilizando el andador, muletas, bastón, apoyándome en las paredes o muebles ____

12. Ando más despacio ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones □

Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y estan relacionadas con su estado de salud. 1. Estoy confuso y empiezo a hacer varias cosas a la vez ____

2. Tengo más accidentes menores, por ejemplo, se me caen las cosas, tropiezo y

Anexos

- caigo, choco con las cosas ____
3. Reacciono con lentitud frente a las cosas que se hacen o se dicen ____
 4. No termino las cosas que empiezo ____
 5. Tengo dificultad al razonar y resolver problemas, por ejemplo, hacer planes, tomar decisiones, aprender cosas nuevas ____
 6. A veces me comporto como si estuviera confuso y desorientado en el tiempo y el espacio, por ejemplo, dónde estoy, quién está a mi alrededor, direcciones, que día es ____
 7. Se me olvidan muchas cosas, por ejemplo, cosas que han pasado recientemente, dónde he puesto algo, citas ____
 8. No me concentro en ninguna actividad durante mucho tiempo ____
 9. Hago más errores de lo habitual ____
 10. Encuentro dificultad al realizar actividades que comporten concentración y reflexión ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones □

Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y estan relacionadas con su estado de salud.

1. Tengo dificultad al escribir a mano o a máquina ____
2. Me comunico sobre todo por gestos, por ejemplo, moviendo la cabeza, señalando, utilizando lenguaje de signos ____
3. Sólo las pocas personas que me conocen bien, entienden lo que digo ____
4. A menudo pierdo el control de mi voz al hablar, por ejemplo, hablo más alto o más bajo, mi voz tiembla, cambia inesperadamente ____

5. No escribo si no es para firmar ____
6. Sólo participo en una conversación cuando estoy muy cerca de las otras personas o cuando las estoy mirando ____
7. Tengo dificultad al hablar, por ejemplo, me atasco, tartamudeo, balbuceo, no vocalizo bien ____
8. Se me entiende con dificultad ____
9. No hablo con claridad cuando estoy nervioso ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones □

El siguiente grupo de expresiones está relacionado con cualquier trabajo que haga normalmente y que no sea el de llevar su casa. Con esto nos referimos a cualquier cosa que considere como su trabajo habitual.

¿Hace normalmente algún trabajo que no sea el de llevar la casa? SI ____ NO ____

Si ha respondido "No":

¿Esta jubilado? SI ____ NO ____

Si está jubilado, ¿estuvo su jubilación relacionada con su salud? SI ____ NO ____

Si no está jubilado, pero no trabaja, ¿está esto relacionado con su salud? SI ____ NO ____

Si usted no trabaja no debe contestar las siguientes 8 preguntas.

Si ha respondido "Sí":

Ahora considere el trabajo que haga y señale solo aquellas expresiones que está seguro le describen hoy y están relacionadas con su estado de salud (si hoy es sábado, domingo o su día festivo, por favor responda como si hoy estuviera trabajando).

1. No trabajo ____
2. Hago parte de mi trabajo en casa ____
3. No rindo tanto en el trabajo como

antes ____

4. A menudo me muestro irritado con los compañeros del trabajo, por ejemplo, les interrumpo, doy respuestas cortantes, doy chascos, critico fácilmente ____

5. Trabajo menos horas ____

6. Sólo hago trabajo ligero ____

7. Sólo trabajo durante cortos períodos de tiempo o descanso con frecuencia ____

8. Trabajo en mi empleo habitual pero con algunos cambios, por ejemplo, utilizando diferentes herramientas o ayudas especiales, intercambiando algunas tareas con otros trabajadores ____

9. No hago mi trabajo con tanto cuidado y precisión como solía hacer ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones

Este grupo de expresiones tiene que ver con las actividades que usted suele realizar en su tiempo libre. Estas actividades pueden tener el fin de relajarse, pasar el tiempo, o entretenerse. Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y estan relacionadas con su estado de salud.

1. Dedico menos tiempo a mis entretenimientos, pasatiempos o aficiones ____

2. Salgo a divertirme con menos frecuencia ____

3. Dedico cada vez menos tiempo a algunos de mis entretenimientos pasivos habituales, por ejemplo, mirar la TV, jugar a las cartas, leer ____

4. He eliminado todos mis entretenimientos pasivos habituales, por ejemplo, mirar la TV, jugar a las cartas, leer ____

5. Estoy sustituyendo mis actividades habituales por entretenimientos pasivos,

veo más TV, juego a las cartas, leo ____

6. Participo en menos actividades comunitarias ____

7. Dedico menos tiempo a algunos de mis entretenimientos o actividades físicas habituales ____

8. Ya no practico ninguno de mis entretenimientos o actividades físicas ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones

Por favor señale solo aquellas expresiones que esta seguro le describen hoy y estan relacionadas con su estado de salud. 1. Como mucho menos de lo habitual ____

2. Me alimento yo solo, pero únicamente utilizando utensilios especiales o comida especialmente preparada ____

3. Como alimentos especiales o diferentes, por ejemplo, comida blanda, triturada, con poca sal, poca grasa, poco azúcar ____

4. No como nada, sólo tomo líquidos ____

5. Estoy desganado, sólo mordisqueo las comidas ____

6. Bebo menos líquidos ____

7. Como por mi mismo con la ayuda de alguien ____

8. No como por mi mismo, me tienen que dar la comida ____

9. No como nada, me alimentan a través de tubos y líquidos intravenosos ____

Ponga una cruz aquí cuando haya leído todas las expresiones

Ahora por favor, repase el cuestionario para asegurarse de que haya cumplimentado toda la información. Mire la casilla final de cada página para

Anexos

asegurarse de que las haya rellenado todas, demostrando que ha leído todas las expresiones. Si encuentra una casilla que

no esté rellenada, entonces lea las expresiones de aquella página.

EORTC QLQ-C30 "Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group" (The WHOQOL Group," 1998)

NHC: _____
Iniciales: _____
Fecha: _____

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de la compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla de ruedas el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4
Durante la semana pasada				
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo sensación de "falta de aire" o dificultad para respirar?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñido/a?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la tv?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades <u>sociales</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

Anexos

Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente

a. BCM 20

Por favor, indique en qué medida ha experimentado lo siguiente durante la semana pasada

	Nada en absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Se sintió intranquilo/a acerca del futuro	1	2	3	4
2. ¿Consideró que había sufrido un retroceso en su estado?	1	2	3	4
3. ¿Le preocupó la rotura de la vida familiar?	1	2	3	4
4. ¿Tuvo dolores de cabeza?	1	2	3	4
5. ¿Empeoró su consideración del futuro?	1	2	3	4
6. ¿Tuvo visión doble?	1	2	3	4
7. ¿Tuvo visión borrosa?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo problemas para leer como consecuencia de la vista?	1	2	3	4
9. ¿Tuvo convulsiones?	1	2	3	4
10. ¿Sintió pérdida de fuerza en un lado del cuerpo?	1	2	3	4
11. ¿Le fue difícil encontrar las palabras correctas para expresarse?	1	2	3	4
12. ¿Tuvo problemas para hablar?	1	2	3	4
13. ¿Tuvo problemas para comunicar sus pensamientos?	1	2	3	4
14. ¿Se sintió con sueño durante el día?	1	2	3	4
15. ¿Tuvo problemas de coordinación?	1	2	3	4
16. ¿Se sintió molesto por la caída del cabello?	1	2	3	4
17. ¿Se sintió molesto por el picor de la piel?	1	2	3	4
18. ¿Tuvo debilidad en las dos piernas?	1	2	3	4
19. ¿Se sintió inestable al estar de pie?	1	2	3	4
20. ¿Tuvo problemas para controlar la orina?	1	2	3	4