



Pontificia Universidad
Católica del Ecuador



**Facultad
de Medicina**
Pontificia Universidad Católica del Ecuador

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

**ASTROCITOMA CEREBRAL DE BAJO GRADO EN UN PACIENTE
MASCULINO DE 49 AÑOS. HOSPITAL VOZANDES QUITO -
AGOSTO, 2021: ESTUDIO DE CASO**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR:

Fernando Andrés Lara Freire¹

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Marcelo Enrique Placencia Andrade²

QUITO, 2022

¹ Estudiante egresado de la Carrera de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

² Especialista en Neurología. Especialista en Medicina Interna. Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

DEDICATORIA

Para mi abuelito, quien antes de comenzar este duro camino, nunca dudó que podía lograrlo y que cada día desde el Cielo, me cuida y ampara cada paso que doy.

A mis amados padres, quienes hicieron de mí el hombre que ahora soy, y que, con su apoyo incondicional, me transmitieron lo más valioso de la vida. Con su invaluable sacrificio, han entregado cada día lo mejor para ver realizado cada uno de mis sueños.

Para mi hermanito, que con cada risa que me sacaba, aún en los momentos más difíciles, comprendía que no podía existir mejor bendición que un hermano como tú.

A Amanda, a quien no alcanzarán las palabras. Mi amiga y compañera incondicional, quien ha hecho de mí una mejor versión cada día; sostuvo mi alma cuando mi vida se partió en pedazos y me enseñó el verdadero significado del amor.

AGRADECIMIENTOS

A mi Padre Dios, por cada bendición diaria; por siempre abrazarme cuando más lo necesitaba y mostrarme una luz entre tantas tinieblas; por sostenerme en cada desafío que me puso al frente e hizo de mí un mejor guerrero.

A mi Madre Dolorosa, quien desde pequeño me cubrió con su manto y que, con su mirada maternal, me hace sentir el amor más grande de este mundo.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, lugar que se convirtió en mi segundo hogar durante esta formación; por darme la gran oportunidad de conocer personas valiosas y construir mis sueños día a día.

A mi director de tesis, Dr. Marcelo Placencia, por compartir sus conocimientos y permitirme aprender y explorar el maravilloso mundo del cerebro. Por su manera invaluable de enseñar y ser mi guía en este proyecto de titulación.

A mi familia, por ser mi motor de vida y confiar en mí a cada instante. Son la bendición más hermosa que Dios me pudo regalar.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE DE CONTENIDOS	4
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
1 CAPÍTULO I	8
1.1 INTRODUCCIÓN	8
1.2 JUSTIFICACIÓN	10
1.3 METODOLOGÍA	10
1.4 OBJETIVOS	11
1.5 ASPECTOS BIOÉTICOS	11
2 CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	12
2.1 FACTORES DE RIESGO.....	12
2.1.1 Factores genéticos	12
2.1.2 Factores externos.....	13
2.2 PATOGENIA.....	15
2.2.1 Clasificación patológica	17
2.2.2 Astrocitomas localizados.....	18
2.2.3 Astrocitomas infiltrantes	18
2.2.4 Oligodendrogliomas	20
2.2.5 Ependimomas	20
2.3 EPIDEMIOLOGIA	21
2.3.1 Epidemiología global	21
2.3.2 Epidemiología local.....	26
2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	28
2.4.1 Síntomas generalizados	29
2.4.2 Síntomas focales.....	30
2.5 DIAGNÓSTICO	32
2.5.1 Estudios de imagen.....	33
2.5.2 Otros estudios	36
2.5.3 Neuropatología	36
2.5.4 Rasgos diagnósticos de astrocitomas de bajo grado	37
2.5.5 Rasgos diagnósticos de astrocitomas de alto grado	43
2.5.6 Diagnóstico diferencial.....	57
2.6 APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA	59
2.6.1 Tratamiento sintomático.....	59
2.6.2 Tratamiento definitivo y pronóstico	61

2.6.3	Otras consideraciones del tratamiento.....	64
3	CAPITULO III.....	66
3.1	PRESENTACIÓN DEL CASO	66
3.1.1	Datos de filiación.....	66
3.1.2	Antecedentes del paciente	66
3.1.3	Presentación clínica.....	66
3.1.4	Intervenciones diagnóstico-terapéuticas y evolución clínica.....	68
4	CAPÍTULO IV	75
4.1	DISCUSIÓN	75
5	CAPÍTULO V.....	78
5.1	CONCLUSIONES	78
5.2	RECOMENDACIONES	80
6	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
7	ANEXOS	85

ABREVIATURAS

2-HG	2-hidroxiglutarato
ACV	Accidente cerebrovascular
CDKN2A/B	Inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A/2B
DWI	Resonancia magnética ponderada por difusión
EAP	Enfermedad ácido-péptica
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
FISH	Hibridación fluorescente in situ
FLAIR	Recuperación de inversión atenuada de fluido
GB(M)	Glioblastoma (multiforme)
GFAP	Proteína ácida fibrilar glial
H&E	Hematoxilina-eosina
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDH1/2	Isocitrato deshidrogenasa 1/2
KPS	Karnofsky Performance Status
LCR	Líquido ceforraquídeo
MAPK	Proteínas cinasas activadas por mitógenos
MGMT	O ⁶ - metil guanina metil transferasa
MRS	Espectroscopia de resonancia magnética.
NAA	N-acetil aspartato
NOS	No especificado de otra manera
OMS	Organización Mundial de la Salud
pCO₂	Presión parcial de CO ₂
PCV	Procarbazina, CCNU (lomustina), vincristina
PDGFR	Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
PET	Tomografía por emisión de positrones
pTERT	Promotor del gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa
PIC	Presión intracraneal
rCBV	Volumen sanguíneo cerebral relativo
RM(N)	Resonancia magnética (nuclear)
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
TC	Tomografía computarizada
TMVNP	Tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos
TVP	Trombosis venosa profunda
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Título: Astrocitoma cerebral de bajo grado en un paciente masculino de 49 años. Hospital Vozandes Quito - agosto, 2021: Estudio de caso.

Introducción: Los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan aproximadamente un 2 % de todas las neoplasias y parecen ser cada vez más frecuentes debido a su amplio estudio actual. Sin embargo, han constituido un desafío diagnóstico-terapéutico ya que se incluyen dentro de un grupo heterogéneo de neoplasias que comprenden desde lesiones bien diferenciadas y relativamente benignas, hasta lesiones altamente invasivas y poco diferenciadas. Pueden ser primarias o secundarias, según si se originan en tejido del sistema nervioso central o en otro sitio del cuerpo, representando los meningiomas y gliomas alrededor de dos tercios de los primeros. El conocimiento cada vez más profundo de su diferenciación y los avances moleculares recientes han permitido un mejor entendimiento de la biología de estos tumores y el diseño de tratamientos cada vez más específicos y eficaces, lo cual puede generar un impacto favorable en el pronóstico de quien los padece.

Objetivos: Describir la etiopatogenia, características clínicas, estudios complementarios, manejo integral y pronóstico del paciente masculino de 49 años con astrocitoma cerebral de bajo grado. Discutir y contrastar la literatura y evidencia médica disponible con los hechos del caso.

Métodos: Se presenta el caso de un paciente masculino de 49 años con un diagnóstico de astrocitoma cerebral de bajo grado confirmado por histopatología e inmunohistoquímica el cual recibió tratamiento quirúrgico y radio-quimioterapéutico, con evolución posterior favorable. Se trata de un estudio descriptivo observacional del tipo informe de caso en el cual el manejo de la información se realiza mediante la descripción, comparación y análisis de la información obtenida a través de la revisión de la respectiva historia clínica del paciente presentado y de la literatura y evidencia médica disponible. Se usan varias herramientas como tablas de referencia, algoritmos, gráficos e imágenes que facilitan el aprendizaje, la presentación y estudio de los datos.

Resultados: Se realizó una revisión completa acerca de las neoplasias del SNC y sus aspectos característicos más fundamentales, los cuales se analizaron en conjunto con la historia clínica del paciente reseñado. Se constató que su manejo fue acorde en su mayoría respecto a las pautas actuales, a la vez que la información presentada concuerda con los datos universales. Asimismo, se identificaron varias limitaciones locales, por lo que un mayor estudio e investigación son necesarios actualmente, a fin de enriquecer el conocimiento respecto a estas infrecuentes y heterogéneas entidades y brindar las herramientas necesarias para la práctica clínica apropiada.

Palabras clave: astrocitoma, glioma, tumor cerebral.

1 CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

El estudio del cerebro y su comportamiento ha representado uno de los más grandes y continuos desafíos a lo largo de la historia de la medicina y la ciencia; no obstante, los tumores cerebrales han constituido un campo poco conocido, pero de gran interés. En la antigüedad, estos no fueron descritos por lo que provocaban la muerte al ocasionar cefaleas prolongadas, convulsiones y coma (1). Posteriormente, los médicos reconocieron que estos síntomas eran causados por el aumento de la presión intracraneal y desarrollaron la trepanación del cráneo para aliviarlo, misma que es considerada como una de las técnicas quirúrgicas conocidas más antiguas. Sin embargo, no fue hasta 1884 en Inglaterra cuando el Sr. Rickman J. Godlee realizó la primera resección reconocida de un tumor cerebral primario, la cual fue bien documentada en la prensa médica de la época y estimuló discusiones que influyeron en el advenimiento de la neurocirugía moderna (2). A partir de entonces, muchas técnicas neuroquirúrgicas se perfeccionaron en tiempos de guerra, incluyendo, como menciona Marino et. al (3), la práctica y arte de muchas culturas precolombinas.

Dentro de esta línea de desarrollo, cabe destacar que el meningioma ha figurado un papel importante en la historia de los tumores intracraneales (1), ya que su evidencia permanece en cráneos antiguos a diferencia de otros tumores que desaparecen cuando el cerebro se desintegra post mórtem. De este modo, la hiperostosis, comúnmente producida por este tipo de tumor, se ha encontrado en cráneos neolíticos, egipcios y sudamericanos, sin evidencia de que estos tumores hayan sido tratados alguna vez.

Según Alegría et al. (4), se conoce que los tumores del SNC representan el 2 % de todos los cánceres, comprendiendo un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de diferentes líneas celulares dentro del SNC (primarios) o de cánceres sistémicos que han hecho metástasis a dicho lugar (secundarios), con una frecuencia del 30 y 70 % respectivamente. Los cánceres con mayor probabilidad de hacer metástasis en el SNC son el de pulmón, melanoma y de mama.

La frecuencia de los distintos tipos de tumores y la supervivencia son variables. Los tumores cerebrales primarios, los cuales se ahondarán en parte en este estudio, incluyen varios tipos histológicos con tasas de crecimiento tumoral marcadamente diferentes (5), clasificándose principalmente en gliales (gliomas) y no gliales. Aproximadamente un tercio de los tumores cerebrales primarios son malignos y el resto benignos o limítrofes (6).

Las neoplasias cerebrales pueden producir signos y síntomas por invasión cerebral local, compresión de estructuras adyacentes y aumento de la presión intracraneal (7,8). Además de la histología del tumor, las manifestaciones clínicas están determinadas por la función de las áreas cerebrales involucradas (4), por lo que la evaluación adecuada del paciente con sospecha de tumor cerebral requiere una historia clínica detallada, un examen neurológico completo y estudios de neuroimagen apropiados.

En cuanto al estudio de estas neoplasias, es importante mencionar que, en 1926, Bailey y Cushing sentaron las bases para clasificar los gliomas según su morfología (9). Este sistema basado en la histología fue la piedra angular de la evolución de los sistemas de clasificación posteriores durante casi siete u ocho décadas. Fue entonces que, a partir de 1979, la Organización Mundial de la Salud desarrolló un sistema de clasificación basado en la célula de origen del proceso tumoral y morfología asociada al pronóstico (10,11), estratificándose como bajo grado los tumores con clasificación I y II (mayor sobrevida), y de alto grado los III y IV (menor sobrevida). Desde el 2016 se clasifican no solo en función de su apariencia histopatológica, sino también de parámetros moleculares bien establecidos lo que permite un mejor estudio y caracterización actual (11). Gracias a esto, como sostiene Lapointe et. al (7), los avances recientes en biología molecular han mejorado la comprensión de la patogenia de los gliomas y se han descrito varias alteraciones genéticas clínicamente significativas.

Actualmente, se disponen de tres líneas de tratamiento específico para los tumores primarios del SNC: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. No obstante, en concordancia con Alegría et. al (4), el manejo depende de la localización, la histopatología, las características del tumor y las características del paciente. Asimismo, los progresos significativos en genómica, cáncer e inmunología del SNC, han definido una nueva era de la Neuro-Oncología, por lo que los desafíos actuales se centran en el desarrollo de terapias moleculares dirigidas, inmunoterapias, terapias génicas y nuevas tecnologías de administración de fármacos (4). De la mano, como afirma Nikova et. al (12), la neurocirugía es posiblemente la especialidad con más constante evolución de todos los tiempos, pues como se repara, su dimensión e historia son invaluable, hallándose en firme expansión y con el objetivo de introducir conocimientos y tecnologías que podrían proporcionar una nueva visión futurista de la medicina.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Los tumores primarios del SNC se tratan de entidades de baja prevalencia y gran heterogeneidad por lo que su estudio y abordaje es limitado y más aún en la realidad local, en la que la evidencia e investigaciones son limitadas, lo que hace que su diagnóstico y tratamiento sean un desafío actual en la práctica clínica. Analizándolo a profundidad, es un tema no solo de gran relevancia clínica sino también colectiva debido a la falta de estrategias sólidas de prevención primaria y al alto impacto social en vista del mal pronóstico de estas entidades. Ante lo mencionado, es indudable la necesidad de un mayor estudio de estas complejas patologías, a fin de manejarlas integralmente, previniendo desenlaces fatales; pues el futuro de estos tumores se basa en el diagnóstico temprano, así como en la incidencia oportuna sobre los factores de riesgo conocidos, de manera que el continuo conocimiento acerca de sus características biológicas permita mejorar su pronóstico.

El presente estudio de caso se realiza con el objetivo de realizar un acercamiento a los tumores cerebrales primarios, así como su aproximación diagnóstico-terapéutica, en contraste con el abordaje del paciente con astrocitoma cerebral de bajo grado, a fin de que el mayor conocimiento sobre estas entidades pueda prestar las herramientas necesarias e influir de manera positiva en la práctica clínica y en el bienestar del paciente.

1.3 METODOLOGÍA

Se trata de un estudio descriptivo observacional de tipo informe de caso, en el que la información se expondrá mediante la descripción, comparación y análisis de la información obtenida a través de la búsqueda de la literatura y evidencia médica disponible con la respectiva historia clínica del paciente presentado.

La revisión de la literatura médica comprenderá evidencia actual obtenida de libros, revistas, artículos, bases de datos e investigaciones acerca de la caracterización de los tumores cerebrales primarios, su perfil epidemiológico, etiopatogenia, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento (enfaticando los avances biológicos recientes), y haciendo hincapié en los gliomas y astrocitomas para el respectivo contraste con el historial del paciente. Para el desarrollo y exposición de la información se usarán varias herramientas como tablas de referencia, algoritmos, gráficos e imágenes que faciliten el aprendizaje, la presentación y estudio de los datos, así como la discusión y contraste de lo descrito en la literatura con la práctica médica actual y la realizada con el paciente.

1.4 OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir la etiopatogenia, características clínicas, estudios complementarios, manejo integral y pronóstico del paciente masculino de 49 años con astrocitoma cerebral de bajo grado.

Objetivos específicos:

- Revisar la bibliografía respecto a la conceptualización, perfil epidemiológico, fisiopatología y clasificación de los tumores cerebrales y la aproximación diagnóstico-terapéutica del astrocitoma de bajo grado.
- Detallar la historia clínica, presentación de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento, evolución y pronóstico del paciente masculino de 49 años con diagnóstico de astrocitoma cerebral de bajo grado.
- Discutir y contrastar la literatura y evidencia médica disponible con los hechos del caso presentado: diagnóstico oportuno, estrategias de intervención y terapéuticas y pronóstico.

1.5 ASPECTOS BIOÉTICOS

Posterior a la aprobación del protocolo de estudio por el Comité de Ética y firma de consentimientos informados por el paciente a reseñar, se procederá a la recolección de la historia clínica. Los datos personales del mismo serán omitidos durante todo el estudio y serán almacenados de forma que el investigador principal sea el único quien tenga acceso a dicha información. De esta manera se pretende conservar la autonomía, seguridad y confidencialidad del paciente.

Asimismo, los gráficos y figuras utilizadas en este trabajo, únicamente con fines académicos, cuentan con la debida autorización de sus fuentes referenciadas; pues son herramientas útiles para una mejor comprensión de la información descrita.

Como autor de este estudio declaro no haber recibido ningún tipo de remuneración económica para su realización, mismo que se realiza con el fin de que el mayor conocimiento sobre estas entidades pueda prestar las herramientas necesarias e influir de manera positiva en la práctica clínica y en el bienestar del paciente. Por su parte, declaro no tener ningún conflicto de interés con la institución de salud, con las personas que laboran en él, ni con terceros.

2 CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 FACTORES DE RIESGO

Se sabe que la mayoría de los tumores cerebrales primarios en adultos son esporádicos, sin agentes identificables, sin embargo, numerosos factores internos y externos han sido estudiados para explicar su desarrollo (13). Entre ellos, está claro que la genética juega un papel vital, pero, por otra parte, solo la exposición a altas dosis de radiación ionizante ha mostrado evidencia consistente como factor de riesgo ambiental y no se ha demostrado que otro tipo de exposiciones aumenten el riesgo (7,8).

2.1.1 Factores genéticos

Según el reporte de Ostrom et. al (13), aproximadamente del 1-5 % de los tumores cerebrales se deben a entidades genéticas relativamente raras que predisponen al cáncer (tabla 1). Entre estos se encuentran la neurofibromatosis tipo 1 y 2, síndromes de Cowden, Gorlin, von Hippel-Lindau, Li-Fraumeni, Lynch y la poliposis adenomatosa familiar. Las vías propuestas de carcinogénesis de dichas entidades involucran mutaciones en genes supresores de tumores (principalmente NF1, NF2, PTEN, PTCH1, VHL, TP53, APC), y de reparación del ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), lo que confiere un mayor riesgo de desarrollar tumores del sistema nervioso, especialmente tumores neuroepiteliales (sobresaliendo los gliomas) y meningiomas. Cabe resaltar además que se han identificado varios polimorfismos genéticos entre los que destacan pTERT, CCDC26, CDKN2A/CDKN2B, RTEL1, PHLDB1 y EGFR que determinan de igual manera mayor susceptibilidad para el desarrollo de gliomas (14).

Tabla 1. Síndromes genéticos asociados con los tumores primarios del SNC (4,15,16).

SÍNDROME	HERENCIA	GEN	TUMORES DEL SNC	OTROS TUMORES
Neurofibromatosis 1	Dominante	NF1	Gliomas de la vía óptica, GB.	Feocromocitoma, leucemia, neurofibromas, TMVNP, tumor del estroma gastrointestinal, rhabdomyosarcoma, tumor de mama.
Neurofibromatosis 2	Dominante	NF2	Meningiomas, gliomas, ependimomas.	Schwannomas vestibulares bilaterales y no vestibulares.
Esclerosis tuberosa	Dominante	TSC1, TSC2	Astrocitoma subependimario de células gigantes.	Tumores benignos multisistémicos. Angiomiolipoma renal, rhabdomyoma cardíaco.
Síndrome de Li-Fraumeni	Dominante	TP53	GB, astrocitomas, meduloblastomas, carcinoma del plexo coroideo	Sarcoma de huesos y tejidos blandos, carcinoma de mama, leucemia, carcinoma adrenocortical y colorrectal.

Síndrome de Turcot (tipo 1 y 2)	Recesivo (1), dominante (2)	1 (genes MMR: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), 2 (APC).	Astrocitoma anaplásico, GB (tipo 1) y meduloblastomas (tipo 2).	Carcinoma colorrectal (pólipos adenomatosos), estómago, ovario, intestino delgado, tracto biliar, urotelial, páncreas. Adenocarcinoma endometrial.
Síndrome de Cowden	Dominante	PTEN	Gangliocitoma displásico del cerebelo	Cáncer de mama, tiroides, células renales, colon.
Síndrome de Lynch	Dominante	MSH2, MLH1	Glioblastomas	Cáncer gastrointestinal y endometrial.
Síndrome de Gorlin	Dominante	PCTH	Meduloblastomas	Carcinoma de células basales, sarcoma.
Enfermedad de Von-Hippel Lindau	Dominante	VHL	Hemangioblastomas del SNC y de retina	Carcinoma de células renales, feocromocitoma, tumor neuroendocrino pancreático, tumor del saco endolinfático, angioma retiniano.

2.1.2 Factores externos

Dentro de este grupo, el factor más destacado y estudiado es la exposición a la radiación ionizante, pues la evidencia (13,17) la describe como una única causa establecida de tumores cerebrales a dosis moderadas a altas, incluidos meningiomas, gliomas y tumores de la vaina nerviosa. Sin embargo, el tiempo de latencia entre la radiación y el desarrollo de estos tumores puede ser variable; por ello, dosis más altas de radiación se asocian tanto con un mayor riesgo de desarrollar un tumor cerebral secundario como con un período de latencia más corto.

Como explica Bowers et. al (18) en su revisión, la radiación cerebral terapéutica utilizada para el tratamiento de tumores cerebrales primarios, leucemia aguda y otros tumores ha permitido un periodo mayor de supervivencia entre los afectados, lo que los pone en riesgo de sufrir neoplasias malignas secundarias. Esta asociación se ha demostrado para meningiomas y gliomas, siendo mayor para los primeros y no parece estabilizarse con el tiempo. De igual manera, la exposición infantil a la TC de la cabeza también puede estar asociada con un mayor riesgo de tumores cerebrales (19). No obstante, a pesar de estos reportes, no está claro si esta relación varía entre los subtipos de tumores, el sexo o edad en el momento de la exposición, o en el nivel bajo o bajo-moderado de radiación, por lo que su papel etiológico en el desarrollo del SNC debe aclararse aún más a través de estudios adicionales (17).

Por otra parte, no hay evidencia determinante de que la radiación no ionizante esté asociada con la aparición posterior de tumores cerebrales, incluyendo campos electromagnéticos de baja frecuencia, líneas eléctricas de alta corriente y aparatos eléctricos (13). De la mano, gran interés se ha dirigido a una posible asociación entre el uso teléfonos celulares y campos de radiofrecuencia con el desarrollo de estos tumores puesto que el cerebro es el órgano que recibe mayor cantidad de radiofrecuencia con el uso de estos equipos. Muchos

estudios la han buscado, sin embargo, los datos no son concluyentes (20). No obstante, la IARC/OMS clasifica los campos electromagnéticos de radiofrecuencia como posiblemente cancerígenos para los humanos (Grupo 2B).

En cuanto a las exposiciones ocupacionales, existe cierta evidencia de que los trabajadores agrícolas, especialmente los expuestos a herbicidas y pesticidas, pueden tener un riesgo elevado de tumores cerebrales; además, la agricultura como ocupación y lugar de residencia se han asociado con un aumento de este riesgo de 1.3 a 3.6 veces (21). Sin embargo, la evidencia es limitada para los eléctricos y trabajadores del caucho y del petróleo.

Las descripciones de tumores cerebrales que surgen después de un traumatismo craneoencefálico se remontan desde el siglo pasado. Es así como varias observaciones la han implicado como un factor de riesgo potencial para su desarrollo siendo la evidencia más sólida para los meningiomas que para los gliomas. Sin embargo, la evidencia no es determinante (22) y estos estudios pueden confundirse con la radiación, ya que es más probable que las personas con antecedentes de traumatismo craneal hayan estado expuestas a la radiación ionizante de métodos diagnósticos imagenológicos.

Existe un acuerdo cada vez mayor sobre la notable asociación inversa entre las condiciones alérgicas (ej., asma, eczema) y el riesgo de glioma, no así para el meningioma, según los hallazgos consistentes en diferentes poblaciones y diseños de estudio (13,23), así también como una relación inversa para la IgE total y el riesgo mencionado. Así, se ha pretendido una mayor vigilancia inmunológica en pacientes con alergias, necesitándose más investigación para comprender sus mecanismos subyacentes, aunque la hipótesis principal es, como manifiesta Ostrom et. al (13), que la alergia puede conducir a un estado elevado de vigilancia inmunológica, lo que desalienta el crecimiento celular anormal.

También existe evidencia insuficiente en cuanto al factor dietético se refiere (24), sin embargo, los componentes dietéticos asociados con un mayor riesgo de tumores cerebrales incluyen compuestos N-nitroso, potentes neurocarcinógenos en modelos animales. La exposición humana a estos agentes se produce por fuentes endógenas (humo del tabaco, cosméticos, interiores de autos y carnes curadas) como exógenas (proceso complejo que depende de precursores, pH gástrico, presencia de bacterias y otros parámetros). Asimismo, la ingestión de antioxidantes, frutas y verduras puede reducir el riesgo de tumores cerebrales (13).

En cuanto a los hábitos perniciosos, la presencia de nitrosaminas en el humo del tabaco y en bebidas alcohólicas como la cerveza y el licor ha despertado cierto interés en estos factores para el desarrollo de neoplasias cerebrales. No obstante, como reporta Ostrom et. al (13), no se ha demostrado una asociación consistente de que el tabaquismo activo o pasivo sea un factor de riesgo significativo para su desarrollo, al igual que el consumo de bebidas alcohólicas y el riesgo de gliomas o meningiomas en la infancia (consumo materno) o en la edad adulta.

Como último, las enfermedades infecciosas pueden actuar como estados asociados o causales y contribuir a la carcinogénesis del sistema nervioso. Como ejemplo, los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA tienen de dos a cinco veces el riesgo de desarrollar un tumor primario de SNC en comparación con la población general (4). Del mismo modo, se han propuesto como elementos importantes el poliovirus, virus del simio 40, citomegalovirus, infecciones virales neonatales y la infección por *Toxoplasma gondii*. También es necesario tener en cuenta cofactores adicionales, tales como la inmunidad sistémica e inflamación crónica, que pueden cumplir un papel importante en este proceso. En la actualidad, sin embargo, no hay pruebas epidemiológicas convincentes que establezcan que los agentes infecciosos son factores importantes en la etiología de los tumores cerebrales (13).

2.2 PATOGENIA

Como se ha marcado de manera general, los tumores del SNC surgen como consecuencia de un fenómeno complejo asociado con múltiples factores genéticos, biológicos, físicos y químicos, que conducen en última instancia a la presencia seriada de alteraciones genéticas que incluyen evasión de la senescencia (mutaciones de la telomerasa o aquellas que conducen a un alargamiento alternativo de los telómeros), pérdida de los genes oncosupresores (ej., CDKN2A/2B, TP53 y PTEN), amplificación y sobreexpresión de protooncogenes como el EGFR, y PDGFR (activación de vías de señalización del factor de crecimiento), entre otros más. La acumulación de estas anormalidades en los mecanismos moleculares clave que rigen el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la muerte celular deriva en la formación del tumor (5,14,15). De la misma manera, una sólida cualidad de los gliomas está marcada por mutaciones en varios genes específicos, mismos que se señalarán posteriormente, que conlleva a la producción de oncometabolitos (agentes que alteran la secuencia de ADN) siendo imprescindibles para su clasificación y estudio (25).

Según Chougule (26), las células gliales son células de soporte no neuronales en el SNC y SNP necesarias para mantener la homeostasis, producción de mielina y brindar soporte y protección neuronal, conformadas por astrocitos, oligodendrocitos, células endimales y microglia. Ante esto, Alegría et. al (4) y Osborn et. al (27) sostiene que los gliomas juegan un papel importante dentro de los tumores cerebrales primarios, representando la categoría más grande de estos e incluyendo en orden de frecuencia a astrocitomas, oligodendrogliomas y endimomas (figura 1). Los avances recientes en la patogénesis y asociaciones genéticas han permitido establecer algunas teorías que conducen a sus mecanismos de producción (15). Estudios recientes informan que estos tumores se originan a partir de células gliales progenitoras o células madre que desarrollan características gliales al transformarse en neoplasias (células neurales indiferenciadas) (4), pues, se han descrito varias mutaciones que conducen a la desdiferenciación histológica, la cual concluye con la formación de clonas de células neurales tumorales.

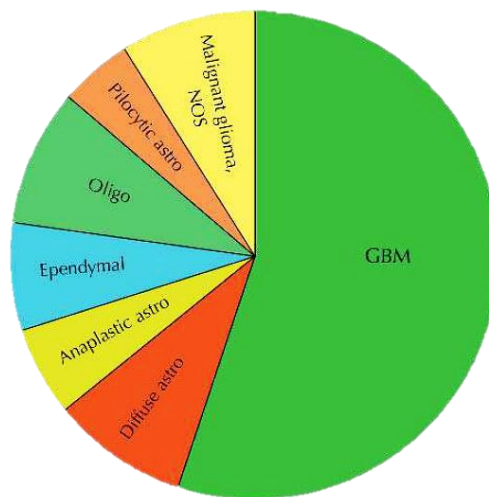


Figura 1. Distribución de las neoplasias gliales del SNC. Más de la mitad son glioblastomas (27).

Como lo señala DeAngelis (28), a diferencia de las neoplasias que se originan en otras regiones, existen escasas diferencias entre los tumores encefálicos benignos y malignos, ya que su crecimiento se limita al SNC, siendo infrecuente que ocasionen metástasis en otros órganos. Así, un tumor maligno se caracteriza por rasgos anatomopatológicos de agresividad como invasión local, neovascularización, necrosis regional y atipia celular, aportando una ventaja de crecimiento a las células malignas y permitiendo una expansión rápida, con recidiva temprana del crecimiento tras la terapia (9). Por su parte, los tumores que no muestran dichos rasgos pueden continuar creciendo y producir discapacidad neurológica progresiva, adquiriendo, algunos, un fenotipo más maligno con el tiempo. En este contexto, las lesiones de bajo grado que se convierten en alto grado suelen ser intraaxiales e incapaces de resear con fines curativos

porque infiltran de forma difusa el encéfalo. Por otro lado, casi todos los tumores del SNC que son benignos son extraaxiales, como los meningiomas, pudiéndose tratar mediante resección quirúrgica completa, de ser factible (9,15,28).

De esta forma, muchos tumores cerebrales, incluidos los glioblastomas (glioma maligno más frecuente), se caracterizan por poseer heterogeneidad molecular significativa, lo que origina varios subtipos de neoplasias, abarcando un amplio espectro de agresividad biológica y con predilección por regiones anatómicas específicas dentro del cerebro, lo que hace que afecte a personas de todas las edades y dificulte el desarrollo de tratamientos efectivos (5,9,14).

2.2.1 Clasificación patológica

La clasificación de la OMS de los tumores del SNC se considera un estándar de oro, utilizado en todo el mundo, y con una destacada y constante actualización; que se ha centrado desde la caracterización histológica (versión 2007), hasta la inclusión de parámetros genético-moleculares con nuevas nomenclaturas y entidades para una mayor comprensión de la patogénesis (versión 2016), lo que ha conferido mayor objetividad al estudio de estas neoplasias (11). Cabe añadir que en el 2021 se publicó una nueva actualización de esta clasificación que introduce cambios relevantes que fomentan el papel del diagnóstico molecular junto con el enfoque histológico e inmunohistoquímico, incluyendo nuevos tipos y subtipos de tumores (5). Sin embargo, dado que es un trabajo de reciente aparición, se mantienen utilizando las pautas y clasificaciones previas en la práctica clínica.

Anteriormente, todos los tumores se agrupaban entre sí y se organizaban como neoplasias de bajo y alto grado. A partir del 2016, es cuando los gliomas se clasificaron en circunscritos (grado I) y difusamente infiltrantes (grados II-IV), según su patrón de crecimiento, comportamiento y la presencia/ausencia de la mutación del gen IDH (7,11) (figura 2). Así, debido a que la clasificación de estos tumores se ha relacionado durante décadas con los comportamientos clínico-biológicos generales esperados, la OMS ha conservado hoy en día estos rangos de clasificación (5). No obstante, dicha perspectiva es cuestionable actualmente y hay que manejarla de forma cautelosa ya que estimar la historia natural de estas neoplasias no es fácil considerando que ahora la gran mayoría de pacientes reciben terapias que suelen modificar la supervivencia global. Por ello, ahora la OMS recomienda evitar el uso de los términos “alto/bajo grado”, puesto que estos tumores abarcan grupos heterogéneos, muchos de los cuales tienen propiedades biológicas, pronósticos y enfoques terapéuticos

significativamente diferentes (5). Como anexo, se muestra a manera de revisión, una tabla de la clasificación de los tumores gliales de la OMS utilizada hasta la fecha.

Después de todo lo mencionado, es importante subrayar que los astrocitomas, al corresponderse con los tumores gliales más frecuentes y con la patología principal del paciente reseñado en este estudio, son objeto primordial de revisión y discusión durante el mismo. Esta clase de tumores pueden aparecer a partir de la primera década de vida y localizarse en cualquier zona del neuroeje (14).

2.2.2 Astrocitomas localizados

Los gliomas circunscritos destacan por poseer mutaciones y fusiones BRAF frecuentes y ausencia de mutación IDH. El ejemplo más representativo de este grupo es el astrocitoma pilocítico (OMS-grado I). Este tumor es más frecuente en niños y adultos jóvenes, localizándose usualmente en el cerebelo, aunque también en el hipotálamo, tercer ventrículo, nervios ópticos, médula espinal y hemisferios cerebrales (14). La distinción histológica de este tipo de tumor se basa en su relativa delimitación, características histopatológicas singulares y alteraciones genéticas distintivas en la vía MAPK, siendo la más común una duplicación en tándem (7q34), que conduce a la formación del gen de fusión oncogénico KIAA1549:BRAF, observándose en alrededor del 70 % de casos y principalmente en el tumor cerebeloso (7,9,14). Al tratarse de una entidad de vía única, estos tumores presentan una conducta relativamente benigna por lo que crecen muy despacio y pueden tratarse mediante resección exclusivamente, siendo su pronóstico general excelente.

2.2.3 Astrocitomas infiltrantes

Según Margeta et. al (14), representan alrededor del 80 % de los tumores cerebrales primarios en adultos. Se localizan con frecuencia en los hemisferios cerebrales, aunque también pueden surgir en el cerebelo, tronco encefálico o médula espinal, y con más frecuencia en la cuarta a sexta décadas.

Por lo regular, como afirma Lapointe et. al (7), el grado de diferenciación histológica de estas neoplasias tiene adecuada correlación con el pronóstico y resultado clínico; desde astrocitoma difuso (grado II) que muestra atipia nuclear, a astrocitoma anaplásico (grado III) con actividad mitótica aumentada y glioblastoma (grado IV) con proliferación microvascular adicional y/o necrosis. Adicionalmente, desde el 2016 estos se estratifican aún más según su estado IDH, ATRX y 1p/19q (9,11).

La mayoría de los gliomas de grado II-III poseen una mutación clave en el gen IDH1/2 (tipos IDH-mutante e IDH-nativa, la primera con mejor pronóstico que la última) y tienen mutaciones características en TP53 y ATRX. En aquellos con presencia de mutación IDH, pero no ATRX, se requiere la evaluación de la codeleción 1p/19q para distinguir los astrocitomas de los oligodendrogliomas (7). Se destaca asimismo que los astrocitomas difusos tienen una capacidad intrínseca de progresión maligna a astrocitoma anaplásico y, en última instancia, a glioblastoma (9,26). He ahí donde yace la necesidad de una correcta clasificación para su óptimo abordaje.

Por su parte, el glioblastoma aparece de manera habitual como una nueva enfermedad, mayoritariamente en personas de edad avanzada (glioblastoma primario), y con menos frecuencia en pacientes más jóvenes ante la progresión de un astrocitoma más diferenciado (glioblastoma secundario) (14). Gran parte de los glioblastomas primarios son de tipo IDH-nativo y contienen otras alteraciones genéticas frecuentes como ganancias del cromosoma 7, pérdida del cromosoma 10, mutaciones en pTERT y amplificaciones del gen EGFR. Por el contrario, los GB secundarios y sus precursores diferenciados se asocian a mutaciones IDH1 o con menos frecuencia IDH2 (14,26).

A diferencia de lo mencionado previamente, los gliomas difusos casi nunca se tratan solamente con resección, por lo que son manejados adicionalmente con terapias adyuvantes como radio y quimioterapia.

Como punto esencial a tomar en cuenta, en los gliomas difusos con mutación IDH, la deleción homocigota del gen CDKN2A/B es un marcador desfavorable y su presencia ayuda a establecer un diagnóstico integrado en dos casos específicos (9,26):

- En los oligodendrogliomas con características histológicas que están en el límite entre los grados II y III, su presencia es compatible con un tumor OMS-grado III.
- En los astrocitomas difusos con mutación IDH, su presencia establece el tumor como OMS-grado IV, incluso en ausencia de histología de alto grado.

A la vez, Purkait (9) resalta que la pérdida de este vital gen se ha informado como un biomarcador de pronóstico independiente en los gliomas astrocíticos infiltrantes grado II y III IDH-mutados, asociado con un mal pronóstico. Por lo tanto, como se explicó, una deleción homocigótica de CDKN2A/B en estos tumores se designan actualmente como astrocitoma IDH-mutado, OMS-grado IV, que es sinónimo de GB IDH-mutado, OMS-grado IV.

2.2.4 Oligodendrogliomas

Corresponden con el otro subtipo principal de glioma infiltrante que derivan de los oligodendrocitos o precursores gliales. Representan del 5-15% de estos, siendo más frecuentes en la cuarta y la quinta décadas de la vida. Se localizan usualmente en los hemisferios cerebrales con una predisposición por la sustancia blanca (14). Este tumor está definido por una mutación IDH combinada con una codelección de un brazo cromosómico completo 1p y 19q, lo que lo diferencia de los astrocitomas. La progresión a oligodendroglioma anaplásico (OMS-grado III) produce alteraciones genéticas adicionales, siendo la más frecuente las pérdidas del cromosoma 9p, que causan delección del gen supresor tumoral CDKN2A, como se comentó previamente. Asimismo, casi todos los oligodendrogliomas tienen las mismas mutaciones en pTERT que las señaladas previamente en el glioblastoma (7,14,26). Los oligodendrogliomas poseen el mejor pronóstico de los gliomas (14). El tratamiento actual mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia logra una supervivencia media de 10-20 años.

2.2.5 Ependimomas

Son tumores originados con frecuencia cerca del sistema ventricular recubierto de células ependimarias, incluyendo el canal central medular. En las dos primeras décadas de vida se localizan habitualmente cerca del cuarto ventrículo y representan el 5-10 % de los tumores cerebrales primarios en este grupo etario (14). Con menos frecuencia lo hacen en los hemisferios cerebrales, y algunos carecen de una comunicación evidente con los ventrículos. En adultos, la localización más frecuente es la médula espinal, siendo esta la más frecuente en la neurofibromatosis tipo 2; debido a esto, el gen NF2 en el cromosoma 22 está mutado en los ependimomas espinales, pero no en los de otras localizaciones (9,26). De igual manera, es singular que estos tumores no compartan las alteraciones genéticas presentes en los gliomas infiltrantes, a pesar de su semejante aspecto morfológico; pues, los ependimomas en diferentes localizaciones tienden a asociarse a grupos distintos de mutaciones (14). A pesar de su relación con el sistema ventricular, es infrecuente la diseminación por el LCR, y su pronóstico es mucho mejor si la extirpación quirúrgica es completa.

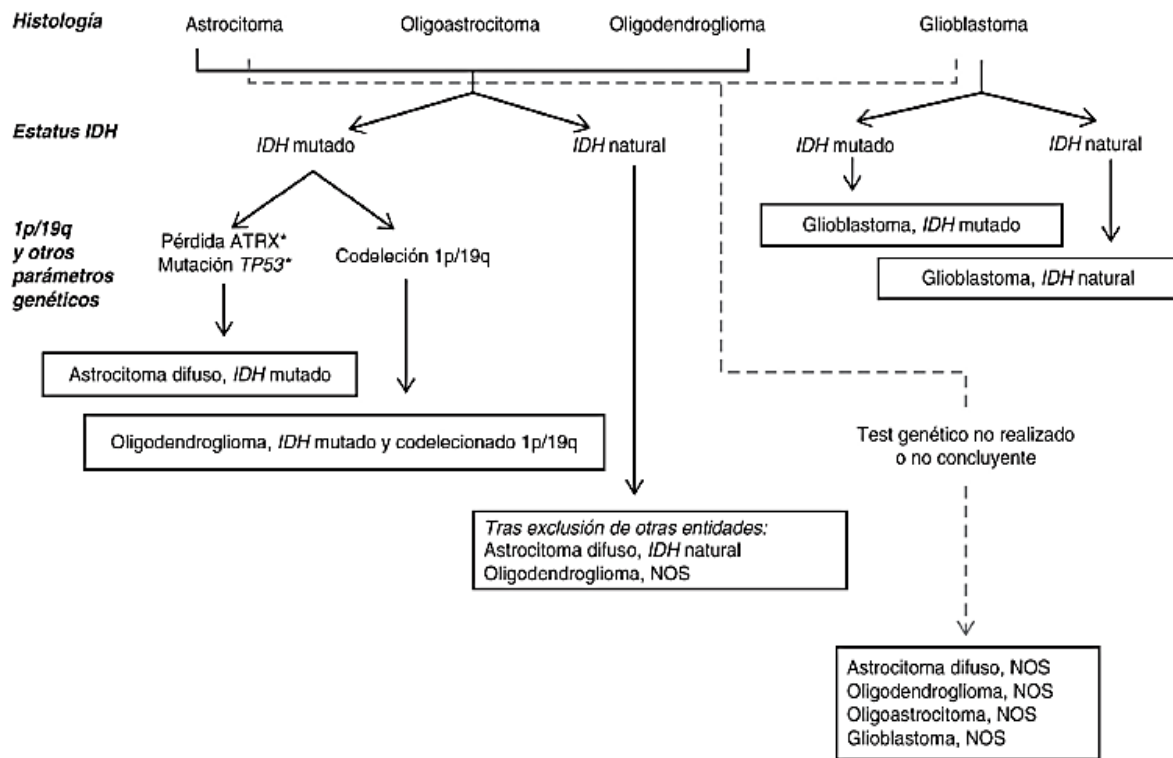


Figura 2. Clasificación molecular de los gliomas basada en la clasificación de la OMS de 2016 (16).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

2.3.1 Epidemiología global

A nivel mundial, los tumores cerebrales ocupan la decimonovena posición de neoplasias reportadas en el 2020 por el Observatorio Mundial del Cáncer (29) (figura 3). Por su parte, los tumores primarios del SNC son las segundas neoplasias infantiles más comunes después de las hematológicas y representan la principal causa de muerte por cáncer infantil (30). En los adolescentes y adultos jóvenes, el SNC es el tercer sitio de cáncer más común y el octavo entre los adultos mayores de 40 años. Pues, a pesar de que representan solo el 2 % de todas las neoplasias, resultan en una parte desproporcionada de morbi-mortalidad por cáncer (6) y según Perkins et. al (8), existe un riesgo aproximado del 0.6 % de por vida de ser diagnosticado con cáncer cerebral u otro tipo de cáncer del SNC.

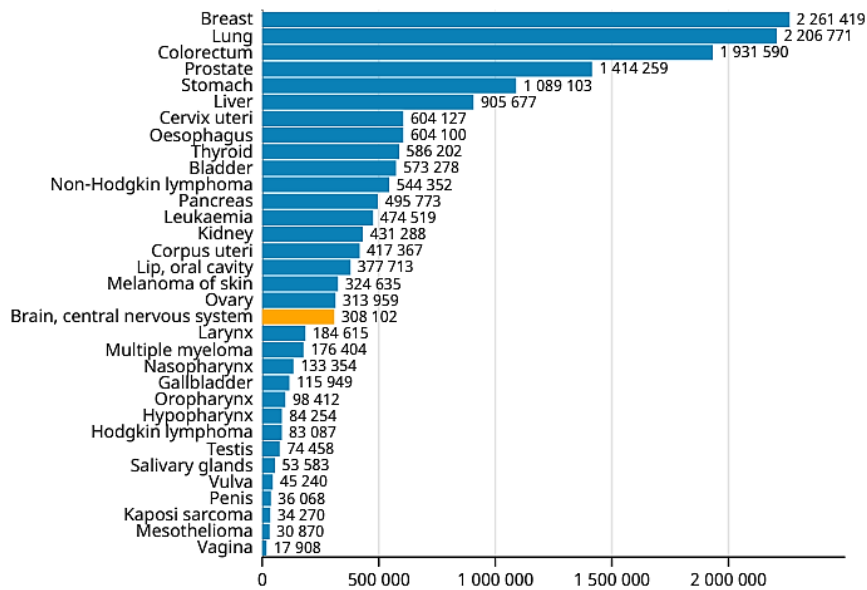


Figura 3. Número de casos nuevos de cáncer en 2020, ambos sexos, todas las edades (29).

Según los registros del 2020 del Observatorio Mundial del Cáncer (29), la tasa de incidencia global ajustada por edad de los tumores del SNC es de 4.0 por 100.000 habitantes al año. No obstante, esta varía considerablemente entre regiones, siendo mayor en Europa, Norteamérica (Canadá y EE.UU. con las tasas más altas de esta región, con 5.6 y 5.4 por 100.000 habitantes al año, respectivamente) y Oceanía (figura 4). Por su parte, se estima que la tasa de incidencia global de los tumores primarios del SNC es de 10.82 por cada 100.000 personas al año (4).

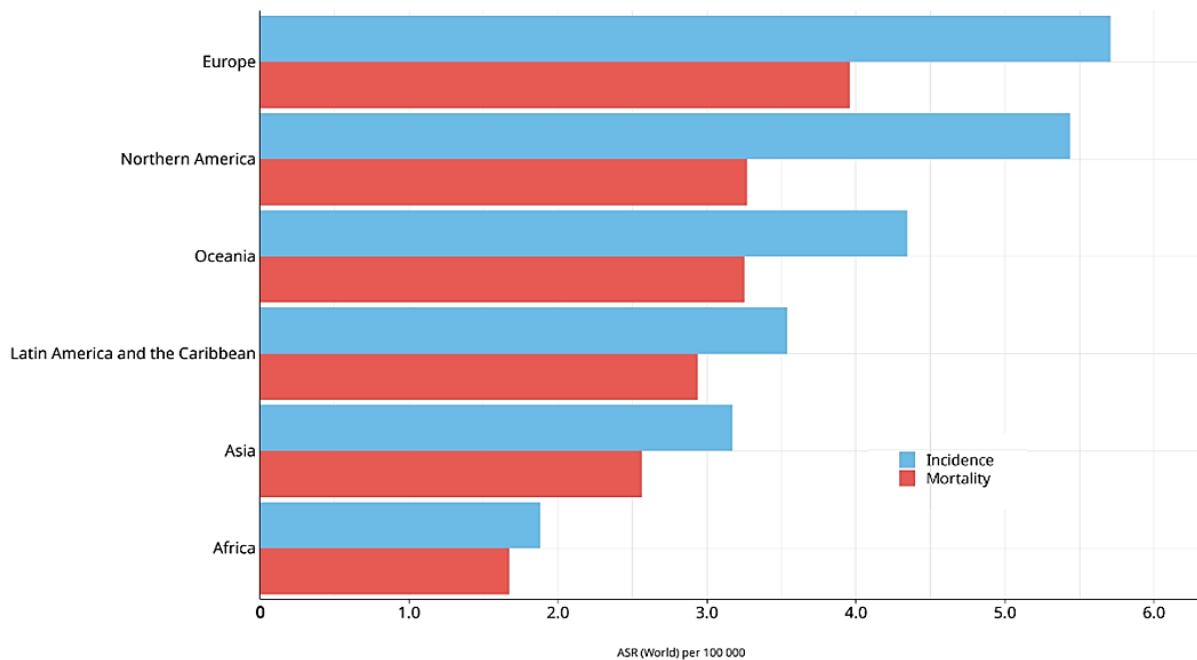


Figura 4. Tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad de los tumores del SNC en el mundo en 2020, ambos sexos, todas las edades (29).

Según el último informe estadístico del Registro Central de Tumores Cerebrales de los Estados Unidos (6), la tasa de incidencia anual promedio ajustada por edad de todos los tumores cerebrales primarios y del SNC fue de 24.25 por 100.000 habitantes en el periodo 2014-2018, siendo de 43.67 para adultos mayores de 40 años. Por otra parte, en niños de hasta 19 años fue mucho menor, aunque un mayor porcentaje de tumores cerebrales primarios son malignos en comparación con los adultos (~60 % frente a ~30 %) (6). Estas cifras ubican a estas neoplasias en lugares intermedios entre varios cánceres.

La frecuencia de los distintos tipos y grados de tumores varía según el grupo etario (4) (figura 5 y 6). Ante esto, conviene enfatizar que, de manera general, los meningiomas y gliomas constituyen aproximadamente dos tercios de los tumores cerebrales primarios, he ahí su importancia de clasificarlos y estudiarlos mejor. Según los reportes mencionados (6), en adolescentes y adultos jóvenes, los tumores primarios son más comunes que los secundarios, y entre estos sobresalen los gliomas de bajo grado. Por su parte, en adultos mayores de 30 a 40 años, los tumores cerebrales metastásicos se vuelven cada vez más frecuentes y representan más de la mitad de todos los tumores cerebrales (31). Como modelo, el glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más común en adultos, con una media de edad al diagnóstico de 64 años.

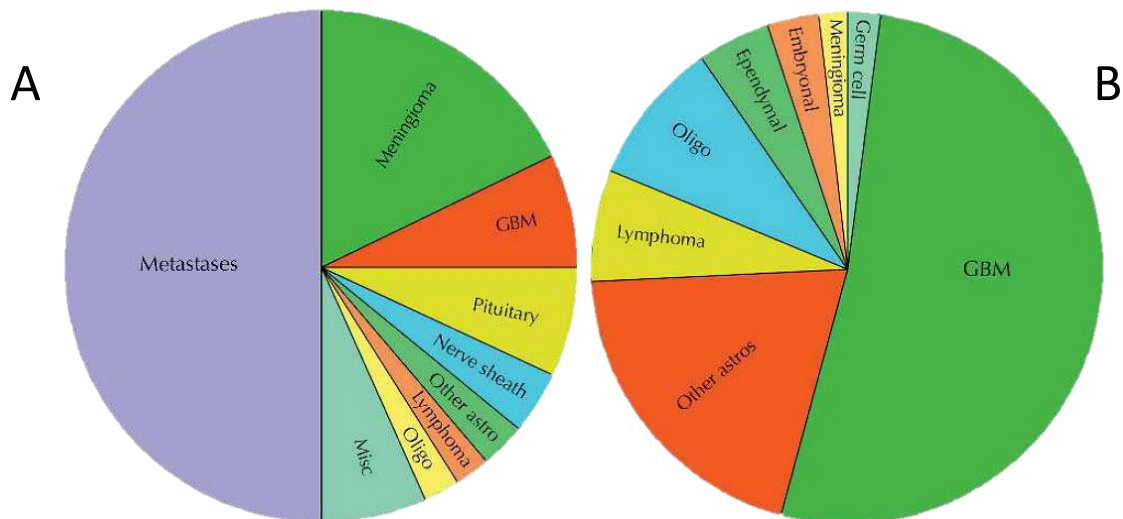


Figura 5. Distribución de los tumores intracraneales en adultos (A) y de los tumores primarios malignos del SNC, independientemente de la edad (B) (27).

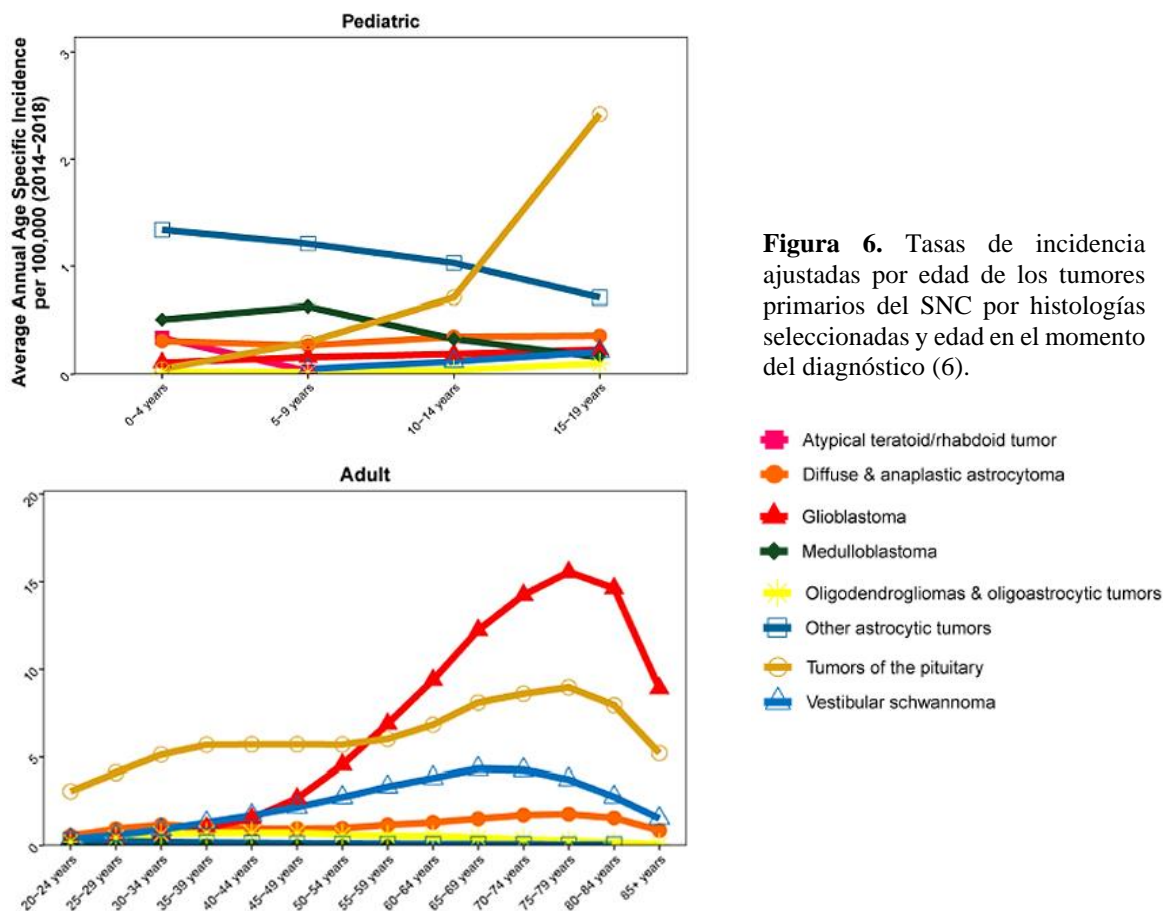


Figura 6. Tasas de incidencia ajustadas por edad de los tumores primarios del SNC por histologías seleccionadas y edad en el momento del diagnóstico (6).

Las neoplasias del SNC se catalogan como las más mortales de entre varios tipos de cáncer, ocupando la doceava posición en el 2020 según el Observatorio Mundial del Cáncer (29) (figura 7), con una tasa de mortalidad global ajustada por edad de 2.8 y en Estados Unidos de 3.2 por cada 100.000 habitantes para el mismo año.

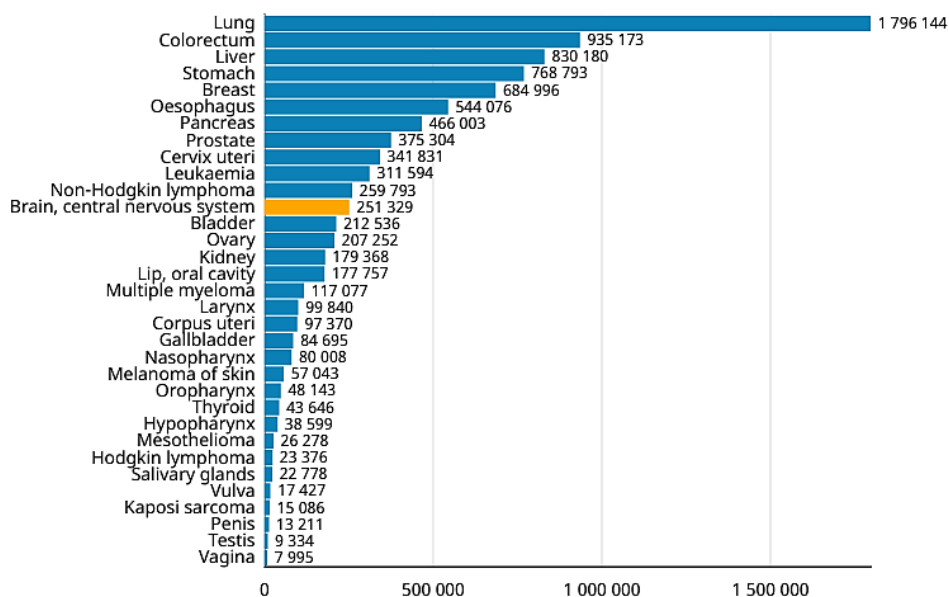


Figura 7. Número de muertes por cáncer en 2020, ambos sexos, todas las edades (29).

Alegría et. al (4) menciona que la mortalidad por estos tumores aumenta a medida que incrementa la edad en la que son diagnosticados. En relación con aquello, el último informe estadístico del Registro Central de Tumores Cerebrales de los Estados Unidos (6) data que la tasa de mortalidad anual ajustada por edad para los tumores primarios malignos del cerebro y del SNC para adultos ≥ 40 años fue de 9.14 por cada 100.000 habitantes en el periodo 2014-2018; tasas mayores con relación a grupos de edad menores. De la mano, de acuerdo con Lapointe et. al (7), los tumores cerebrales primarios malignos continúan permaneciendo entre los cánceres más difíciles de tratar, con una supervivencia general a los 5 años no superior al 35 %. Sin embargo, cabe aclarar que esta varía considerablemente cuando se estratifica según la edad del paciente, el tipo de tumor y las características moleculares, puesto que son factores con un efecto significativo en la supervivencia. Así, dichas tasas para un tumor cerebral no maligno fueron del 92,1 % siendo más alta en personas de 15 a 39 años (98.3 %) y de 0 a 14 años (97.5 %) en comparación con las personas de 40 años o más (90.7 %) (6).

Cabe mencionar, igualmente, que el pico de prevalencia de estos tumores se sitúa entre los 55 y los 64 años, con una incidencia ligeramente superior en hombres que en mujeres (8). Sin embargo, cuando se examinan de cerca estas neoplasias, los hombres representan menos de la mitad de todos los casos (6). Esta diferencia se explica principalmente por la mayor incidencia de meningiomas en las mujeres.

En cuanto a las diferencias étnicas, Ostrom et. al (6) reporta que la blanca tiene una mayor incidencia de tumores cerebrales primarios en comparación con la negra en la mayoría de los tipos histológicos. Las excepciones incluyen el meningioma, los tumores hipofisarios y el craneofaringioma, en donde se invierten dichas tasas. También data que en general, los tumores cerebrales malignos son menos comunes entre las personas de origen asiático, isleños del Pacífico y nativos americanos, mientras que en los hispanos la tasa es intermedia entre la de los blancos y negros.

Según el último informe estadístico del Registro Central de Tumores Cerebrales de los Estados Unidos (6), el 85-90 % de los tumores primarios del SNC se asientan en el cerebro, siendo su localización más frecuente las meninges (39.2%) dado por la elevada incidencia de meningiomas. De los tumores intraaxiales la localización más frecuente es el lóbulo frontal (7.8 %), seguido del temporal (5.7 %), parietal (3.3 %) y occipital (0.9 %). En cuanto a otras ubicaciones destacan la región hipofisaria y el conducto craneofaríngeo (18.1 %) así como los nervios craneales y la médula espinal/cauda equina (9.9 %).

Al discutir sobre los principales tipos histológicos, el mismo reporte previo informó que los gliomas destacan al representar el 24.5 % de todos los tumores cerebrales primarios y del SNC y el 80.9 % de los tumores malignos (6). La mayoría de los gliomas ocurrieron en la región supratentorial (lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital combinados, 61.6 %). Los astrocitomas representaron el 77.5 % de gliomas y el glioblastoma la mayoría de estos 58.4 %.

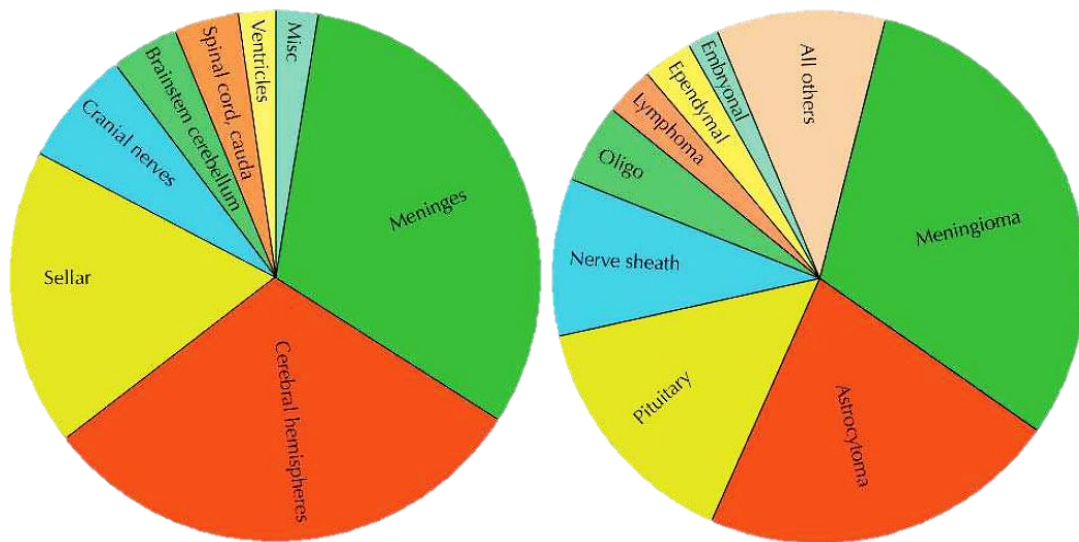


Figura 8. Distribución de los tumores del SNC. A) Localización. B) Subtipos histológicos (27).

2.3.2 Epidemiología local

Con relación a las neoplasias cerebrales y del SNC, según los reportes del Observatorio Mundial del Cáncer del 2020 (29), Latinoamérica y el Caribe ocupa el cuarto lugar respecto a tasas de incidencia (3.5 por cada 100.000 habitantes) y mortalidad (2.9 por cada 100.000 habitantes) al compararlo con el resto de los continentes (figura 4).

Según el Registro Nacional de Tumores (32), en la ciudad de Quito, en el periodo 2011-2015, la tasa de incidencia de tumores cerebrales primarios fue de 5.7 en hombres y 5 en mujeres por cada 100.000 habitantes; tasas comparativamente bajas en relación con otras localizaciones (29), pero con tendencias de incremento significativo a lo largo del tiempo, en conjunto con otros reportes (33), lo que representa datos nada despreciables en cuanto a la realidad nacional. Loja, Guayaquil y Cuenca son las ciudades con mayor incidencia junto con la capital. Asimismo, las mayores tasas de incidencia se ubicaron sobre los 50 años y el pico más elevado entre 70 y 74 años, lo que representa el 2.5 % de todos los cánceres en hombres y el 1.9 % en mujeres. La sobrevivencia neta a cinco años fue del 29.3 %, tasa notablemente reducida en relación con los datos de países desarrollados (6).

Según los registros del Observatorio Mundial del Cáncer del 2020, en Ecuador, las tasas de incidencia y mortalidad de estas neoplasias fueron de 3.2 y 2.5 por cada 100.000 habitantes respectivamente, lo que lo sitúa en la décima ubicación de entre varios países de Latinoamérica y el Caribe (29) (figura 9).

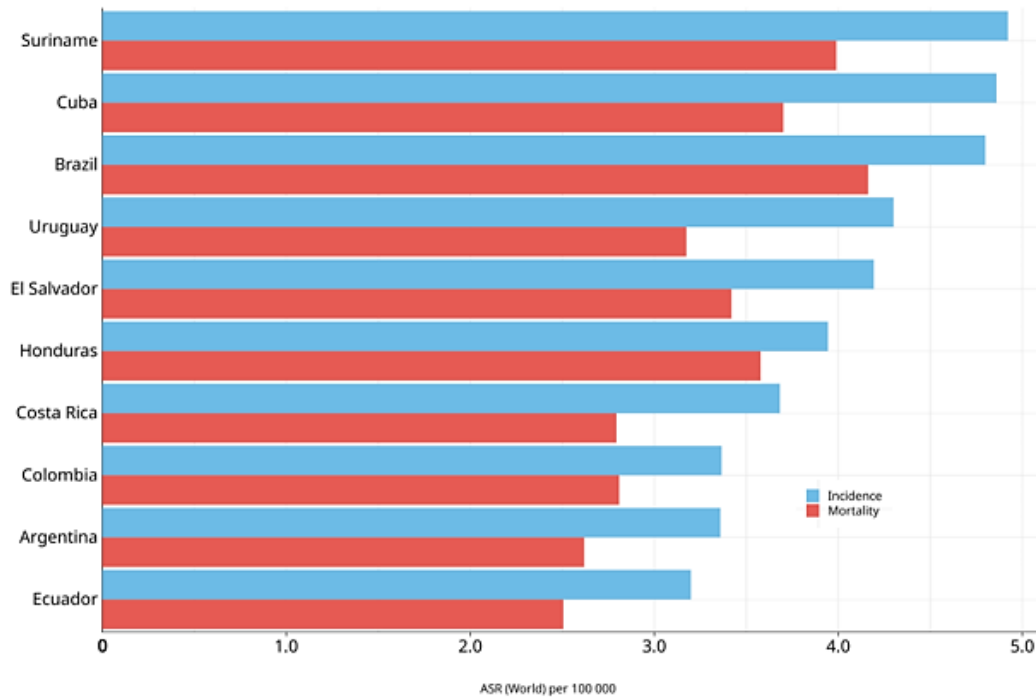


Figura 9. Tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad de los tumores del SNC en Latinoamérica y el Caribe en 2020, ambos sexos, todas las edades (29).

A su vez, en Ecuador, las neoplasias cerebrales y del SNC ocupan el lugar número 14 respecto a incidencia, después del cáncer de vejiga y páncreas y 11 respecto a mortalidad, después del linfoma no Hodgkin y el cáncer de páncreas (29). Cabe indicar también, que se han realizado escasos pero vitales estudios relacionados con este tipo de tumores en varias instituciones locales en Quito, los cuales serán objeto de discusión posteriormente.

De la mano, en Latinoamérica, se cuenta con varios datos y estudios (29,33,34) que analizaron el comportamiento de los tumores del SNC en años pasados, hallando de manera general, bajas tasas de incidencia y mortalidad, sin embargo, algunos países mostraron tasas de incidencia de nivel intermedio-alto como el caso de Cuba, Brasil y Uruguay, con tasas de mortalidad similares, siendo los gliomas los tipos histológicos más frecuentes. De igual manera, se sugiere que la subnotificación y subdiagnóstico de casos podrían contribuir a las variaciones mencionadas, por lo que es necesario mejorar tanto su determinación como la precisión diagnóstica.

Por fortuna, se tiene también a disposición evidencia de países vecinos. Como modelos, reportes de Colombia, Chile y Perú (29,31,34,35) demuestran una carga creciente de incidencia y mortalidad por tumores primarios del SNC durante las últimas décadas, con tasas constantes desde principios de la década anterior, habiendo una mejora de la supervivencia neta a cinco años durante la misma, siendo igualmente reducida respecto al primer mundo. Colombia presenta las tasas de incidencia más altas dentro de estos informes. Frente a esto, la estrecha vigilancia de estas entidades, junto con la investigación etiológica siguen siendo las principales prioridades en nuestro medio.

Al hablar sobre las tendencias actuales de este tipo de neoplasias, como se ha advertido, múltiples estudios han documentado tasas de incidencia crecientes en la segunda mitad del siglo XX en varios países industrializados, principalmente entre adultos mayores, pero en general, estas se han mantenido estables durante las últimas décadas. El motivo preciso de este aumento en la incidencia no es claro al momento, aunque se dice que una parte es gracias al resultado de una verificación de casos más completa con mejores tecnologías diagnósticas junto con el envejecimiento de la población (31). No obstante, esto no puede explicar completamente la magnitud de dicho aumento. Pues, la evidencia sugiere la posibilidad de que una exposición ambiental pueda explicar parte de la creciente incidencia de tumores cerebrales. Ante esto, es evidente que se necesitan esfuerzos adicionales para explorar completamente los factores geográficos, ambientales y genéticos que condicionan las neoplasias del SNC dentro de nuestra región.

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De acuerdo con varios autores (4,8,28,36), la presentación clínica de estas neoplasias son variables, en vista de que los pacientes pueden presentar signos y síntomas generalizados y/o focales o inclusive ser asintomáticos (figura 1), en respuesta a las áreas del cerebro involucradas, la histología del tumor y velocidad de crecimiento; pues las manifestaciones pueden ocurrir por invasión cerebral local, compresión de estructuras adyacentes y aumento de la presión intracraneal. Dentro de este contexto, generalmente, la ausencia de síntomas es más común con tumores de bajo grado y lesiones pequeñas sin edema circundante.

2.4.1 Síntomas generalizados

Se deben al aumento de la PIC (a partir de una combinación de un gran volumen tumoral, la producción de edema vasogénico o la obstrucción del flujo del LCR, que causa hidrocefalia), e incluyen cefalea, alteración del nivel consciencia, náuseas y vómitos (ante estimulación de los centros eméticos), dificultades cognitivas, pudiendo avanzar a encefalopatía y demencia, que pueden ser las manifestaciones iniciales (8,15,28). Igualmente, el papiledema, en general, indica aumento de la PIC, aunque actualmente se observa en menos del 20 % de pacientes en el momento de la presentación, siendo su desarrollo dependiente de la ubicación del tumor y de su tasa de crecimiento. La PIC mantenida por encima de 20 mm Hg produce cambios cerebrales que pueden desplazar el tejido encefálico a través de aperturas fijas intracraneales, produciendo síndromes de herniación que amenazan la vida (16).

Dorsey et. al (16) informa que la cefalea es una manifestación común de los tumores cerebrales y un síntoma de presentación en hasta el 50 % de pacientes, siendo su gravedad progresiva con el tiempo. Esta se produce por la tracción de estructuras con sensibilidad algésica del contenido intracraneal (grandes vasos cerebrales, meninges, pares craneales, raíces nerviosas espinales) y frecuentemente acompaña a los tumores de crecimiento rápido, más que a los de crecimiento lento. En tal sentido, el dolor suele ser sordo, constante y su cualidad más frecuente es de tipo tensional (40-80 %), seguida de migrañosa (10 %), y a menudo de ubicación frontal bilateral (8). Las cefaleas son intensas cuando existe aumento de la PIC o irritación meníngea y, asimismo, puede empeorar después de un cambio posicional, como agacharse, o con la maniobra de Valsalva (aumento de PIC) (4). Del mismo modo, el dolor puede agravarse por la noche y despertar al paciente, patrón que puede explicarse por el aumento transitorio de la pCO₂, y la disminución del retorno venoso cerebral durante el sueño. De igual forma, el tratamiento de estos tumores en sí mismo (radio-quimioterapia, neurocirugía) también puede causar cefalea. Los tumores ubicados en áreas no elocuentes, tales como el lóbulo frontal no dominante y los lóbulos temporales, pueden presentarse únicamente con cefalea (16).

La disfunción cognitiva que puede abarcar alteraciones en la memoria, lenguaje, atención, función ejecutiva, estado de ánimo o personalidad, es otra manifestación común en los tumores cerebrales primarios y metastásicos, y pueden ser causadas por el propio tumor, el tratamiento para el mismo, estrés psicológico o una combinación de estos factores (8). Cabe señalar que la mayoría de estos déficits son sutiles, no obstante, este patrón puede confundirse

con la depresión, fallas mnésicas asociadas a la edad o enfermedad de Alzheimer, por lo que debe ser estudiado en pacientes sin estos antecedentes (16).

Dentro de la evolución clínica, los síntomas iniciales de los tumores de bajo grado o las etapas iniciales de la enfermedad a menudo son focales y progresan a síntomas generalizados a medida que el tumor aumenta de tamaño y se extiende.

2.4.2 Síntomas focales

Reflejan la localización específica del tumor y se deben a destrucción tisular local, compresión de regiones encefálicas especializadas o edema vasogénico (7,16,28). De esta forma, los tumores que se ubican en algunas áreas funcionales del cerebro causan déficits neurológicos focales más evidentes que en otras áreas, incluyendo entre las más frecuentes hemiparesias, deficiencias sensitivas unilaterales, afasia, alteraciones del campo visual y convulsiones (28).

Conforme a los informes de varios autores (7,16,26), las lesiones del lóbulo frontal pueden causar deterioro intelectual y del lenguaje ante compromiso del lóbulo dominante; los tumores frontales bilaterales ocasionan abulia. Los cambios de personalidad incluyen inatención, apatía, depresión y con menos frecuencia, desinhibición y respuesta afectiva inadecuada. Además, a medida que el tumor crece, puede desarrollarse alteración motora contralateral (hemiparesia o monoparesia). Las del lóbulo parietal pueden ocasionar alteraciones en la sensibilidad, heminegligencia o desorientación espacial; cuando se afecta el lóbulo no dominante, la anosognosia puede ser una característica prominente. Existe alteración en el lenguaje receptivo, la discriminación auditiva y la memoria en las lesiones del lóbulo temporal dominante; por el contrario, lesiones del lóbulo no dominante pueden causar crisis epilépticas en forma de alucinaciones visuales, olfatorias o gustativas. A su vez, los tumores temporales profundos pueden producir pérdida del campo visual contralateral. Aquellos tumores que involucran las radiaciones ópticas en cualquier parte del lóbulo temporal, parietal u occipital pueden causar defectos del campo visual. Por su parte, los tumores infratentoriales, como aquellos localizados en el tronco encefálico, pueden causar una combinación de parálisis de nervios craneales, disfunción cerebelosa y signos de tractos largos.

Las convulsiones focales también se encuentran entre los síntomas más frecuentes, afectando del 50-80 % en aquellos con tumores cerebrales primarios y del 10-20 % con tumores metastásicos (15). Entre los primeros, los tumores de bajo grado tienen más probabilidades de causarlas que los de alto grado. Las crisis dependen de la ubicación del tumor. Así, los tumores

del lóbulo frontal pueden causar movimientos tónico-clónicos focales que involucran una extremidad, mientras que las convulsiones originadas en el lóbulo occipital pueden causar alteraciones visuales. En este contexto, las convulsiones suelen ser repetitivas y estereotipadas en un paciente determinado. El evento ictal puede estar precedido por un aura y la fase postictal puede expresarse como un período de fatiga y somnolencia; asimismo, puede presentarse una paresia posictal (parálisis de Todd) (4). Es preciso señalar que las convulsiones de inicio focal en cualquier localización pueden generalizarse de forma secundaria, provocando pérdida de consciencia. Si su propagación es rápida o si su fase inicial no presenta testigos, su presentación puede aparecer como una tónico-clónica generalizada (16). Las convulsiones focales sutiles pueden durar meses antes de que una convulsión generalizada lleve a la atención médica, particularmente en el caso de tumores primarios de bajo grado. Además, tanto los tumores cerebrales primarios como secundarios pueden causar estatus epiléptico.

Tabla 2. Presentación neurológica de los tumores cerebrales (4,7,15,16).

SÍNTOMAS GENERALIZADOS	SÍNTOMAS FOCALES
Cefalea	Crisis convulsivas
Crisis convulsivas	Hemiparesia/debilidad
Náuseas/vómitos	Pérdida sensorial
Disminución del nivel de consciencia	Afasia
Disfunción neurocognitiva	Disfunción visoespacial

De igual forma, una intensificación súbita de los síntomas puede precipitar la visita inicial del paciente al médico (28); sin embargo, una anamnesis completa suele mostrar síntomas previos al deterioro agudo y que habían empeorado gradualmente.

Por último, la distinción entre una convulsión y un síncope (causado por un aumento repentino de la PIC) es vital, puesto que el manejo es diferente en cada condición. Los pacientes con convulsiones tienen un alto riesgo de recurrencia por lo que se debe administrar antiepilépticos. En cambio, los pacientes con aumento de la PIC requieren corticoides urgentes, intervención neuroquirúrgica o ambas.

Tras este amplio marco, es necesario destacar que los gliomas de alto grado y las metástasis en general progresan rápidamente (durante días o semanas), mientras que los de bajo grado y otros tumores indolentes lo hacen lentamente (durante meses o años), lo que hace de estas entidades un reto diagnóstico actual (26).

Por lo tanto, al sintetizar lo mencionado, una cefalea crónica y persistente con náuseas, vómitos, convulsiones, cambios en el patrón de la cefalea o déficits neurológicos debe indicar una evaluación de un tumor cerebral (tabla 3).

Tabla 3. Síntomas de bandera roja de la cefalea que justifican imágenes cerebrales emergentes (7,8).

Cefalea de comienzo súbito o cambio en el patrón de cefalea con respecto a episodios previos.
Cefalea asociada con fiebre u otros síntomas sistémicos.
Cefalea nueva en un adulto, especialmente en los mayores de 50 años.
Cefalea que ocurre con el esfuerzo, comienza en la noche (o despierta al paciente) o temprano en la mañana.
Cefalea con signos meníngeos o con nuevos signos o déficits neurológicos.
Precipitación de la cefalea con la maniobra de Valsalva.
Cefalea de naturaleza progresiva y de intensidad creciente.
Cefalea severa o persistente en personas mayores o niños, particularmente aquellos con características preocupantes.
Cefalea de nueva aparición en pacientes con enfermedad neoplásica, SIDA.

2.5 DIAGNÓSTICO

Ante un paciente con sospecha de un tumor del SNC, se debe realizar una completa anamnesis y examen físico que incluyan fundoscopia y examen neurológico que comprenda evaluación del estado mental, nervios craneales y función motora, sensorial y cerebelosa (8). La valoración de los campos visuales, retina y discos ópticos debe realizarse en pacientes con sospecha de aumento de la PIC y en aquellos con tumores que ocupen la vía óptica. La evaluación mediante exámenes complementarios incluye RMN cerebral multimodal y pruebas de detección de cáncer sistémico ante la sospecha de metástasis cerebrales (7). No obstante, el diagnóstico preciso se lo obtiene mediante el estudio histopatológico y molecular del tumor.

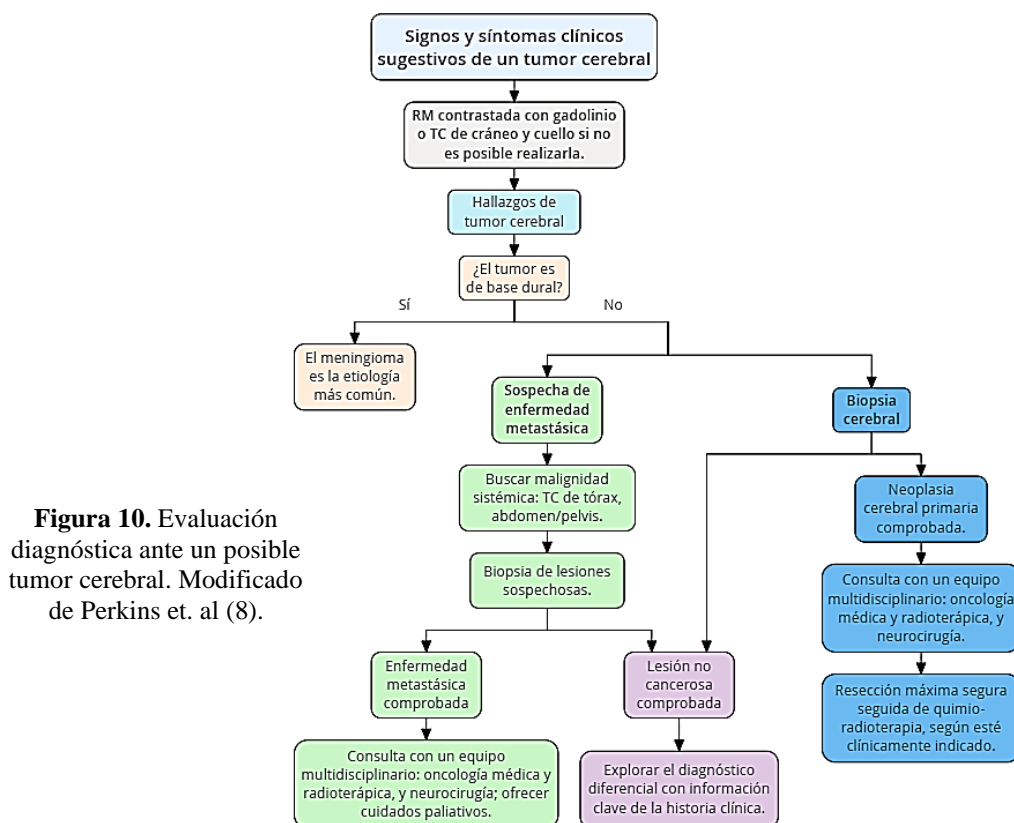


Figura 10. Evaluación diagnóstica ante un posible tumor cerebral. Modificado de Perkins et. al (8).

2.5.1 Estudios de imagen

La RM cerebral contrastada con gadolinio es la prueba de elección y a menudo, la única necesaria para la evaluación de los tumores cerebrales, debido a su gran resolución y realce (4,8). Las secuencias estándar que deben incluirse para caracterizar completamente estas lesiones incluyen T1/T2, FLAIR, RM con perfusión, imágenes ponderadas por difusión y en T1 post contraste (7).

Según Alegría et. al (4), la TC también puede tener su utilidad, no obstante, tiene una resolución de tejidos blandos mucho más baja por lo que se utiliza principalmente en situaciones de emergencia, para obtener un panorama más detallado de las estructuras óseas y en pacientes con contraindicación para la RM.

Por su parte, cuando se detecta un probable tumor cerebral en una TC de cabeza o una RM cerebral simple es necesario realizar una RM cerebral con contraste para caracterizar de mejor manera la lesión y descartar etiologías no neoplásicas. Además, la RM tiene la ventaja sobre la TC en que se visualizan mejor las meninges, el espacio subaracnoideo, la fosa posterior y la distribución vascular de la neoplasia (4).

2.5.1.1 Técnicas avanzadas

Acorde con varios autores (4,28,37), la RM de perfusión permite visualizar el flujo sanguíneo de los tumores del SNC y su neovascularización asociada, hallándose una perfusión alta en las lesiones de alto grado de malignidad (figura 11). Además, esta técnica es útil en la clasificación preoperatoria del tumor y ayudar en la planificación del tratamiento. A su vez, resulta útil en tumores recién diagnosticados o recurrentes, ya que se observa perfusión incrementada por la presencia de hipervascularidad.

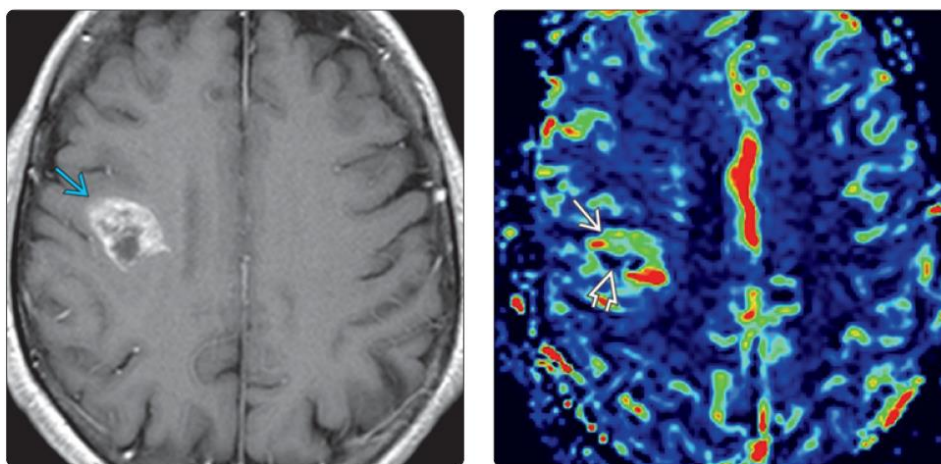


Figura 11. Estudio de perfusión de un GB. A) T1+C axial. Masa que realza en la periferia con leve efecto de masa asociado. B) RM de perfusión axial. rCBV aumentado en las partes sólidas del tumor y disminuido en el centro necrótico (38).

Por su parte, las imágenes ponderadas por difusión evalúan la facilidad con la que las moléculas de agua se mueven dentro de un tejido, y de esta manera, determinan la densidad celular de las lesiones presentes, por lo que, cuando existe un incremento en el tamaño o el número de células, se restringe la difusión y se observa una imagen con incremento en la señal de captación (4). Según Chander et. al (39), los tumores hiper celulares con células densamente agrupadas y con proporción núcleo/citoplasma altas (ej., linfomas, meduloblastomas), muestran una difusión restringida (figura 12). Además, esta técnica permite la evaluación del edema peritumoral, las regiones de isquemia, la integridad de los tractos de sustancia blanca y la lesión posoperatoria.

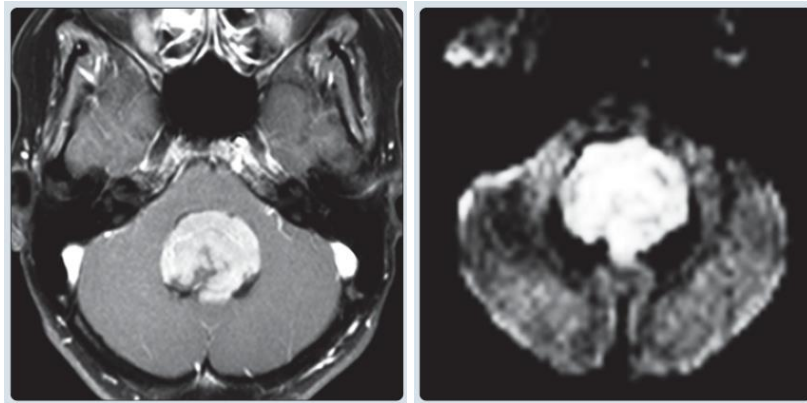


Figura 12. Meduloblastoma desmoplásico. A) T1+C axial. Se muestra fuerte realce levemente heterogéneo en la masa. B) DWI. Difusión fuertemente restringida (38).

La espectroscopia de RM permite la evaluación no invasiva de la composición química de los tejidos, pudiendo mejorar la diferenciación de los tumores primarios infiltrantes de otras lesiones no neoplásicas (ej., desmielinización, absceso, ACV) mediante el análisis de un área seleccionada. Asimismo, sus hallazgos se correlacionan con el tipo y grado del tumor, aunque no son lo suficientemente sensibles o específicos para reemplazar al diagnóstico histopatológico (4). No obstante, esta técnica no está indicada rutinariamente en la evaluación de tumores cerebrales. Tras este marco, los espectros que sugieren un glioma incluyen disminución de NAA y aumento de colina (figura 13). De la mano, puede observarse un pico de lactato y lípidos en el centro necrótico de gliomas de alto grado o en asociación con infartos y abscesos (28). Además de dichos metabolitos, se ha demostrado que el 2-HG que se acumula en los gliomas que portan mutaciones IDH1/2, puede detectarse igualmente mediante esta técnica, siendo muy específico para dichos tumores, con una sensibilidad variable (40,41). Sin embargo, se necesitan mayores estudios para estandarizar su valor diagnóstico, su correlación con el grado tumoral y pronóstico antes de su uso clínico generalizado.

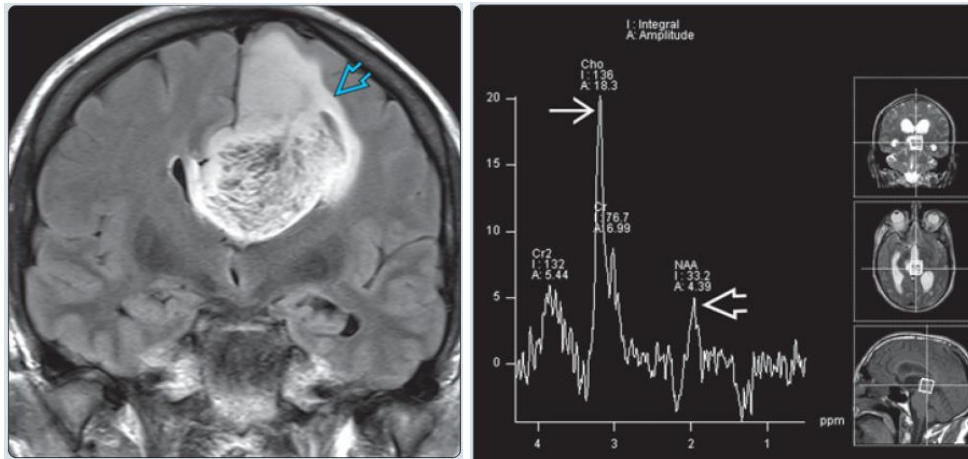


Figura 13. Hallazgos de RM en un hombre de 47 años con un astrocitoma anaplásico tectal. A) FLAIR coronal. Masa hiperintensa heterogénea centrada en la materia blanca del lóbulo frontal. B) MRS. Espectro de tumor maligno con un pico alto de colina y bajo de NAA (38).

Según Alegría et. al (4) y DeAngelis (28), la RM funcional es una herramienta complementaria vital dentro de la planificación preoperatoria de aquellos pacientes cuyo tumor se encuentra cerca de áreas elocuentes del cerebro, ya que permite medir la diferencia del flujo sanguíneo en regiones específicas de la corteza cerebral cuando estas se activan. Por lo tanto, la obtención de imágenes después del accionar del habla, función sensorial y motora mediante estímulos apropiados puede permitir la separación del tumor respecto al tejido funcional y el edema circundante para una resección segura. De igual manera, las imágenes por tractografía o tensor de difusión también se usan en este contexto preoperatorio para distinguir adecuadamente la relación espacial entre el límite del tumor y la sustancia blanca a través de la visualización de las fibras, a fin de que se evite comprometer el tejido funcional y tractos nerviosos (4) (figura 14).

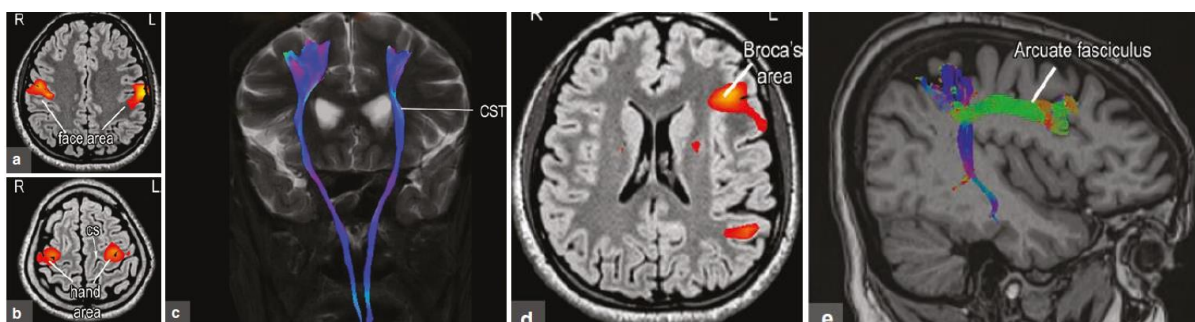


Figura 14. Neuroimagen avanzada. Neuroanatomía funcional (a,b,d) y tractografía (c,e) (42).

Por último, la PET es una de las técnicas más novedosas en el estudio de estas neoplasias, utilizándose para la detección de tumores malignos que suelen ser hipermetabólicos (al captar una mayor cantidad de glucosa); mientras que los de bajo grado son hipometabólicos. Según DeAngelis (28), esto puede ayudar a detectar las regiones con comportamiento biológico más agresivo, y permite localizar áreas funcionales antes de la cirugía o radiación. Las nuevas tecnologías que utilizan ¹¹C-metionina pueden distinguir los gliomas de alto grado con mucha más eficiencia que la PET con fluorodeoxiglucosa.

2.5.2 Otros estudios

La punción lumbar y análisis de LCR generalmente no proporciona información diagnóstica útil para la mayoría de los tumores cerebrales primarios, a menos que haya diseminación leptomeningea presente. Sin embargo, esto puede evolucionar, inclusive para los tumores parenquimatosos, con el desarrollo de técnicas más sensibles, como el ADN libre de células y la secuenciación metagenómica de próxima generación en el LCR (43,44). Por ello, la función principal de este estudio es explorar etiologías infecciosas o inflamatorias en pacientes con hallazgos de neuroimagen atípicos o inusuales. Si se considera que el linfoma es una posibilidad sobre los hallazgos radiológicos, se debe enviar el LCR para su estudio respectivo, idealmente antes de que al paciente se le administren corticoides, a fin de maximizar el rendimiento diagnóstico.

2.5.3 Neuropatología

Como se ha comentado previamente, el examen histopatológico y molecular es el componente más importante dentro de la evaluación diagnóstica de los tumores cerebrales (5,45). Una muestra de tejido adecuada se puede obtener por medio de una biopsia estereotáctica o cirugía abierta, aunque la precisión diagnóstica de pequeñas muestras puede ser menor que las procedentes de una resección completa o parcial. En este contexto, se puede realizar de manera rápida un frotis o sección congelada durante la cirugía para una interpretación preliminar del subtipo histológico.

Sin embargo, para el diagnóstico definitivo se requiere el estudio de las secciones de tejido teñidas con H&E y una variedad de tinciones inmunohistoquímicas. De manera general, a medida que aumenta el grado histológico de los tumores, se observan características adicionales de malignidad (tabla 4). Según Chougule (26), los principales marcadores moleculares en los gliomas que tienen importancia diagnóstica son IDH 1/2, delección 1p/19q, MGMT, TERT, ATRX, TP53, EGFR, PDGF, PDGFR y H3 K27M.

Tabla 4. Criterios principales para la clasificación histológica de los tumores del SNC (5,14,45).

CRITERIOS	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
	Tumores delimitados de bajo grado.	Tumores de bajo grado, pero infiltrantes y generalmente recurrentes.	Tumores malignos. Pueden recibir radio y/o quimioterapia	Tumores malignos, necróticos asociados a evolución y desenlace fatal.
Celularidad	+	++	+++	+++
Atipia citológica (pleomorfismo)	-	+	++	+++
Actividad mitótica	-	+	++	+++
Proliferación microvascular	-	-	-	++
Necrosis tumoral	-	-	-	+

2.5.4 Rasgos diagnósticos de astrocitomas de bajo grado

De acuerdo con Margeta et. al (14), los astrocitomas difusos (OMS-grado II) corresponden a tumores infiltrativos grisáceos mal definidos que expanden el parénquima y con márgenes indistintos en la sustancia gris-blanca. Su tamaño puede abarcar desde pocos centímetros hasta sustituir casi todo el encéfalo y su superficie de corte puede ser firme o blanda-gelatinosa, pudiendo reconocerse degeneración quística. El tumor puede estar bien delimitado, aunque, frecuentemente, es difuso, con infiltración más allá de los bordes percibidos (figura 16). Se localiza naturalmente en la región supratentorial que afecta el hemisferio cerebral con predilección por los lóbulos frontal y temporal, sin embargo, puede estar presente en todo el SNC (26) (figura 15).

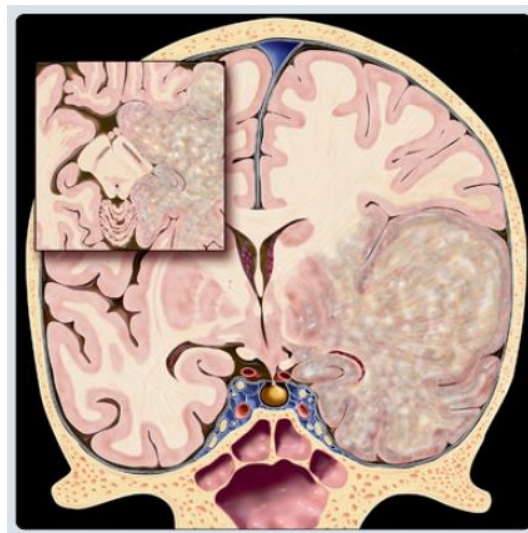


Figura 15. Esquema de un astrocitoma de bajo grado que expande el lóbulo temporal izquierdo. Estos tumores suelen afectar a los adultos jóvenes (38).

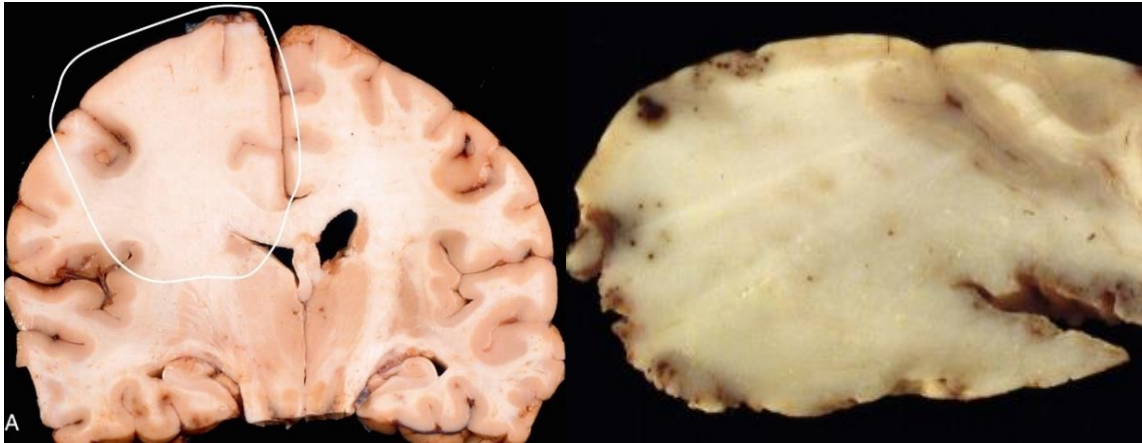


Figura 16. Hallazgos macroscópicos del astrocitoma difuso. A) Sección coronal. La sustancia blanca frontal izquierda está expandida y la unión corticomedular no se diferencia debido a un tumor infiltrante (círculo) (14) B) Lesión mal definida con pérdida de la demarcación de sustancia gris-blanca (46).

A nivel microscópico se caracterizan, según varios autores (14,26,45–47), por poseer una leve hiper celularidad astrocitaria bien diferenciada y distribuida irregularmente en una matriz microquística laxa, con formas fusiformes a estrelladas y citoplasma escaso a moderado. Sus núcleos son típicamente agrandados, irregulares, hipercromáticos, con ligera atipia (lo que lo distingue de los astrocitos reactivos) e inmersos en un medio fibrilar que a menudo es inmunorreactivo para GFAP (figuras 17-19). Además, las figuras mitóticas están ausentes o son inusuales y no hay proliferación vascular ni necrosis. Aunque anteriormente los tumores con estos rasgos eran descritos como un subtipo denominado astrocitoma fibrilar, esta morfología ahora se considera clásica o habitual del astrocitoma difuso, mas no una variante histológica (45). De igual forma, la formación extensa de microquistes y la degeneración mucoide pueden ser otras particularidades valiosas (variante antes llamada astrocitoma protoplásmico).

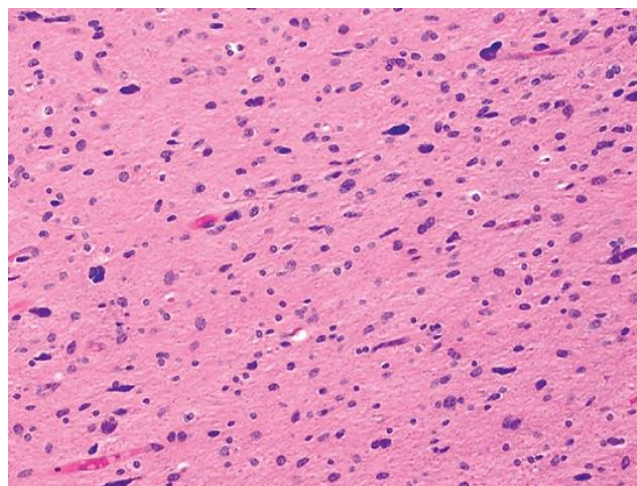


Figura 17. Astrocitoma difuso. Las células tumorales infiltrantes muestran un pleomorfismo nuclear leve y bordes celulares pobremente definidos (46).

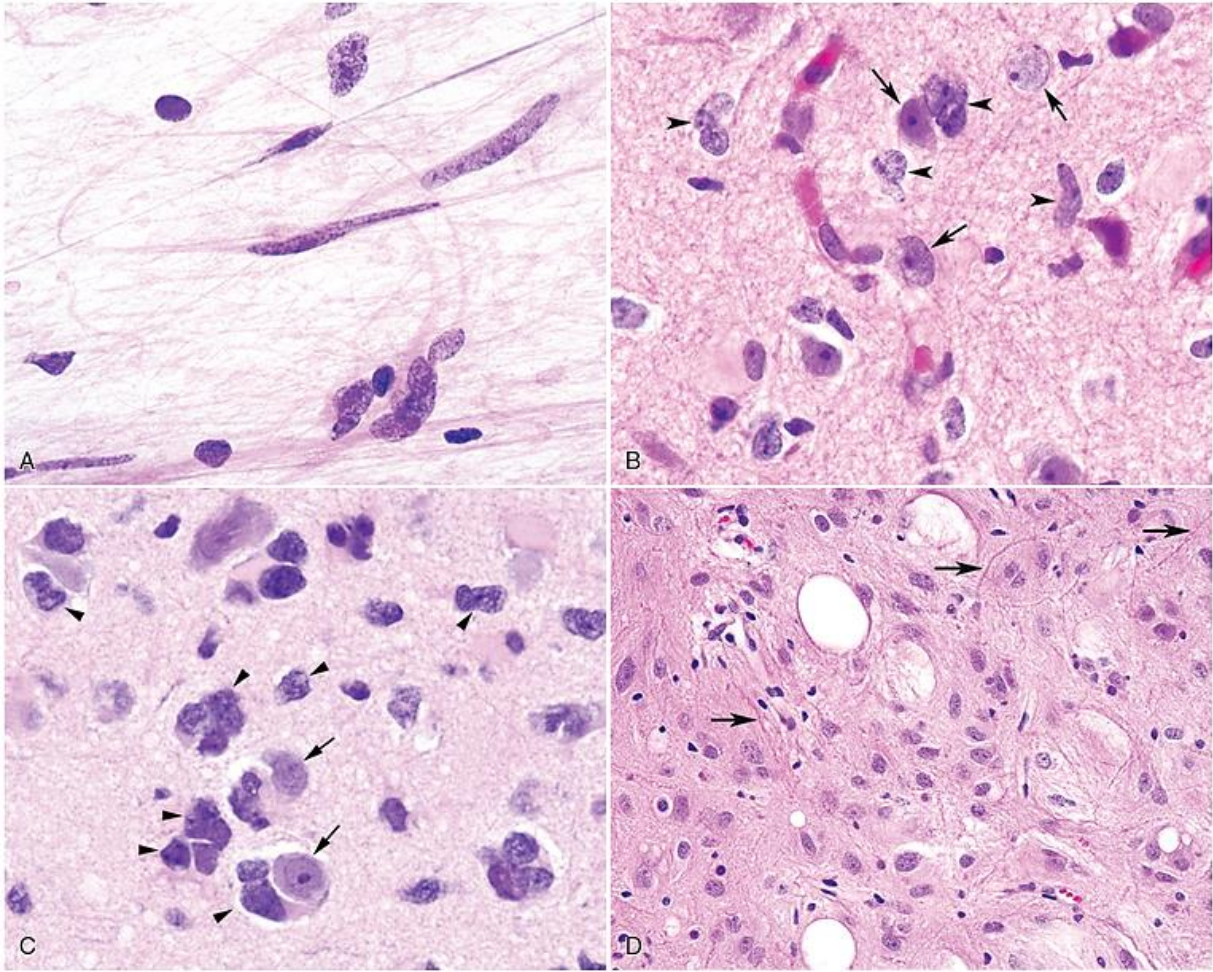


Figura 18. Hallazgos microscópicos del astrocitoma difuso, OMS-grado II. A) Frotis intraoperatorio. Células con núcleos hiper cromáticos alargados e irregulares, algunos muestran largas prolongaciones citoplasmáticas. B,C) En el borde infiltrante, se observan núcleos desnudos (puntas de flecha) individuales dispersos o agrupados levemente agrandados, alargados, irregulares e hiper cromáticos junto con células nativas no neoplásicas, como neuronas corticales (flechas). D) Incluso en regiones predominantes de células tumorales, son evidentes los axones lineales atrapados (flechas). También se observan cambios microquísticos (47).

De la mano, las mutaciones combinadas de IDH1/2 (más frecuentemente heterocigotas de IDH1), ATRX, TP53 y la pérdida del cromosoma 22p son la distinción molecular de los astrocitomas de bajo grado (26) (figura 19). El índice proliferativo (Ki-67) suele ser < 4 % (figura 19-K). Como se comentó, a pesar de su apariencia benigna, los astrocitomas difusos tienen una tendencia intrínseca a recidivar, diseminarse extensamente y sufrir una progresión anaplásica a un mayor grado en un tiempo variable.

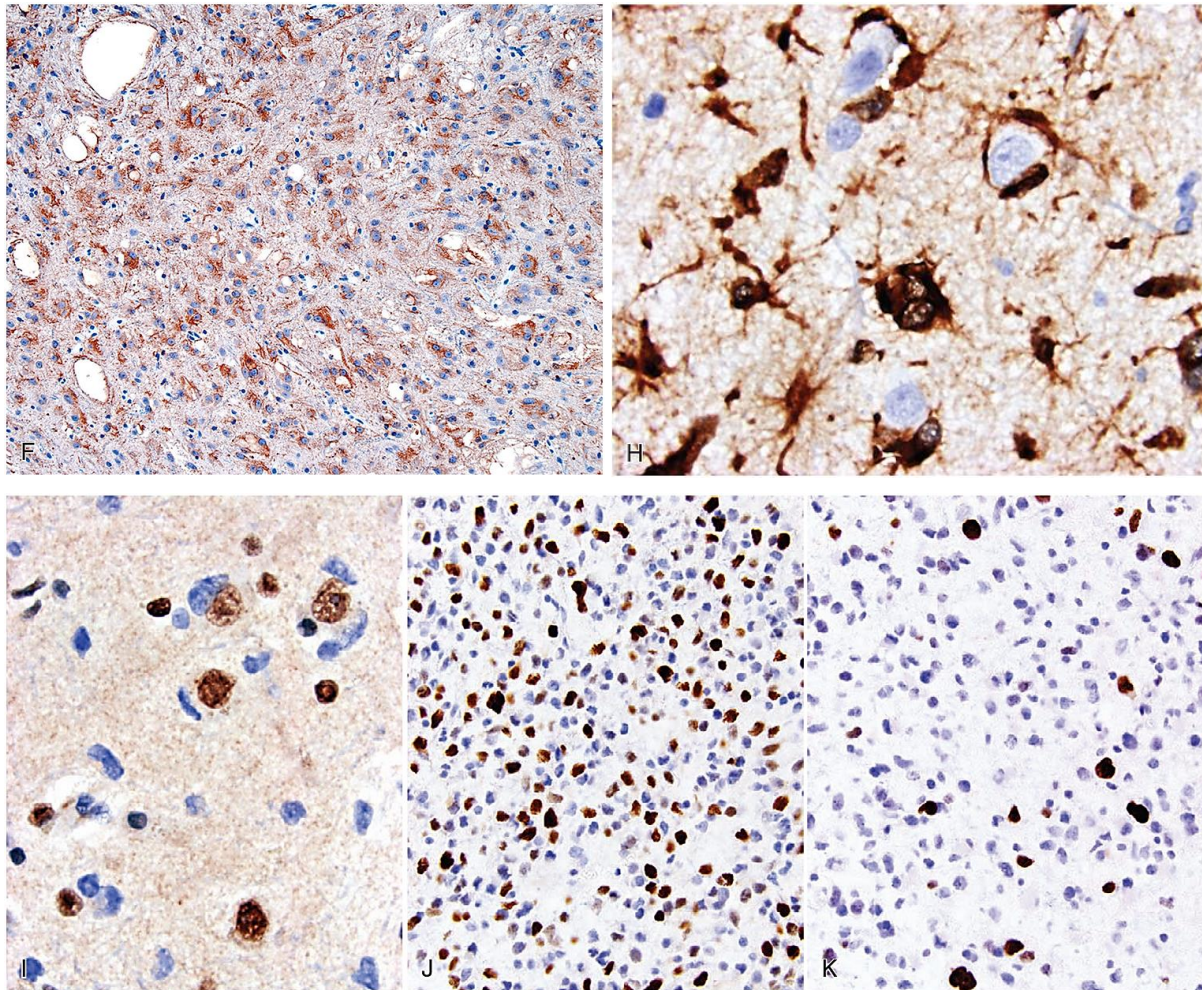


Figura 19. Hallazgos inmunohistoquímicos del astrocitoma difuso IDH-mutado, OMS-grado II. F) Una fuerte inmunorreactividad citoplasmática para GFAP es característica. H) La tinción para IDH R132H es positiva en el citoplasma de las células neoplásicas y es muy específica para estas. I) La expresión de ATRX se pierde en la mayoría de los astrocitomas IDH-mutados. J) La inmunohistoquímica para p53 suele ser fuerte en > 10 % de los núcleos tumorales en la mayoría de los astrocitomas IDH-mutados. K) El índice de proliferación (Ki-67) suele ser bajo. La tinción de núcleos atípicos agrandados brinda un apoyo adicional para los astrocitomas, en lugar de un proceso reactivo (47).

Se resalta, además, como lo hace Cano et. al (45) , una variante importante del astrocitoma difuso IDH-mutado denominada astrocitoma gemistocítico IDH-mutado, el cual contiene más del 20 % de astrocitos neoplásicos gemistocíticos. Estos corresponden a astrocitos con una gran cantidad de citoplasma eosinofílico vítreo (balonizadas) debido a la acumulación de filamentos de GFAP y con un núcleo excéntrico, que se intercalan con pequeñas células tumorales en un fondo fibrilar grueso (figura 20). Asimismo, se observa en general una alta proporción de mutaciones de TP53.

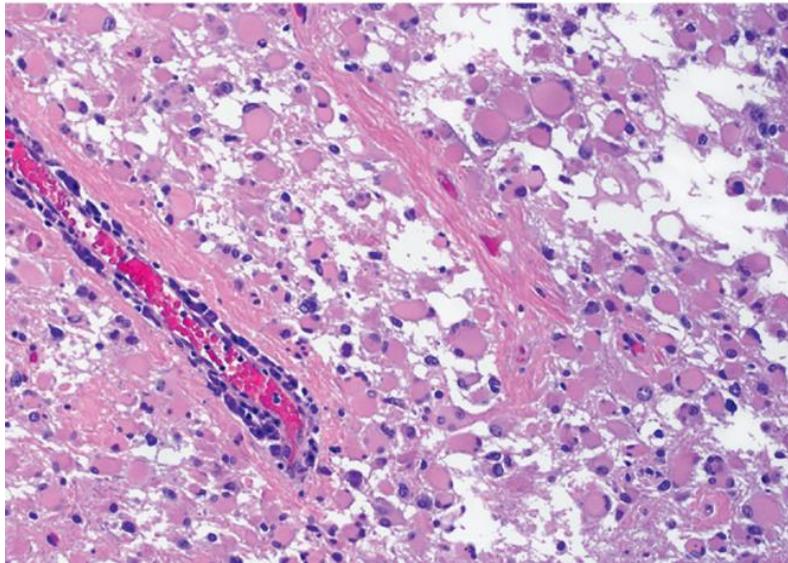


Figura 20. Astrocitoma gemistocítico. Las células tumorales tienen un citoplasma eosinofílico homogéneo y redondeado. Además, se observa un infiltrado linfoide perivascular (46).

En cuanto a los patrones radiológicos, diferentes autores (4,26,28,38,48) destacan que el astrocitoma difuso se presenta como una masa de sustancia blanca sin realce circunscrita o difusamente infiltrante que produce poco efecto de masa. La RM revela lesiones hipointensas en las secuencias T1 e hiperintensas en T2/FLAIR que pueden expandirse hacia la sustancia blanca y la corteza adyacente y que no realzan con la administración del contraste (el mismo que sugiere progresión a tumores de mayor grado) (figuras 21-26). El edema vasogénico suele estar ausente. Las imágenes ponderadas por difusión generalmente no muestran una difusión restringida (figura 23-C), y la espectroscopia de RM muestra un patrón de aumento de colina y disminución de NAA.

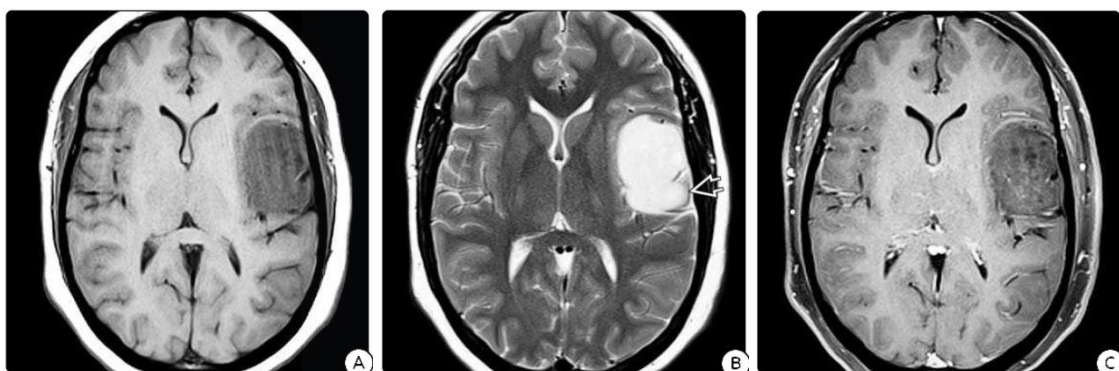


Figura 21. Hallazgos de RM de un hombre de 28 años. Astrocitoma IDH-mutado, OMS-grado II. A) T1 axial. Masa hipointensa en el lóbulo temporal izquierdo que comprime la cápsula externa y ganglios basales. B) T2 axial. Masa hiperintensa con fina capa de corteza que la recubre. C) T1+C axial. La masa no muestra realce (48).

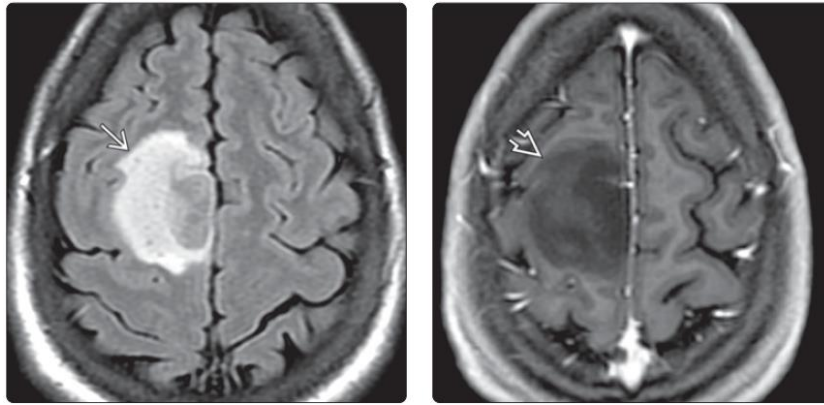


Figura 22. Hallazgos de RM de una mujer de 28 años, propios de un astrocitoma OMS-grado II. A) FLAIR axial. Masa hiperintensa del lóbulo frontal posterior de sustancia blanca con extensión a la corteza suprayacente. B) T1+C axial. La masa no muestra realce (38).

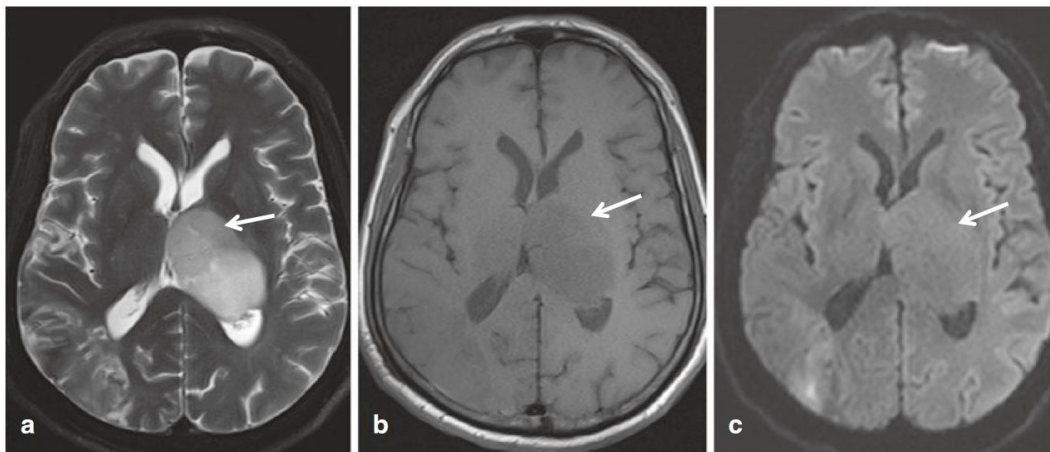


Figura 23. Hallazgos de RM en un hombre de 29 años que se presentó con cefalea y convulsiones que evidenciaron un astrocitoma difuso del tálamo. A) T2 axial. Masa hiperintensa focal lobulada que afecta el tálamo izquierdo. B) T1 axial. Masa hipointensa que causa una compresión significativa de los ventrículos lateral izquierdo y tercero. C) DWI axial. La masa no muestra restricción a la difusión (26).

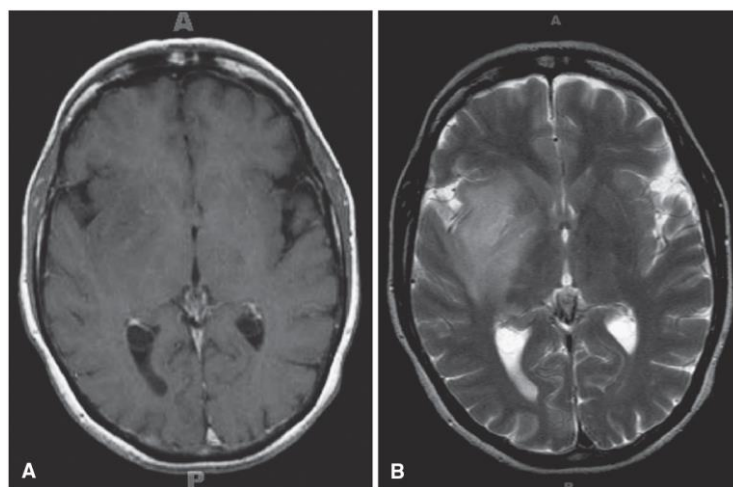


Figura 24. Astrocitoma difuso OMS-grado II. A) T1+C axial. Área sutil hipointensa en los ganglios basales frontoparietales derechos, sustancia blanca y regiones corticales. B) T2 axial. Mejor visualización de la región ante la mayor intensidad de señal. Destacan los márgenes mal definidos (47).

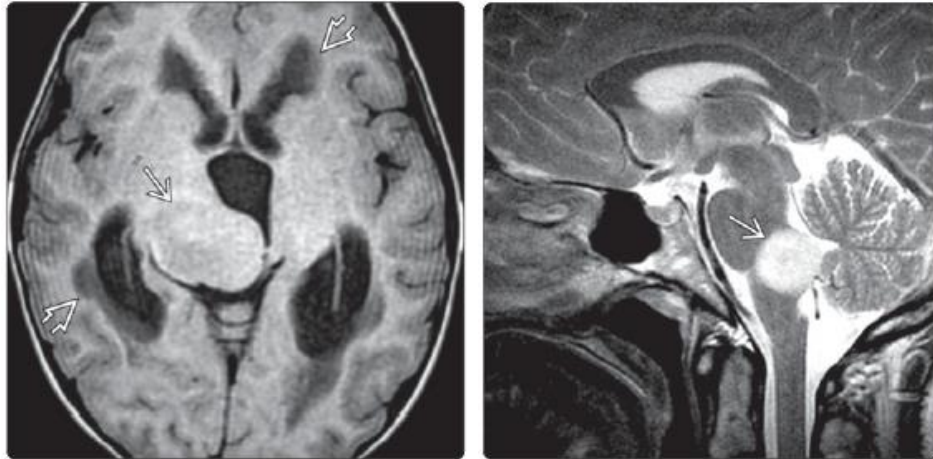


Figura 25. Astrocitoma de bajo grado del tronco encefálico. A) T1 axial. Gran masa talámica isointensa con hidrocefalia grave asociada con edema intersticial. B) T2 sagital. Masa medular exofítica dorsal que se proyecta hacia el cuarto ventrículo. La mayoría de los gliomas de tronco encefálico son astrocitomas difusos OMS-grado II (38).

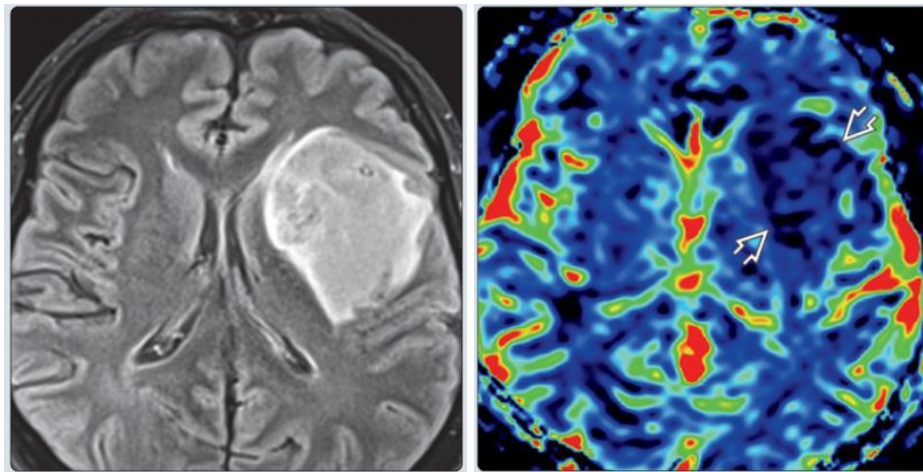


Figura 26. Astrocitoma difuso OMS-grado II. A) FLAIR axial. Masa hiperintensa relativamente homogénea con un efecto de masa local leve. B) RM de perfusión axial. rCBV disminuido en la masa frontotemporal, lo que sugiere un tumor de bajo grado (38).

2.5.5 Rasgos diagnósticos de astrocitomas de alto grado

El astrocitoma anaplásico (OMS-grado III) es una masa tumoral firme y distinguible que se infiltra en el parénquima cerebral circundante sin causar una destrucción franca (26,45). Las circunvoluciones adyacentes se encuentran agrandadas y el tumor a menudo se extiende hacia los ganglios basales (figuras 27, 28). Su consistencia varía de gomosa a carnosa, altamente celular con márgenes mal definidos (48). Su presentación clínica es similar a la de los gliomas infiltrantes de bajo grado, aunque los síndromes neurológicos tienden a evolucionar más rápido.

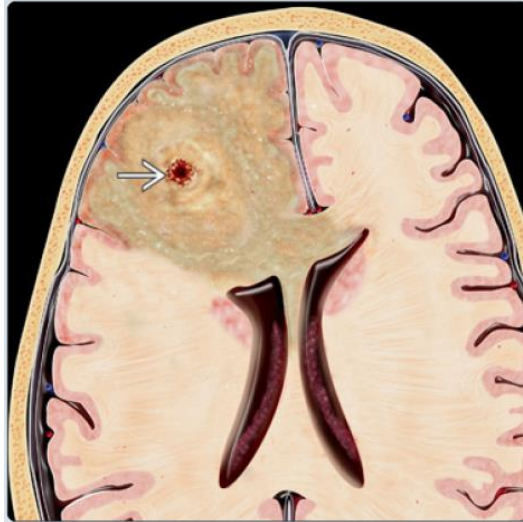


Figura 27. Esquema de un astrocitoma anaplásico, como una masa de sustancia blanca infiltrante con extensión a lo largo del cuerpo calloso, hemorragia focal y efecto de masa local (38).

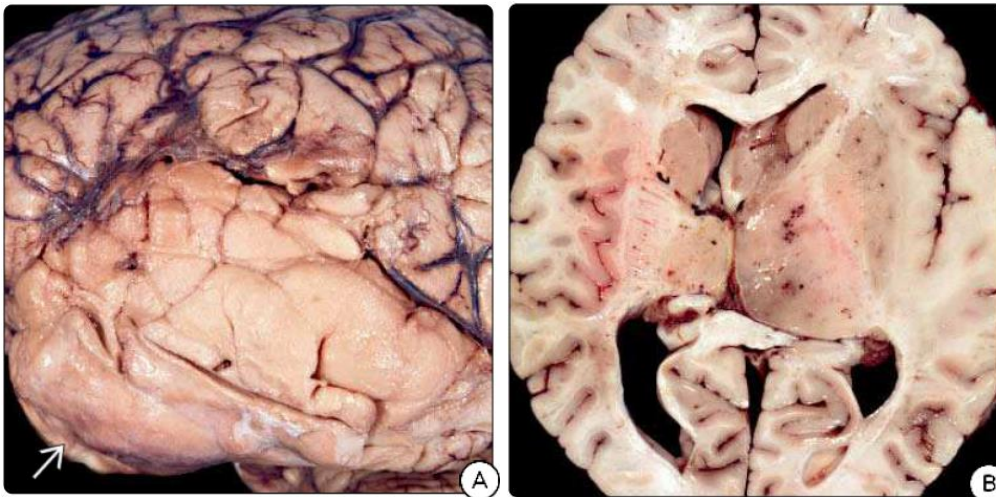


Figura 28. Hallazgos macroscópicos del astrocitoma anaplásico. A) Autopsia de astrocitoma anaplásico que muestra expansión masiva de todo el lóbulo temporal. B) Sección axial. Masa pobremente delimitada que infiltra tanto la sustancia gris como la blanca (48).

Microscópicamente destaca por su mayor celularidad compuesta por astrocitos escasamente diferenciados que consisten en una mezcla de células fibrilares y gemistocíticas con pleomorfismo y atipia nuclear significativas, relación núcleo-citoplasma alta y actividad mitótica elevada (14,26,47) (figura 29). Al igual que el GB, las células tumorales pueden observarse infiltrando el tejido cerebral normal circundante y los marcadores gliales como GFAP suelen ser positivos. Este tumor resalta, asimismo, por la ausencia de proliferación microvascular y necrosis, que es un sello distintivo del GB (26,45,46). Cabe mencionar que estos tumores pueden desarrollarse como resultado de la progresión anaplásica de un

astrocitoma difuso preexistente o pueden surgir de novo, con una tendencia a la progresión maligna a GB con mutación IDH (45).

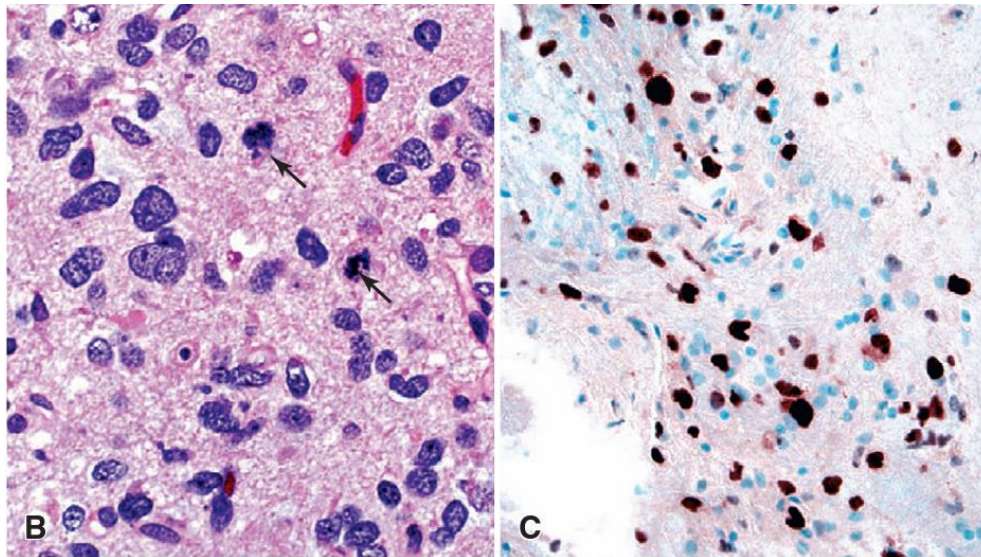


Figura 29. Hallazgos microscópicos del astrocitoma anaplásico, OMS-grado III. B) Los astrocitomas anaplásicos son citológica e inmunohistoquímicamente similares a los astrocitomas OMS-grado II, pero generalmente son más celulares y tienen figuras mitóticas (flechas). C) La inmunotinción Ki-67 muestra un mayor índice de marcaje, que suele ser $> 5\%$ (47).

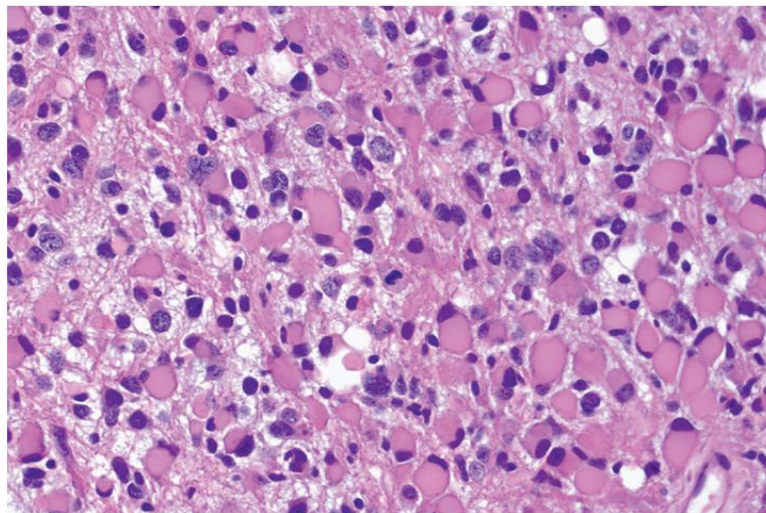


Figura 30. Astrocitoma anaplásico con características gemistocíticas (46).

El perfil genético muestra mutaciones IDH1 en el 80 % de estas neoplasias, así como mutaciones ATRX y TP53 (26,48). De igual manera, las alteraciones implicadas en la progresión tumoral de grado II a III son por la vía del retinoblastoma, con alteraciones en los genes CDKN2A/p16, CDK4, Rb 1 y la pérdida del cromosoma 19q (26). Según Cano et. al (45), el índice proliferativo es variable, pero suele oscilar entre el 5-10 % (figura 29-C).

En la RM, el astrocitoma anaplásico generalmente se observa como una masa de sustancia blanca mal definida que puede afectar y expandir la corteza suprayacente (26,28,38,48), mostrando en las secuencias T1 un aspecto mixto (isointenso a hipointenso) e hiperintenso de forma heterogénea en T2/FLAIR. El tumor generalmente no muestra realce con la infusión del contraste, no obstante, este puede ser heterogéneo con realce focal o en parches (figuras 31-33). El edema vasogénico es frecuente y aparece como una señal hiperintensa en la sustancia blanca en las imágenes ponderadas en T2/FLAIR. Las imágenes ponderadas por difusión y la espectroscopia de RM muestran patrones similares a los descritos previamente en el astrocitoma difuso (48).

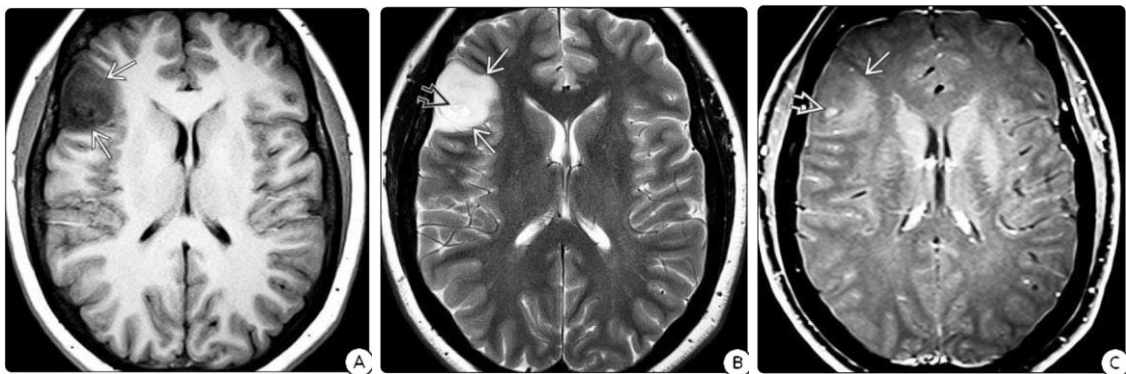


Figura 31. Hallazgos de RM en una mujer de 45 años con convulsiones. Astrocitoma anaplásico IDH-mutado, OMS-grado III. A) T1 axial. Masa hipointensa relativamente bien delimitada en la corteza del lóbulo frontal derecho. B) T2. Axial. La masa aparece hiperintensa y existe un pequeño foco central de señal heterogénea. C) T1+C axial. Realce en el centro de la masa (48).

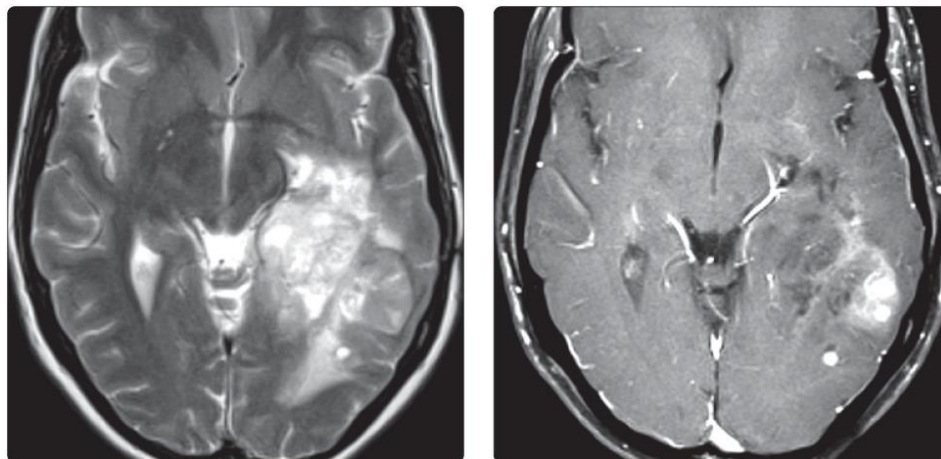


Figura 32. Hallazgos de RM en un paciente con un astrocitoma OMS-grado II previamente tratado, con deterioro clínico y que progresó a astrocitoma anaplásico, OMS grado-III. A) T2 axial. Masa hiperintensa de forma heterogénea en los lóbulos temporal posterior izquierdo y occipital. B) T1+C axial. Realce heterogéneo (hallazgo nuevo). El realce nuevo en un astrocitoma de menor grado casi siempre es una degeneración maligna (38).

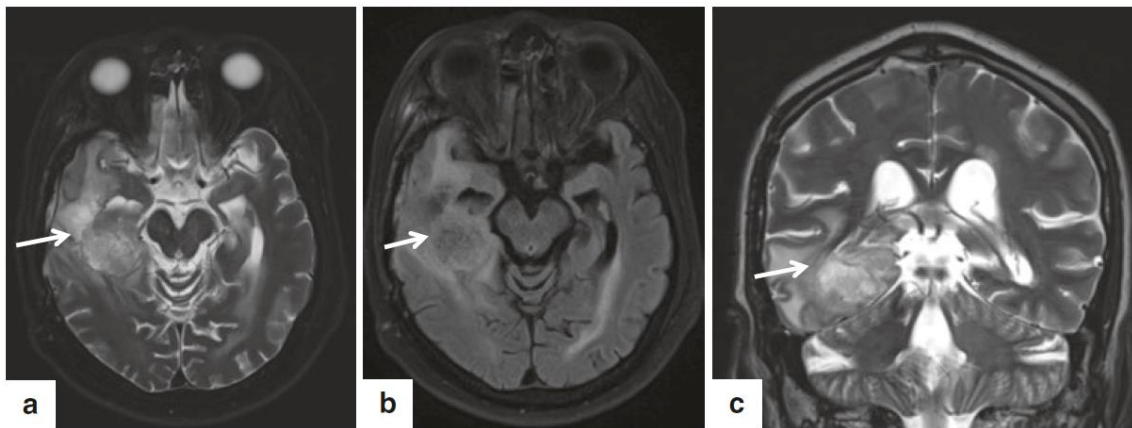


Figura 33. Hallazgos de RM en una mujer de 50 años que se presentó con confusión, dificultad para hablar y cambios de personalidad. A) T2 y B) FLAIR axial y C) T2 coronal que revelan una masa hiperintensa de forma heterogénea infiltrante mal definida (flecha) en el lóbulo temporal derecho con supresión parcial de la señal en FLAIR. Los hallazgos corresponden a un astrocitoma anaplásico (26).

Por su parte, diferentes autores (14,15,26,45,48) concuerdan en que el glioblastoma (OMS-grado IV) es desafortunadamente tanto el glioma más frecuente, como el tumor cerebral primario más agresivo en adultos, constituyendo un 15-20 % de todas las neoplasias intracraneales. Se distinguen por ser grandes tumores infiltrantes de aspecto heterogéneo con algunas zonas grises-blanquecinas firmes y otras amarillentas blandas debido a necrosis o rojas por hemorragias e hipervascularización; además, la presencia de tejido necrótico licuado puede dar lugar a la formación de pseudoquistes (14,45) (figuras 34, 35). Por lo regular, son tumores solitarios de los hemisferios cerebrales, aunque pueden desarrollarse en cualquier sitio del neuroeje, incluidos cerebelo y médula espinal; no obstante, la presentación multifocal se observa en alrededor del 2 % de los pacientes, confundiéndose a menudo con enfermedad metastásica (figura 47). Notablemente, en muchos casos se infiltran a través del cuerpo calloso o surgen directamente dentro de él, con extensión bilateral (tumor en mariposa) (figura 49). La masa tumoral necrótica se puede demarcar parcialmente a simple vista, sin embargo, las células infiltrantes se pueden identificar en el examen microscópico mucho más allá de los límites evidentes del tumor (26).

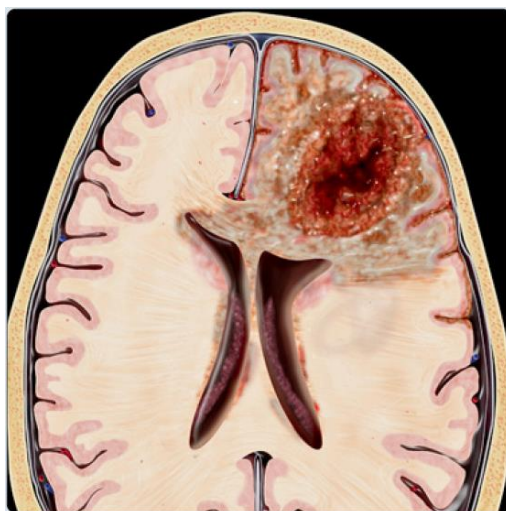


Figura 34. Esquema de un glioblastoma como una masa infiltrante necrótica central con extensión a través del cuerpo calloso; se observa una capa periférica de tumor que rodea el núcleo necrótico, típico de este tumor (38).

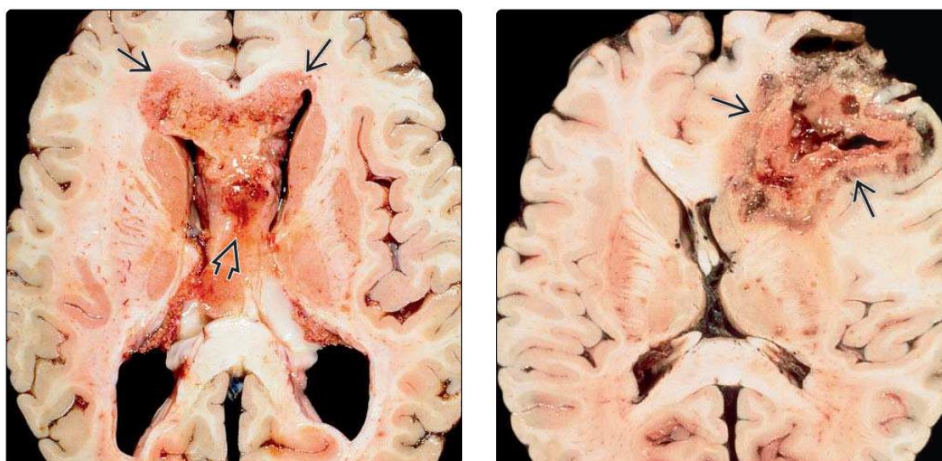
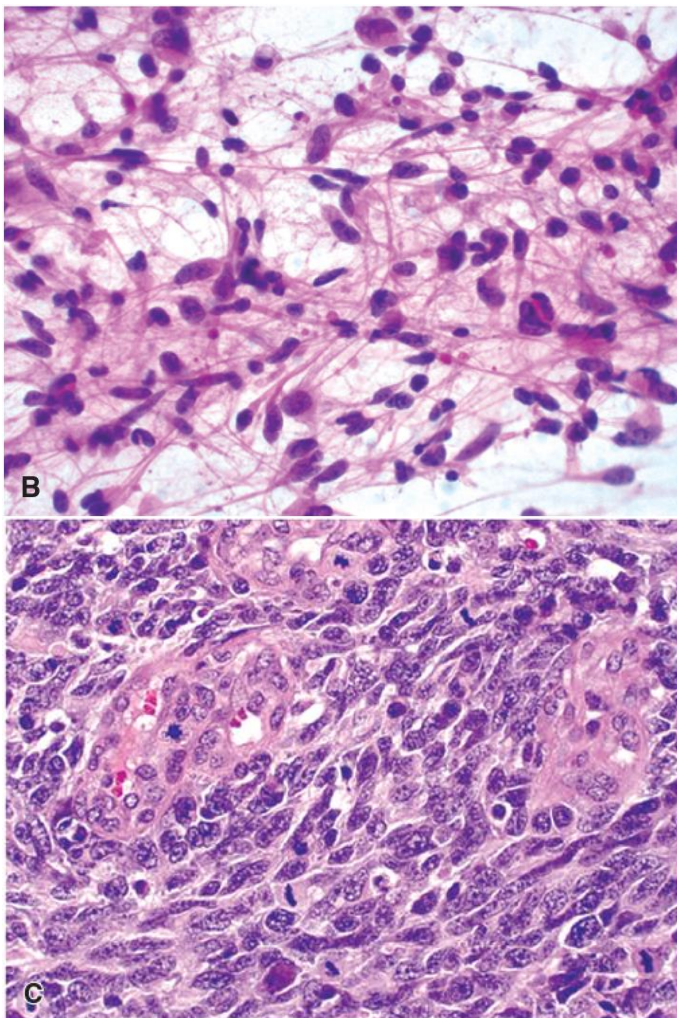


Figura 35. Hallazgos macroscópicos del glioblastoma. A) Glioblastoma multiforme en mariposa que cruza el cuerpo calloso de la rodilla, se extiende hacia el fórnix y lo agranda. B) Glioblastoma multiforme primario clásico con hemorragia, y con una corteza que rodea un núcleo necrótico (48).

Su apariencia histológica es semejante al del astrocitoma anaplásico, distinguiéndose por una marcada actividad mitótica, necrosis y/o proliferación microvascular (neoangiogénesis), además de atipia nuclear prominente y patrón de crecimiento difuso (14,26,48) (figura 36). Su morfología celular es muy variable, con una amplia gama de patrones que se extiende desde células pequeñas, compactas, redondas o alargadas hasta extrañas formas gigantes y multinucleadas; todas las cuales se encuentran con frecuencia dentro de un solo tumor (45–47) (figura 38). En esta neoplasia, la necrosis adopta generalmente un patrón serpiginoso con hiper celularidad tumoral en los bordes de las regiones necróticas (patrón denominado empalizada) (figura 37), que es una característica obligatoria para su diagnóstico y para diferenciarlos de otros tumores astrocíticos (14,26). La inmunotinción positiva para

GFAP es característica pero muy variable y puede estar ausente en algunos casos. A su vez, la proliferación microvascular produce mechones de células endoteliales que se apilan en capas y protruyen en la luz de los vasos sanguíneos pequeños (vasculatura glomeruloide) (figura 37); este cambio distintivo es contribuido por la producción de VEGF por parte de los astrocitos malignos en respuesta a la hipoxia (14,26); esta proliferación suele observarse en las proximidades de la necrosis. De igual manera se pueden observar vasos sanguíneos trombosados (figura 39) y cuerpos apoptóticos, y las figuras mitóticas atípicas se identifican fácilmente.



B) Muestra intraoperatoria de una porción viable de GB. Frotis celular con características citológicas de astrocitoma fibrilar. C) H&E. Marcada celularidad, actividad mitótica e hiperplasia microvascular típica caracterizada por pequeños vasos multicapa con endotelio hiperplásico (47).

Figura 36. Hallazgos microscópicos del glioblastoma, OMS-grado IV.

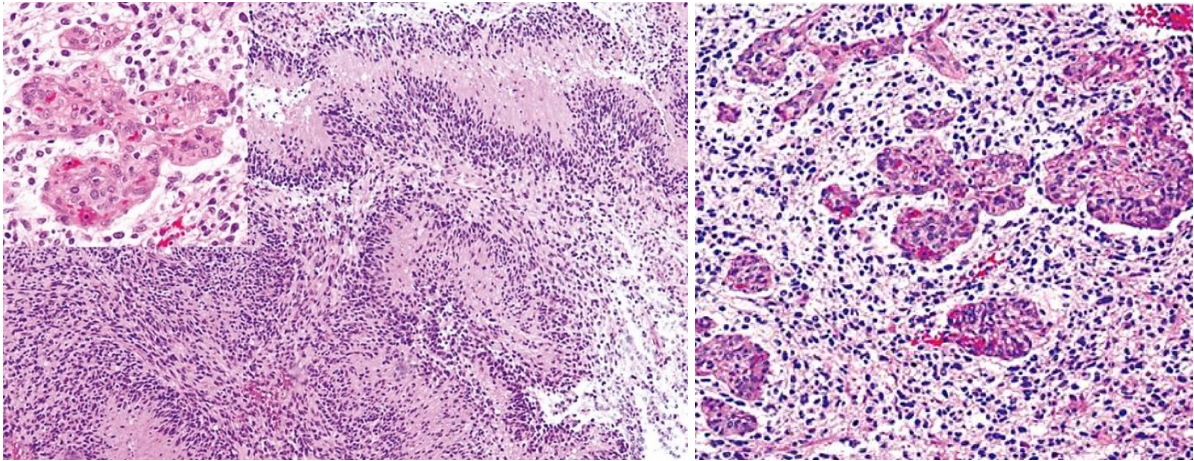
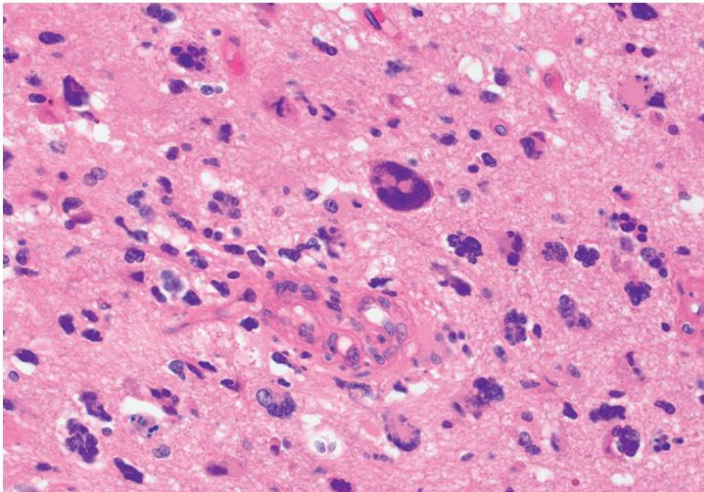


Figura 37. Patrones característicos del GB. A) Focos serpiginosos de necrosis en patrón de empalizada. El recuadro pequeño muestra la proliferación microvascular característica (14). B) Cuerpos glomeruloides. Mechones más extensos de hiperplasia microvascular con múltiples lúmenes. No obstante, la multicapa es la característica diagnóstica más importante (47).



Los pleomorfismos nucleares y celulares son comunes en el GB (46).

Figuras mitóticas y proliferación microvascular (46).

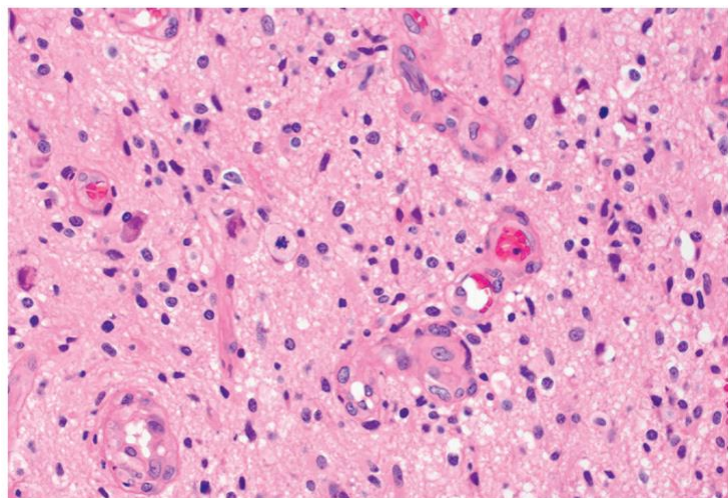


Figura 38. Hallazgos microscópicos del glioblastoma, OMS-grado IV.

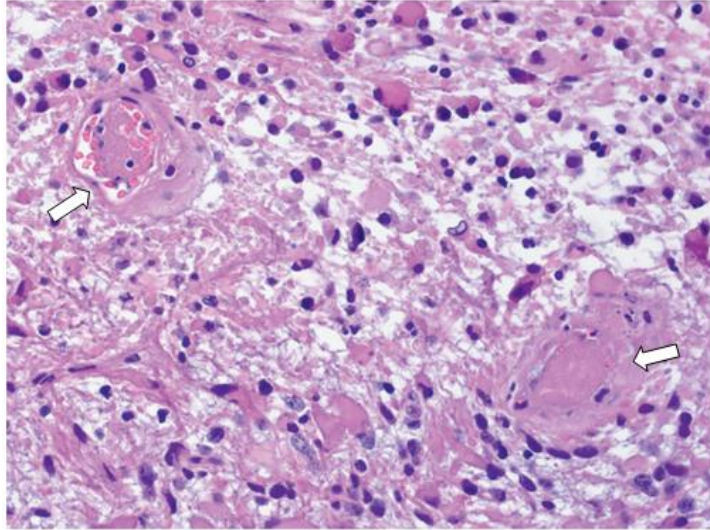
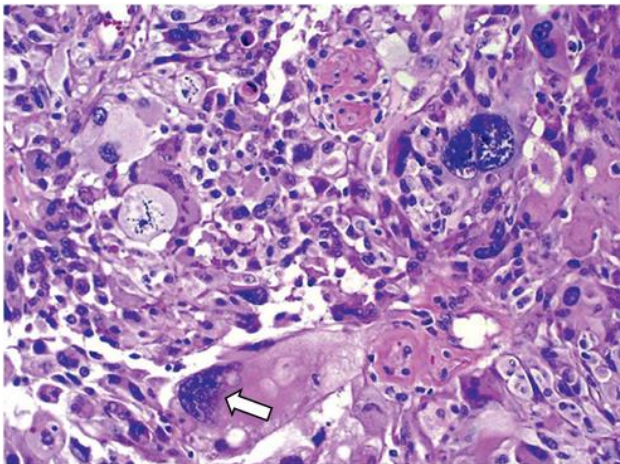


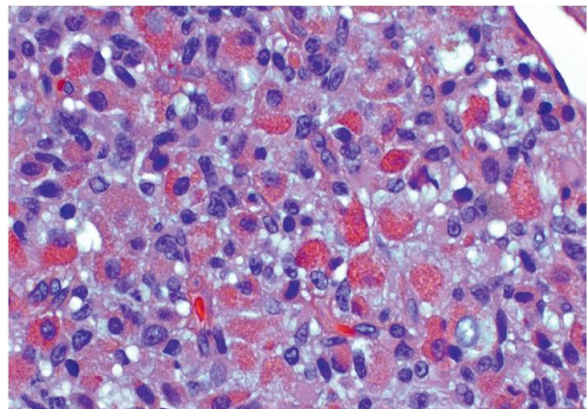
Figura 39. Hallazgos microscópicos del glioblastoma, OMS-grado IV. Los vasos sanguíneos trombosados (flechas) a menudo están presentes junto a las áreas de necrosis (46).

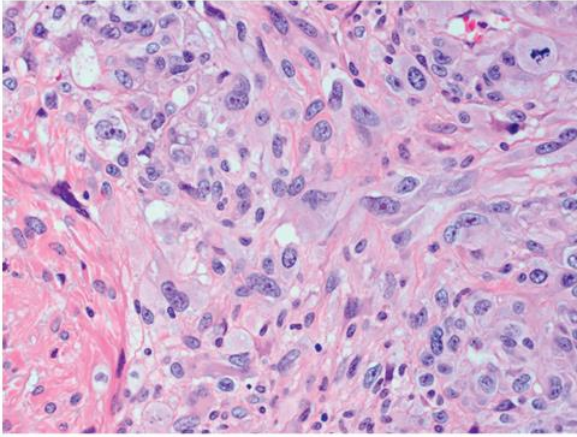
Se ha reconocido que estas neoplasias poseen una amplia gama de patrones y composición celular, entre los que destacan los GB de células gigantes o células pequeñas, GB con componente oligodendrogliomatoso, GB con células neuronales primitivas, GB adenoide, GB epiteliode, GB de células granulares y gliosarcoma (26) (figura 40).



GB de células gigantes. Se muestran células gigantes tumorales prominentes y una figura mitótica atípica (flecha) (46).

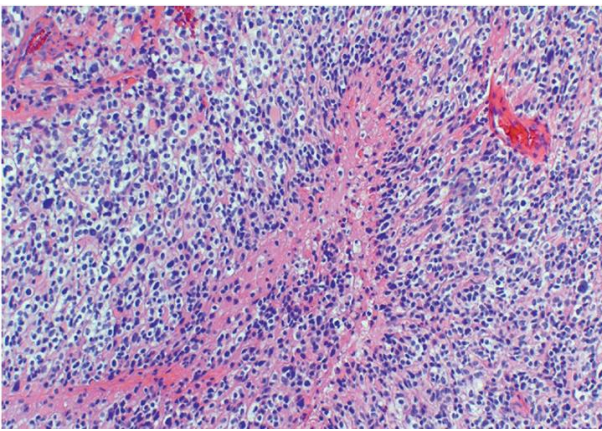
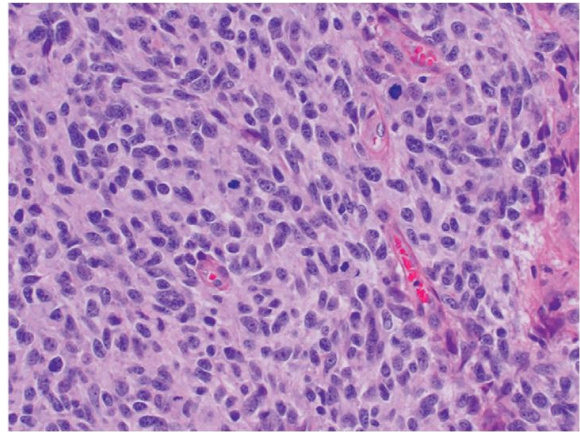
GB de células granulares. Las células tumorales tienen un citoplasma granular eosinofílico llamativo (46).





Gliosarcoma (GB con elementos sarcomatosos). Elemento sarcomatoso que muestra marcado pleomorfismo nuclear y celular (46).

GB de células pequeñas. Se muestra pleomorfismo nuclear leve y la intensa actividad mitótica que es típica de esta variante (46).



GB con componente oligodendrogliomatoso (46).

Figura 40. Variantes histológicas del glioblastoma.

La proliferación microvascular y/o necrosis son características esenciales en esta neoplasia, sin embargo, no se requiere la presencia de necrosis para su diagnóstico, dado que la proliferación vascular, en conjunto con el pleomorfismo y el aumento de la actividad mitótica, es suficiente según los criterios de la OMS de 2016 (11).

Como se comentó con anterioridad, un 90 % de estos tumores surgen de novo (IDH-nativo) en personas de edad avanzadas y contienen otras alteraciones genéticas frecuentes

como ganancias del cromosoma 7, pérdida del cromosoma 10q, mutaciones en pTERT y sobreexpresiones del gen EGFR (14,26) (figura 41). Y, por otra parte, un 10 % de los mismos lo hacen de una lesión precursora preexistente de menor grado (IDH-mutado) en pacientes más jóvenes, asociándose a mutaciones IDH1 o con menos frecuencia IDH2, TP53 y ATRX, con un componente astrocítico mejor diferenciado (15,26). Según Cano et. al (45), el GB tipo IDH-mutado comparte la misma morfología que el tipo IDH-nativo, excepto por una menor extensión de necrosis, observándose también con una frecuencia significativamente menor que en el GB tipo IDH-nativo. El índice proliferativo es de 15-20 % pudiendo ser de hasta > 50 % en algunos casos.

Como menciona Purkait (9), se han informado abundantes alteraciones genéticas en el GB IDH-nativo a lo largo de los años. No obstante, sólo unos pocos de ellos parecen ser clínicamente relevantes. Como ejemplos ya revisados, una mutación puntual en la región pTERT es una de las alteraciones genéticas prevalentes y de mal pronóstico. Los otros cambios críticos son la delección homocigótica de CDKN2A y la amplificación de EGFR. Dichas alteraciones también se consideran una firma molecular de este tipo de tumor, ya que son poco frecuentes en otros tumores astrocíticos. Por ende, los astrocitomas de bajo grado de tipo IDH-nativo con cualquiera de estas alteraciones se consideran GB/GB molecular.

Asimismo, el estado de metilación del promotor de MGMT es otro de los marcadores predictivos que pueden proporcionar información crucial sobre la respuesta del tumor a los agentes alquilantes y se asocia con un buen pronóstico.

A pesar de todo lo mencionado, aparte de la mutación IDH, ninguna de las alteraciones genéticas es esencial para clasificar a estas neoplasias según la OMS, 2016.

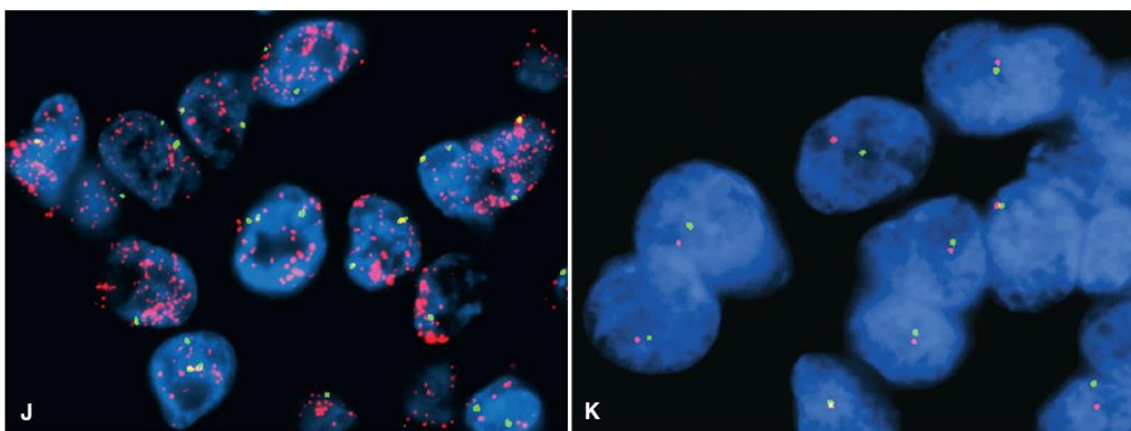


Figura 41. Hallazgos moleculares del glioblastoma IDH-nativo, OMS grado IV. FISH. J) Los hallazgos en el GB IDH-nativo incluyen con frecuencia amplificación de EGFR (40-60 %). Centrómero del cromosoma 7 (verde), gen EGFR (rojo). K) La pérdida del cromosoma 10 es la alteración citogenética más frecuente en este tumor. Gen PTEN (10q23) (verde), gen DMBT1 (10q25-q26) (rojo) (47).

Con respecto a la RM, diferentes autores (4,15,26,28,48) informan que los glioblastomas se presentan como una masa de sustancia blanca grande, heterogénea, pobremente definida, que se infiltra de manera difusa con necrosis central, pared irregular gruesa con aspecto peludo y aumento de la vascularización. La hemorragia intratumoral, necrosis, y “vacíos de flujo” (vasos sanguíneos) son comunes en conjunto con edema peritumoral acentuado y efecto de masa. Generalmente, el tumor atraviesa los tractos de sustancia blanca para afectar los hemisferios contralaterales (glioma en mariposa) (figura 49). Se muestra en la secuencia en T1 como una masa irregular, heterogénea, isointensa o hipointensa. La hemorragia subaguda puede verse como áreas hiperintensas. Las imágenes T2W/FLAIR muestran una masa hiperintensa heterogénea con infiltración tumoral adyacente y edema vasogénico (26,28) (figuras 42-46). En las imágenes ponderadas por difusión, el tumor normalmente no muestra restricción de difusión. Las imágenes posteriores al uso de contraste generalmente muestran un realce anular de borde grueso e irregular con una falta central de realce indicativa de necrosis central o cambio quístico. Según Chougule (26), los gliomas de alto grado a menudo tienen evidencia de un aumento del flujo sanguíneo y del volumen sanguíneo, así como una permeabilidad elevada en las imágenes de perfusión; y la espectroscopia de RM muestra un pico de colina elevado y NAA disminuido (figura 48).

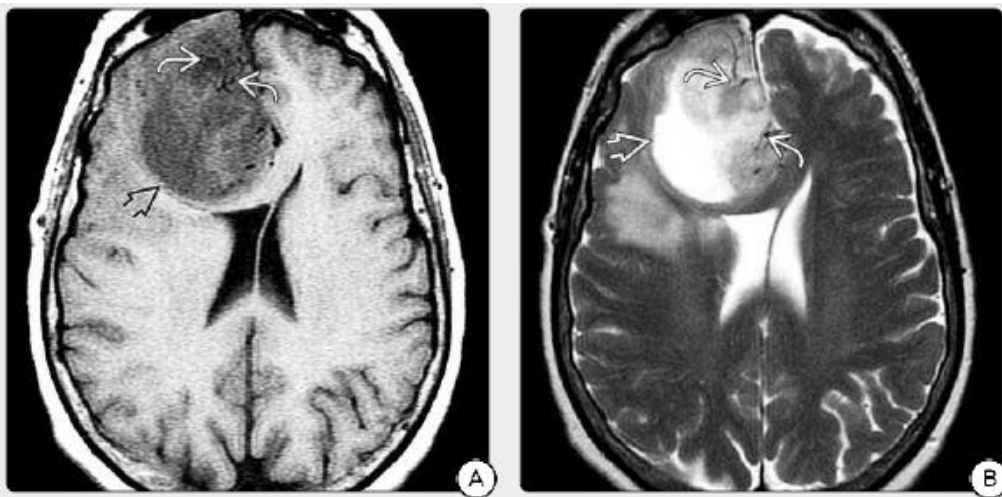


Figura 42. Hallazgos de RM en una mujer de 71 años con confusión y disminución del estado mental. Glioblastoma IDH-nativo, OMS grado IV. A) T1 axial. Gran masa hipointensa en el lóbulo frontal derecho. B) T2 axial. Masa iso e hiperintensa mixta. Destacan los "vacíos de flujo" prominentes adyacentes a la masa (48).

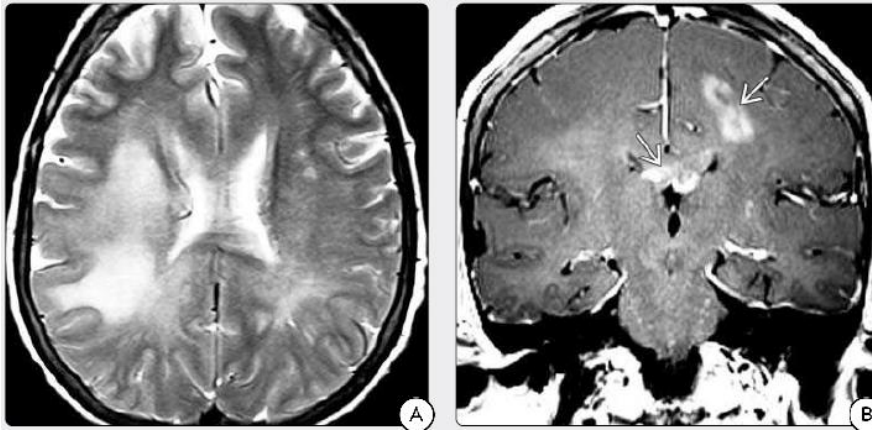


Figura 43. Hallazgos de RM en un paciente anciano con confusión creciente y debilidad del lado izquierdo. La biopsia reveló un GB difusamente infiltrante. A) T2 axial. Hiperintensidad difusa confluyente y parcheada de sustancia blanca. B) T1+C coronal. Realce en la sustancia blanca hemisférica izquierda y el cuerpo calloso (48).

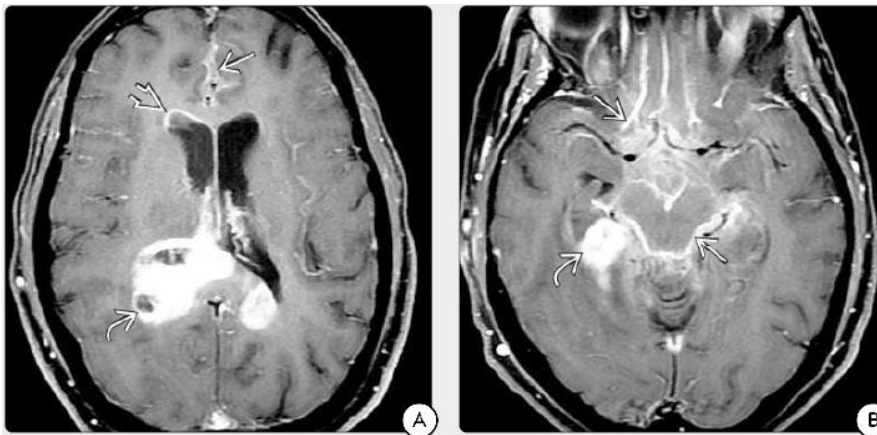


Figura 44. Hallazgos de RM de un GB con amplia diseminación del LCR. Escaneos T1+C axiales. A) Realce ependimario y sulcal/cisternal. B) La exploración inferior muestra el tumor primario junto con una capa difusa del mesencéfalo y realce en toda la cisterna supraselar que se extiende tanto hacia las cisuras de Silvio como hacia los surcos olfatorios (48).

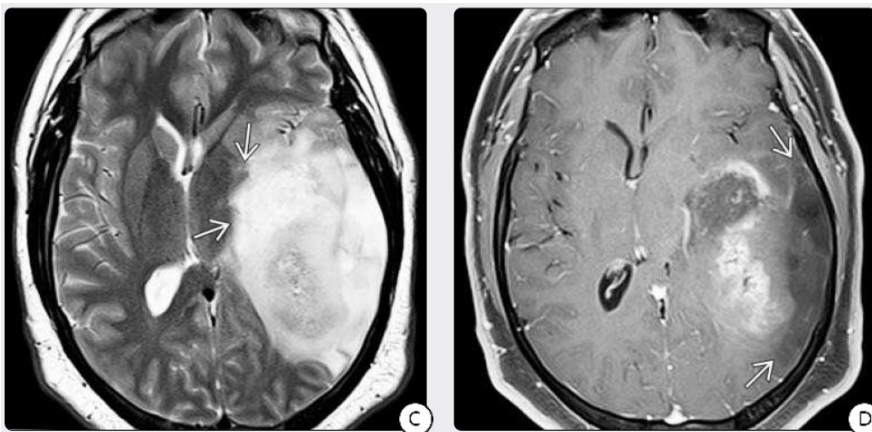


Figura 45. Hallazgos de RM de un GB IDH-mutado que surgió en un astrocitoma de grado inferior. C) T2 axial. Masa que involucra prácticamente todos los lóbulos temporal y parietal, extendiéndose hacia los ganglios basales y el tálamo. D) T1+C axial. Masa con áreas de realce en parches, pero la mayoría de esta no realza. La presencia de calcificación y grandes áreas sin realce son típicas de los GB secundarios (48).

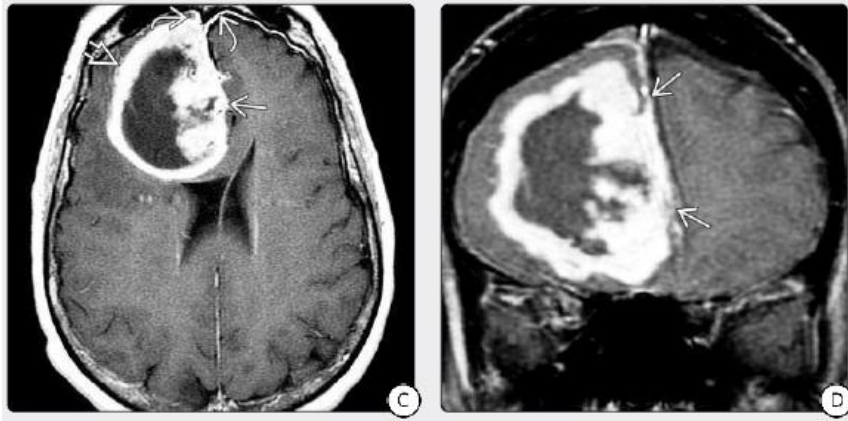


Figura 46. Hallazgos de RM de un GB IDH-nativo, OMS-grado IV. C) T1+C axial. Borde grueso de tumor realzado que rodea una cavidad necrótica central sin realce. La masa limita directamente con la duramadre y la invade. D) T1+C coronal. Evidencia de invasión dural (48).

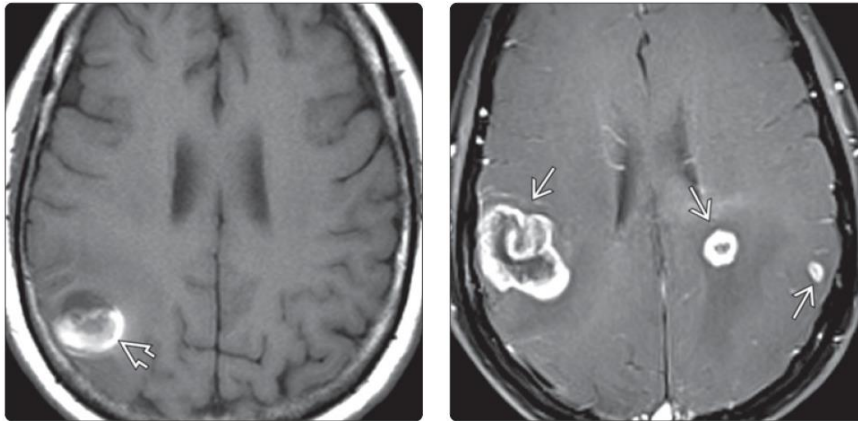


Figura 47. Hallazgos de RM en adultos mayores con GB. A) T1 axial. Masa hemorrágica con áreas de acortamiento relacionadas con hallazgos subagudos. El GB siempre debe considerarse en un adulto mayor sin antecedentes de hipertensión y una hemorragia intracraneal inexplicable. B) T1+C axial. Tres áreas separadas de realce (GB multifocal). Esta rara presentación ocurre hasta en el 5 % de casos (38).

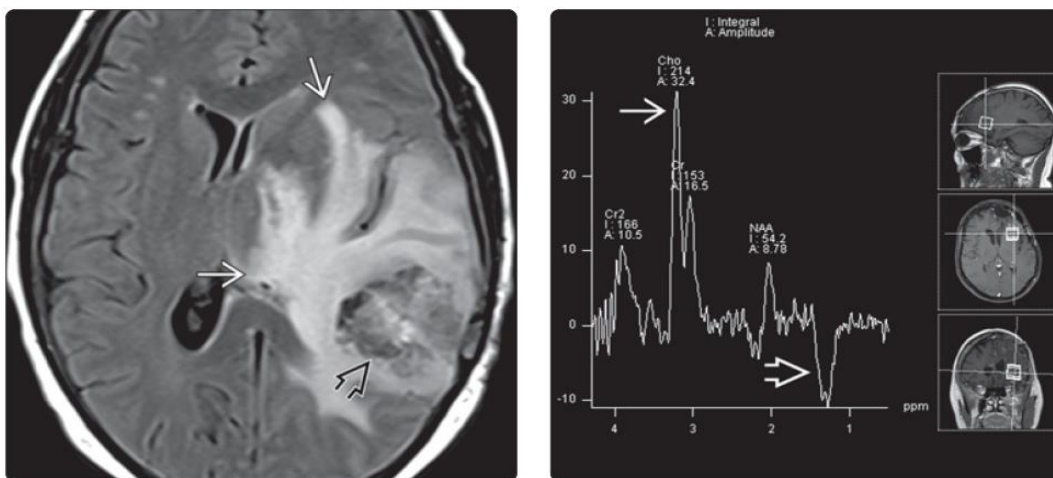


Figura 48. Hallazgos de RM en un paciente con GB. A) FLAIR axial. Masa heterogénea y extensión de la señal circundante que representa una combinación de células tumorales y edema vasogénico. B) MRS. Espectro de tumor maligno clásico con una colina marcadamente elevada, NAA bajo y un pico de lactato invertido (38).

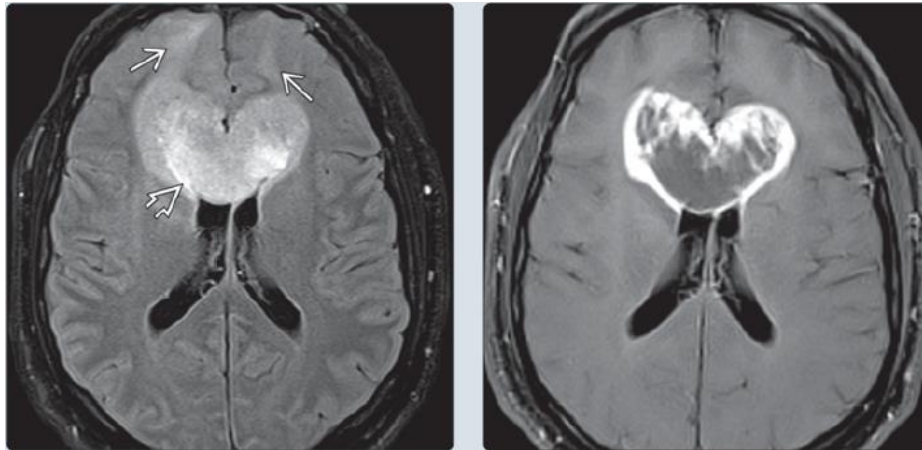


Figura 49. Patrón de mariposa del GB. A) RM FLAIR axial. Masa heterogéneamente hiperintensa que cruza la rodilla del cuerpo caloso con una señal anormal que se extiende hacia la sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal. B) T1+C axial. Capa gruesa de tumor realzada que rodea el núcleo del tumor necrótico característico (38).

2.5.6 Diagnóstico diferencial

Tal como se informa ampliamente (8,28), aquellos pacientes que presentan señales de aumento de la PIC, cambios significativos en su patrón de cefalea o manifestaciones neurológicas de nueva aparición o progresivas, tales como hemiparesia o convulsiones (signos de bandera roja), deben ser evaluados rápidamente. Como se discutió, los estudios rápidos de neuroimagen pueden mostrar una masa y sus características radiológicas delimitar el diagnóstico diferencial en un amplio panel (tablas 5 y 6).

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de las masas intracraneales (8,15,28).

Tumores cerebrales	Gliomas, meningiomas, adenoma pituitario, schwannoma vestibular, linfoma primario del SNC, metástasis cerebrales.
Enfermedades vasculares	Hemorragia cerebral: anomalías vasculares, etiología hipertensiva, intratumoral. Infarto cerebral Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.
Infecciones	Absceso bacteriano, micótico, parasitario (neurocisticercosis), infección viral (encefalitis herpética), leucoencefalopatía multifocal progresiva.
Enfermedades inflamatorias	Esclerosis múltiple, encefalomielitis posinfecciosa, enfermedad granulomatosa, vasculitis.
Malformaciones congénitas	Displasia cortical, heterotopia neuronal.

Tabla 6. Claves clínicas de las lesiones cerebrales no malignas (8).

CLAVES CLÍNICAS	ETIOLOGÍA SUGERIDA
Anomalías encontradas en imágenes más extensas que sugieren una etiología. fiebre crónica; procedimiento dental reciente; infecciones recientes de oído, nariz y garganta.	Cisticercosis, infecciones fúngicas, sarcoidosis, tuberculosis. Absceso cerebral
Antecedentes de déficits neurológicos transitorios, incluidos síntomas visuales.	Esclerosis múltiple
Antecedentes de exposición a la tuberculosis.	Tuberculosis
Inmunosupresión, incluida la diabetes mellitus. Candidiasis oral.	Infecciones oportunistas. SIDA, inmunosupresión.
Antecedentes personales o familiares de enfermedad autoinmune o inflamatoria, edad < 40 años.	Síndrome de Behçet, esclerosis múltiple, sarcoidosis, otras enfermedades inflamatorias.
Presencia o antecedentes de úlceras orales y genitales o erupciones en la piel.	SIDA, síndrome de Behçet, sarcoidosis, sífilis.
Conducta sexual de riesgo, uso de drogas intravenosas, edad < 40 años.	SIDA, absceso cerebral, sífilis.
Viajar a países con enfermedades infecciosas endémicas.	Amebiasis, cisticercosis, hidatidosis.

De acuerdo con DeAngelis (28), los tumores intraaxiales de bajo grado se pueden confundir con infecciones, como encefalitis herpética; y los de alto grado con un ACV, absceso cerebral (habitualmente con pared más delgada) o con áreas de desmielinización focal (esclerosis múltiple), ya que presentan realce en la RM contrastada. A su vez, los tumores extraaxiales, como meningiomas y schwannomas vestibulares pueden dar un diagnóstico equivocado de metástasis dures. Según varios autores (15,26), el meningioma aparece en la RM como una masa de amplia base dural que suelen ser homogéneos y bien delimitados, aunque existen muchas variantes. Son en general isointensos/hipointensos a la sustancia gris en las secuencias T1 y mayoritariamente isointensos/hiperintensos en T2, según su composición. Suele haber un realce intenso y homogéneo tras la administración de contraste. En la TC de cráneo simple, estos son notables gracias a la hiperdensidad asociada con la calcificación del tumor.

Si la evaluación clínica o de neuroimagen es sugestiva de un tumor cerebral primario, no es necesaria una búsqueda de malignidad sistémica, por lo señalado previamente. En contraparte, si esta sugiere una lesión metastásica, se debe realizar dicha búsqueda, puesto que estas son más frecuentes que los tumores primarios, afectando generalmente a pacientes con enfermedad activa (7). Si no es posible la identificación de un cáncer sistémico evidente luego de una exploración física completa, TC de tórax/abdomen, análisis de sangre habituales y análisis de orina, se debe efectuar una craneotomía (7,8), siendo su resección el tratamiento adecuado, y su estudio patológico el que encaminará la búsqueda posterior de la neoplasia primaria.

Conforme a DeAngelis (15,28), las metástasis cerebrales sobresalen en las imágenes como masas redondeadas y bien delimitadas del tejido circundante que realzan con el contraste, siendo únicos en el 20-30 % de pacientes y múltiples en el resto de ellos. Estas pueden ser sólidas, quísticas o centralmente necróticas, con una intensidad variable en las secuencias T1/T2 y compromiso de múltiples espacios (parenquimatoso, leptomeníngeo, dural). Aquellas lesiones mayores a 0,5-1 cm suelen tener edema circundante que destacan en las secuencias T2/FLAIR, y que suele ser extenso en relación con el tamaño del tumor.

2.6 APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA

Los pacientes con tumores sintomáticos extensos, incluidos aquellos con manifestaciones de aumento de la PIC o herniación inminente requieren valoración urgente y atención neuroquirúrgica especializada. Los pacientes con tumores más pequeños y con síntomas mínimos a menudo pueden evaluarse de una manera más efectiva y segura de manera ambulatoria. El manejo de estas neoplasias puede clasificarse en sintomático y definitivo (28).

2.6.1 Tratamiento sintomático

Aplicable para todos los tumores encefálicos de cualquier tipo, ya que aborda sus problemas asociados como edema cerebral, convulsiones y enfermedad tromboembólica, mismas que pueden contribuir sustancialmente a las manifestaciones clínicas (15).

2.6.1.1 Uso de corticoides

Como se mencionó previamente, gran parte de los tumores de alto grado se acompañan de considerable edema circundante, que contribuye al déficit neurológico y a la hipertensión intracraneal. Según Dorsey et. al (16), si las condiciones del paciente se están deteriorando de forma rápida, se administra manitol de forma intravenosa para conseguir controlar la PCI, de forma transitoria. Por su parte, el uso de dexametasona es también un tratamiento adecuado, aunque el efecto completo del tratamiento se produce en 24-72 horas. Adicionalmente, se deben monitorizar los niveles de glucosa y electrolitos y se requiere profilaxis para la gastritis.

En este contexto, los beneficios acerca del uso de corticoides en dosis altas se encuentran ampliamente respaldados por la evidencia actual (15,16,28,49), puesto que reducen con eficacia el edema vasogénico perilesional (mediante reconstitución de la barrera hematoencefálica al reducir la permeabilidad anormal de los neovasos tumorales), y de este modo, mejoran la cefalea y los déficits neurológicos asociados. La dexametasona es el agente

de elección debido a su alta potencia y a su escasa actividad mineralocorticoide (15,49); por lo tanto, en pacientes con manifestaciones graves, su dosis inicial habitual es de 10 mg, seguida de 4 mg cada 6 horas u 8 mg dos veces al día. Una vez estabilizados los síntomas neurológicos, se debe disminuir a la dosis efectiva mínima con el fin de prevenir complicaciones. A su vez, las dosis más bajas suelen ser suficientes para los pacientes con sintomatología menos graves. En gran parte de pacientes, tras iniciar el tratamiento definitivo, su uso puede reducirse hasta suspenderlo (28).

Por otro lado, su uso no es necesario ni está indicado en aquellos con síntomas mínimos y para tumores no asociados con edema peritumoral (49); y de igual manera debe evitarse ante una alta sospecha de linfoma, ya que los esteroides provocan la lisis aguda de los linfocitos y disminuyen el rendimiento diagnóstico de la biopsia.

A pesar de los efectos favorables de estos agentes, la toxicidad relacionada con su uso crónico puede contribuir a la morbilidad y disminución de la calidad de vida en estos pacientes (16). No obstante, tres complicaciones son de particular inquietud para los pacientes con tumores cerebrales: gastritis o EAP, miopatía por esteroides e infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, por lo que es necesaria la administración de tratamiento profiláctico oportuno en pacientes seleccionados (16,28). Además, estos fármacos también deben minimizarse en pacientes con gliomas malignos debido a que pueden disminuir la supervivencia del paciente.

2.6.1.2 *Uso de antiepilépticos*

Su principal indicación de uso es para los pacientes que presenten o hayan tenido convulsiones. Por lo general, no deben prescribirse a manera de profilaxis en pacientes que nunca hayan tenido una convulsión, salvo en el período perioperatorio inmediato (15,28,49). En este contexto, el levetiracetam se usa con frecuencia puesto que no induce la actividad del sistema microsomal hepático, al igual que otras opciones como topiramato, lamotrigina y lacosamida (15). Es necesario empezar a reducir gradualmente su administración 2 a 3 semanas después de la craneotomía con el fin de minimizar los efectos secundarios.

2.6.1.3 *Uso de anticoagulantes*

De acuerdo con varios informes (7,15,16,28), la enfermedad tromboembólica venosa es un cuadro relativamente frecuente que se observa en alrededor del 20-30 % de pacientes con gliomas de alto grado y metástasis cerebrales; tasas que parecen más altas en relación con la

mayoría de otros tipos de cáncer, pudiendo manifestarse en fases tempranas de la enfermedad o en cualquier momento durante el tratamiento.

Según Dorsey et. al (16), el mayor riesgo se produce en el periodo postoperatorio y en aquellos con hemiplejía o déficits motores, debido a la limitada movilidad que estos implican. Por consiguiente, es necesario administrar anticoagulantes profilácticos en los pacientes no ambulatorios, incluyendo a los que se someten a neurocirugía. Para este fin, las heparinas de bajo peso molecular han demostrado un buen perfil de seguridad en esta población, en conjunto con la profilaxis mecánica que incluye compresión neumática intermitente y medias de compresión sin aumentar la hemorragia postoperatoria (16,28). En general, se recomienda la profilaxis dentro de las 12 a 24 horas postcirugía hasta la deambulación (7). Sin embargo, no se recomienda la profilaxis prolongada durante el período perioperatorio debido al aumento de la hemorragia intracraneal.

Por otra parte, las personas que muestran TVP o embolia pulmonar deben recibir dosis terapéuticas y reguladas de anticoagulantes, mismas que no se asocian a un aumento del riesgo de hemorragia intracerebral (28). A su vez, los filtros de vena cava inferior se reservan para pacientes con contraindicaciones absolutas a los anticoagulantes (15). Como señala Dorsey et. al (16), dado que muchos tumores cerebrales primarios y secundarios suponen un riesgo continuo de tromboembolia, se recomienda anticoagulación a largo plazo. De igual forma, no existen directrices claras para el uso de otro tipo de agentes como los inhibidores directos de la trombina.

2.6.2 Tratamiento definitivo y pronóstico

Es aquel que se basa y dirige al tumor específico y se modifica en relación con sus características e incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia (4). Según Perkins et. al (8), el abordaje depende de la localización, la histopatología, las características del tumor y las del paciente. Sin embargo, una resección segura máxima, si es factible realizarla, es el tratamiento inicial preferido para todos los grados de gliomas.

2.6.2.1 Gliomas de bajo grado

Como se revisó anteriormente, los astrocitomas difusos (OMS-grado II), a pesar de ser tumores de bajo grado, no son benignos y finalmente pueden progresar a gliomas de alto grado. La cirugía es el pilar del tratamiento para tumores en regiones no elocuentes. Como afirma Roque et. al (50), el manejo postoperatorio está influenciado por los factores de riesgo del paciente y las características moleculares del tumor. Los resultados favorables siguen a la

resección macroscópica total de tumores en pacientes jóvenes y pacientes con mutaciones IDH1/2. En dichos pacientes, por lo general, no se indica ningún tipo de terapia adicional y se considera la observación periódica (4,16,50). Por el contrario, en pacientes que se someten a resección subtotal o que tienen factores desfavorables (edad > 40 años, tamaño del tumor \geq 6 cm, déficit neurológico de base), generalmente está indicada la terapia posoperatoria temprana, la cual incluye habitualmente solo radioterapia (16,50). Sin embargo, hay cada vez más evidencia que sugiere que la quimioterapia adicional mejora la supervivencia general en estos pacientes (4,7,28,50), por lo que, la radioterapia seguida de PCV o temozolomida (mejor tolerada) se ha convertido en el estándar de tratamiento para todos los pacientes con gliomas de bajo grado. Sin embargo, novedosas terapias dirigidas hacia marcadores moleculares se encuentran en ensayos clínicos, como el caso de los inhibidores de la IDH.

Cabe mencionar a su vez, que cuando los pacientes tienen hallazgos que sugieren un tumor progresivo, a menudo se realiza una resección quirúrgica o una biopsia para aliviar los síntomas y establecer el grado del tumor. En este contexto, los tumores que progresan a gliomas de alto grado se tratan de manera similar a los pacientes con gliomas de alto grado de novo, tomando en cuenta las terapias previas.

El pronóstico varía considerablemente según la histología del tumor. Según Chougule (26), las mutaciones de IDH tienen un efecto definido en el pronóstico, ya que pueden predecir la respuesta a la radiación y/o quimioterapia alquilante y tienen una supervivencia general significativamente más prolongada que los pacientes con tumores IDH-nativo. Por fortuna, dicha mutación se observa en la mayoría de los gliomas de bajo grado. Como menciona Margeta et. al (14), de forma general, los oligodendrogliomas tienen un mejor pronóstico que los astrocitomas, con una media de vida de 10 a 15 y 5 a 10 años después del diagnóstico, respectivamente. Desafortunadamente, a pesar del tratamiento, la mayoría de los pacientes finalmente sufren una transformación anaplásica de su tumor.

2.6.2.2 *Gliomas de alto grado*

El manejo óptimo de este tipo de tumores requiere un equipo multidisciplinario (8). El objetivo en estas neoplasias es la resección total siempre que sea factible para reducir el efecto de masa, mejorar la calidad de vida, reducir el conjunto de células malignas residuales con terapias adyuvantes y prolongar la supervivencia. De forma general, el astrocitoma anaplásico (OMS-grado III) y el glioblastoma (OMS-grado IV) se tratan con temozolamida concurrente durante la radioterapia y adyuvante durante seis ciclos después de finalizar la misma

(7,15,16,50). Sin embargo, este régimen es variable y se basa en el KPS, la edad del paciente y el estado de metilación del promotor MGMT (7,26). Se disponen de igual manera de otras herramientas, como la terapia de campo de tumores que se basa en un dispositivo no invasivo (similar a una gorra) que inhibe la replicación de células cancerosas mediante la generación de pulsos de radiofrecuencia y ha sido aprobado para su adición a la terapia estándar descrita para pacientes con glioblastoma recién diagnosticado (16). En el contexto de un tumor progresivo, la quimioterapia de rescate es el pilar del tratamiento. El fármaco más común que se administra en caso de recurrencia es el bevacizumab, un agente que inhibe la formación de vasos sanguíneos alrededor de los tumores (16,50). No obstante, a pesar de mostrar una mejoría en la supervivencia libre de progresión y el control de los síntomas, no se ha demostrado que aumente la supervivencia general. La extensa investigación actual se encuentra evaluando terapias dirigidas y varios tipos de inmunoterapia.

Los gliomas de alto grado son tumores agresivos e incurables. El pronóstico del glioblastoma de tipo IDH-nativo (90 % de glioblastomas) es muy malo, aunque el uso de nuevos fármacos antineoplásicos ha aportado ciertas ventajas (14). En acuerdo con varios reportes (15,16,26), los factores pronósticos favorables en este contexto son una resección máxima, una edad más joven (< 60 años) y un buen estado funcional (KPS \geq 60-70 %). Igualmente, la metilación (silenciamiento epigenético) del promotor MGMT se correlaciona con una mejor supervivencia, dado que predice la sensibilidad a los fármacos alquilantes, ya que esta enzima es vital para reparar las modificaciones del ADN provocadas por la quimioterapia (26). De la mano, se conoce que los tumores de tipo IDH-nativo con mutación pTERT y amplificación/mutación de EGFR están asociados con un escaso resultado.

Con el tratamiento actual, la supervivencia media después del diagnóstico ha aumentado a 15-18 meses después del diagnóstico (14,26). Sin embargo, la supervivencia es mucho más corta en los pacientes con peor estado general o con lesiones irresecables más extensas. Los glioblastomas de tipo IDH-mutado también son agresivos, pero tienen mejor pronóstico global, con una supervivencia media de 2-3 años (14,15)

Asimismo, el astrocitoma anaplásico con mutación IDH tiene un mejor pronóstico que su contraparte. De la mano, las alteraciones en los genes CDKN2A/p 16, CDK4, Rb 1 presentan mal pronóstico (26). La mediana de supervivencia de este tipo de neoplasia es de 2 a 2.5 años después del diagnóstico.

2.6.3 Otras consideraciones del tratamiento

El objetivo de la cirugía, como ya se ha mencionado, es la extirpación del tumor en la mayor medida posible sin riesgo de pérdida de la función neurológica. Sin embargo, no es su único objetivo, ya que según la evidencia (4,7,16) es necesaria, además, para establecer el diagnóstico histológico y aliviar los síntomas, incluidos los asociados con efecto de masa, hidrocefalia, hemorragia o convulsiones. Asimismo, reduce el grupo de células en riesgo de degeneración maligna y elimina los focos potencialmente más agresivos dentro de los tumores de apariencia benigna (citorreducción) a la vez que aumenta la posibilidad de que la quimiorradioterapia destruya las células tumorales (16,28).

Según Alegría et. al (4), en algunos casos, la cirugía es suficiente como terapia curativa, en especial en aquellos tumores benignos sin infiltración a otros tejidos. No obstante, los tumores de la base del cráneo son particularmente difíciles de resear, y a menudo cuando las lesiones afectan a estructuras fundamentales, como el tronco o tálamo, no es posible realizar una resección segura, por lo que en este tipo de lesiones se puede hacer una biopsia con fines diagnósticos (28). Notablemente, la mayor parte de los gliomas de bajo grado no se pueden resear por completo y en general solo es posible una resección parcial, como se explicó previamente. Por otra parte, se puede realizar con frecuencia una resección completa del tumor visible en el caso de gliomas de alto grado, pero como se ha señalado, siempre persiste enfermedad microscópica que infiltra el encéfalo circundante (28). Innovadoras modalidades pueden llegar a lesiones en casi cualquier región del encéfalo con una morbilidad mínima (16,28), como la biopsia estereotáctica, aunque sus riesgos incluyen muestra de tejido inadecuada para el diagnóstico, y que no refleja el grado más maligno del tumor y complicación relacionada con la intervención, como hemorragia.

Como punto final, pero no menos importante, la intervención neuroquirúrgica en un paciente con hallazgos sugestivos de metástasis cerebral debe considerar los riesgos del procedimiento frente a los posibles beneficios.

La radioterapia es la terapia estándar como manejo adyuvante para los gliomas de alto grado, describiéndose tres modalidades: radioterapia convencional o con haz externo, radiocirugía estereotáctica y braquiterapia (4). En relación con la primera, la división del tratamiento en pequeñas fracciones diarias permite la reparación de los tejidos normales y reduce notablemente la toxicidad neurológica secundaria a la radiación cerebral. Notoriamente, esta terapia duplica la mediana de supervivencia de los pacientes con tumores primarios encefálicos malignos y también con lesiones metastásicas (28). Sin embargo, raras veces cura

alguna de estas lesiones, y la mayor parte de los pacientes tienen recidivas a pesar de recibir las dosis máximas. La radiocirugía estereotáctica administra fracciones altas de radioterapia enfocada que respetan los tejidos normales circundantes, limitándose a tumores de 3 cm o menores, siendo menos útil en los gliomas malignos por su naturaleza infiltrante (28).

Según DeAngelis (28), las complicaciones neurológicas de la radioterapia incluyen radionecrosis, demencia y leucoencefalopatía; que se suelen encontrar meses o años después de finalizar el tratamiento. La incidencia descrita es menor al 5 %, y la mayor parte de los pacientes fallecen por el tumor cerebral antes de que se observen dichas consecuencias. Sin embargo, en pacientes que sobreviven a largo plazo (gliomas de grado más bajo o niños con meduloblastoma), las consecuencias descritas son importantes y pueden causar deterioro neurológico grave.

Para finalizar, la quimioterapia de los tumores cerebrales en general ha sido desalentadora porque estas neoplasias tienen resistencia intrínseca a la mayor parte de los fármacos convencionales. Sin embargo, a más de lo ya señalado, se han puesto en marcha novedosas terapias (50), como los polímeros impregnados con carmustina que se colocan dentro de la cavidad de la resección en pacientes con glioblastomas, mismos que aportan beneficios pequeños, aunque se asocian a lesiones y edema en el tejido local.

3 CAPITULO III

3.1 PRESENTACIÓN DEL CASO

3.1.1 Datos de filiación

Masculino de 49 años, nacido y residente en Quito, estado civil: casado, instrucción: superior, ocupación: contador y agricultor, lateralidad diestra, tipo de sangre: O +, religión católica.

3.1.2 Antecedentes del paciente

- a) **Transfusiones:** no refiere.
- b) **Alergias:** no refiere.
- c) **Antecedentes patológicos personales:**
 - **Clínicos:** no refiere.
 - **Quirúrgicos:** resección de lipoma de miembro inferior derecho hace 2 años.
- d) **Antecedentes patológicos familiares:**
 - Madre con Diabetes Mellitus tipo 2, en tratamiento actual.
 - Padre con Hipertensión arterial, en tratamiento actual.
- e) **Hábitos:**
 - Alimentario: 3 veces al día.
 - Miccional: 3 veces al día.
 - Defecatorio: 3 veces al día.
 - Sueño: 12 horas al día.
 - Perniciosos: refiere consumo de tabaco durante la etapa universitaria; una cajetilla diaria durante aproximadamente dos años; mismo que ha cesado actualmente. Niega consumo de alcohol o drogas.
 - Exposiciones: refiere exposición a pesticidas durante aproximadamente 3 años durante sus prácticas universitarias.

3.1.3 Presentación clínica

Paciente acude al Servicio de Emergencias con un cuadro clínico de 3 meses de evolución caracterizado por cefalea holocraneal de tipo opresiva, de intensidad moderada (EVA 5/10) y ocasional, que cede con la administración de analgésicos. Se acompaña además de movimientos involuntarios en hemicuerpo derecho, de predominio braquial, además de

somnolencia, bradicinesia, labilidad emocional y fallas mnésicas (direcciones, nombres de conocidos) sin causa aparente. Hace 24 horas presenta agravamiento de la cefalea, siendo de gran intensidad (EVA 10/10), a la que se añade escotomas centelleantes, sensación de mareo, inestabilidad de la marcha y debilidad de hemicuerpo derecho. Niega fotofobia, síntomas auditivos u otra sintomatología adicional. No refiere modificantes. Como revisión de aparatos y sistemas no refiere sintomatología respiratoria, ni contacto con pacientes con manifestaciones o diagnóstico de COVID-19.

Al examen físico se evidenció lo siguiente: TA: 135/62 mm Hg; FC: 58 lpm; FR: 21 rpm; T: 36.2°C; SatO₂: 91% a aire ambiente. Peso: 97 kg. Talla: 1.78 m. IMC: 30.61 kg/m². Neurológico: Glasgow 15/15, consciente, orientado en las tres esferas, obedece órdenes, lenguaje conservado, mirada central, pupilas isocóricas y normorreactivas, pares craneales conservados, hemiparesia derecha 4/5, reflejos osteotendinosos derechos 2-3+, respuesta plantar extensora derecha, temblor grueso en antebrazo y mano derechas, sensibilidad superficial y profunda conservadas. Marcha y equilibrios no evaluados por condición del paciente. Escleras anictéricas. Mucosas orales húmedas. Cuello móvil, sin adenopatías. Tórax simétrico, expansibilidad conservada, no signos de dificultad respiratoria. Pulmones con murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos. Corazón con ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos. Abdomen no distendido, suave, depresible, no doloroso a la palpación, ruidos hidroaéreos conservados, no signos de irritación peritoneal. Extremidades simétricas, sin atrofia ni edemas, pulsos distales conservados.

Los exámenes complementarios iniciales mostraron los siguientes resultados: leucocitos 10.39 K/ μ L, neutrófilos 6.95 K/ μ L (66.8 %), linfocitos 2.76 K/ μ L (26.6 %), hemoglobina 16.2 g/dL, hematocrito 47.8 %, plaquetas 230 K/ μ L. PCR < 1 mg/L, glucosa 123 mg/dL, urea 30 mg/dL, creatinina 0.79 mg/dL, sodio 139 mmol/L, potasio 3.4 mmol/L. TP 11.1 s, TTP 30.8 s, INR 1.06. SARS-CoV-2: no detectado.

Posteriormente, se realizan tratamiento sintomático y exámenes complementarios, mismos que se encontraban dentro de parámetros normales, además de una TC simple de cráneo la cual constató la presencia de una lesión expansiva en lóbulo temporal izquierdo (figura 50), por lo que se realiza el ingreso a cargo del servicio de Neurocirugía con un diagnóstico inicial de tumor de comportamiento incierto del encéfalo para llevar a cabo la aproximación diagnóstico-terapéutica correspondiente.

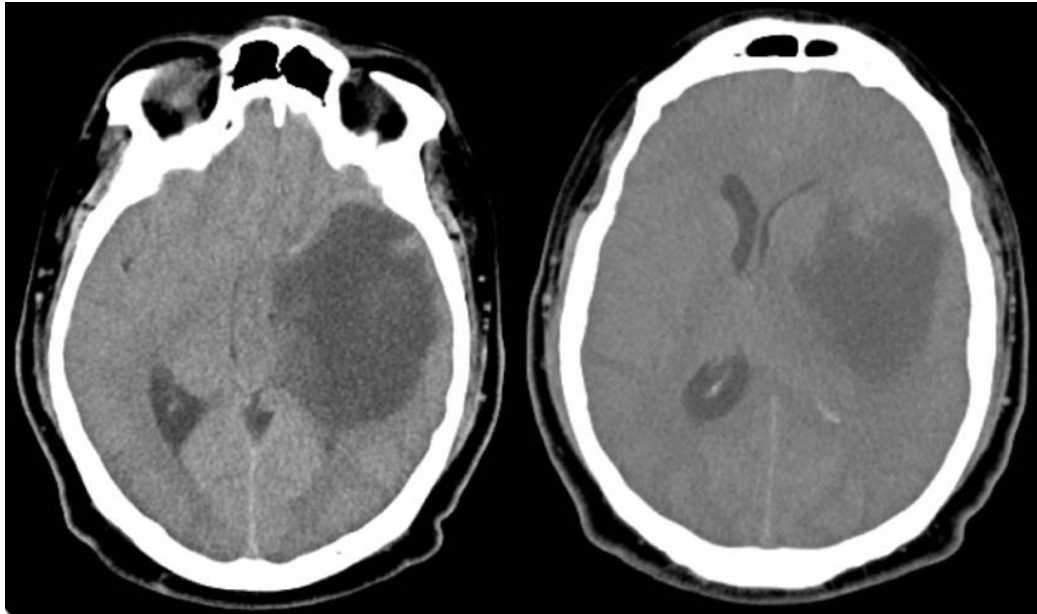
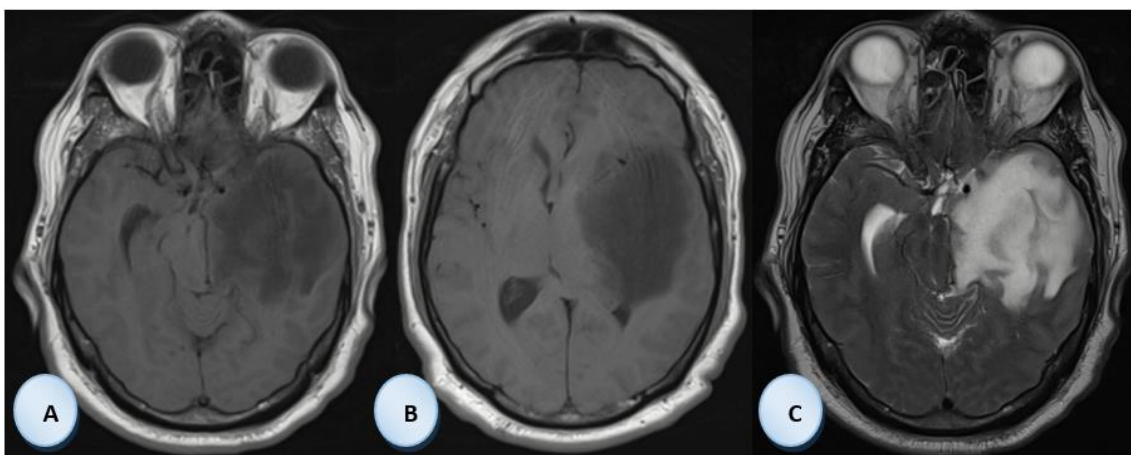
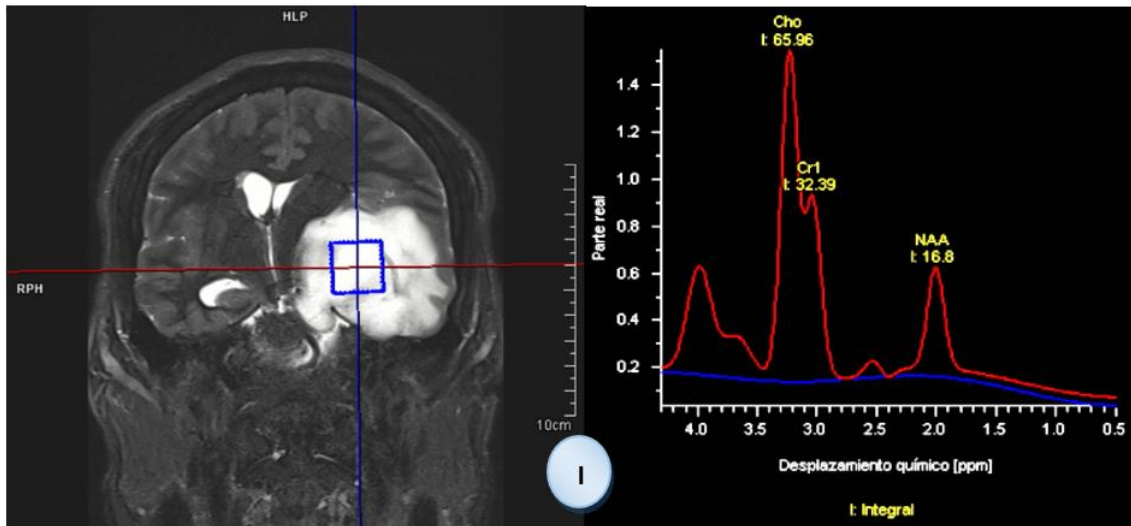
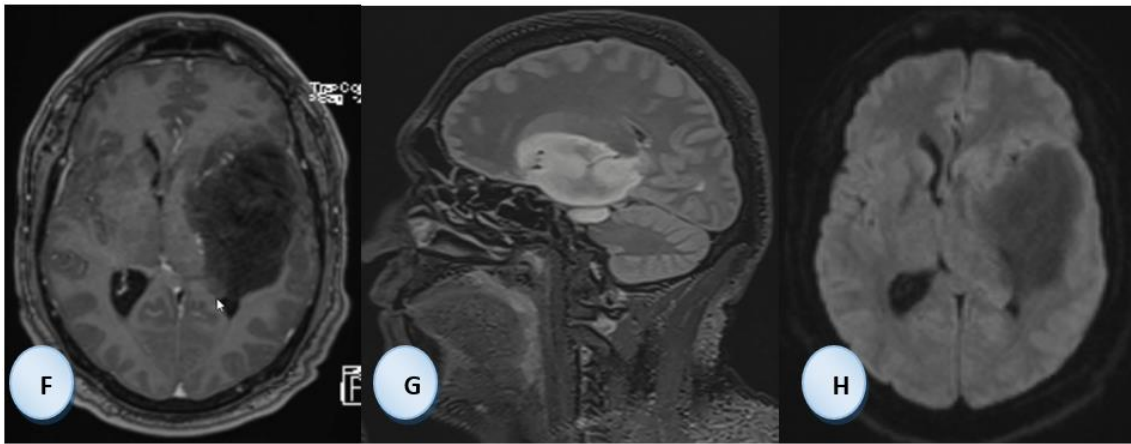
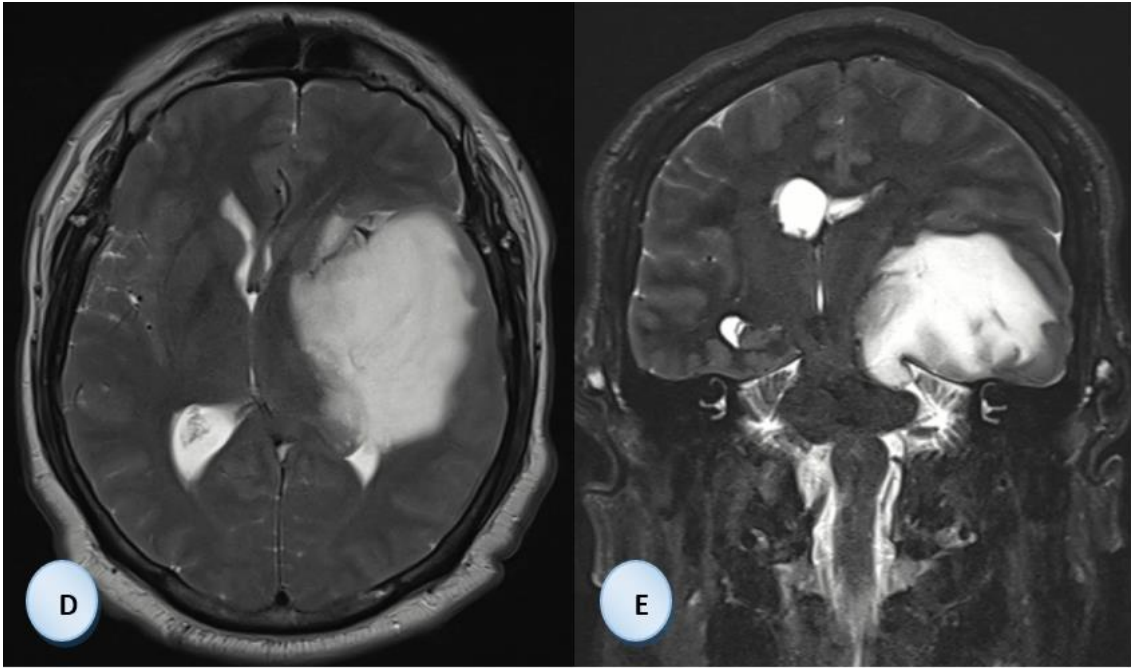


Figura 50. Hallazgos de TC como estudio rápido de neuroimagen. TC axiales. Presencia de masa intraaxial expansiva hipodensa, de aprox. 7.3 x 5.8 cm, con una aparente zona de sangrado en la parte interna, y que se ubica sobre la región temporal izquierda. Ejerce efecto de masa sobre la sustancia blanca, ganglios basales, ventrículo lateral izquierdo y cisterna perimesencefálica ipsilateral con obliteración parcial de la misma, con una desviación de línea media de aprox. 9 mm. El resto de estructuras presentan aspecto normal. **Fuente:** Hospital Vozandes Quito, 2021.

3.1.4 Intervenciones diagnóstico-terapéuticas y evolución clínica

De manera inicial se indicó hidratación de mantenimiento, analgesia y corticoides intravenosos. Como parte del análisis se efectuó un protocolo completo de RM (figura 51), que demostró hallazgos compatibles con un glioma de bajo grado, identificándose actividad en el área motora, sensitiva y el habla, sin embargo, dada su localización, limitaba una resección radical.





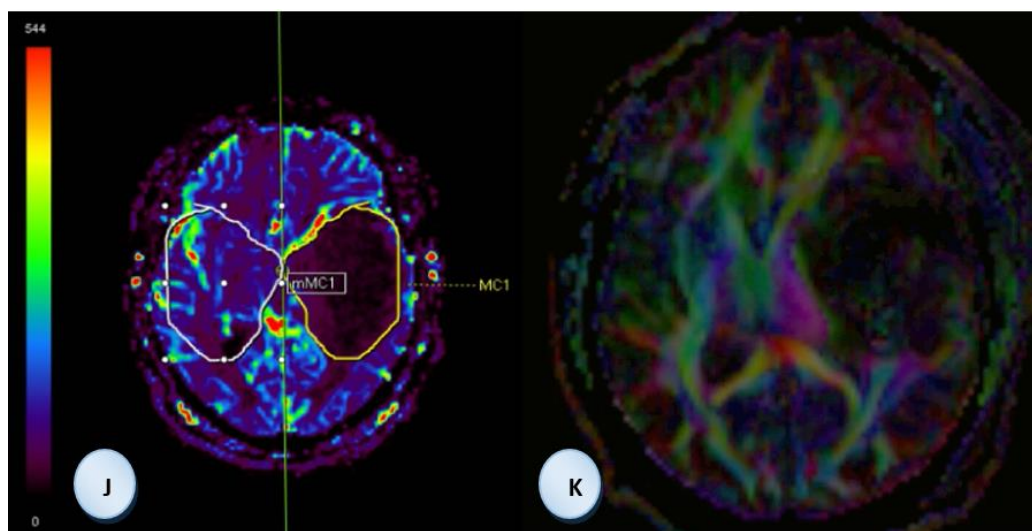


Figura 51. Hallazgos de RM en la cual se incluyen técnicas avanzadas de neuroimagen. A, B) T1 axiales. C, D) T2 axiales. E) T2 coronal. F) T1+C axial. G) RM FLAIR sagital. H) DWI axial. I) MRS. J) RM de perfusión. K) Tractografía axial. Se evidencia extensa lesión redondeada de localización cortical-subcortical, con medidas de 7.7 x 5.6 x 5.5 cm, que ocupa el lóbulo temporal izquierdo, y se extiende hacia la región frontal inferior, ínsula, cápsula externa y ganglios basales ipsilaterales, así como también hacia la cisterna clural y prepontina izquierdas a través del tentorio, comprimiendo la cisterna interpeduncular y supraselar. La lesión es hipointensa en T1, hiperintensa en T2/FLAIR, y no realza con el contraste. Esta lesión ejerce efecto de masa y desvía la línea media en 9 mm. En la DWI no se observa restricción a la difusión y en la MRS, al colocar un voxel en el centro de la lesión, se aprecia incremento del pico de colina, y disminución del NAA. En la RM de perfusión existe disminución de la perfusión tumoral con respecto al hemisferio contralateral. Por su parte, la tractografía, identifica que la tumoración en su segmento medial contacta ampliamente con el tracto cortico espinal, infiltrándolo parcialmente. Dichos hallazgos sugieren una tumoración glial de bajo grado. **Fuente:** Hospital Vozandes Quito, 2021.

Se aplicó de igual manera una evaluación Neuropsicológica que objetivó un paciente ansioso e intranquilo, con conservación de las funciones mentales superiores como consciencia, atención, lenguaje, habla, y una alteración moderada de la memoria auditiva a corto y largo plazo, detallando la ausencia de adecuada codificación y retención de la información recibida. Además, se encuentra una dificultad en la función motora fina en relación con movimientos coordinados, sin embargo, la escritura y viso construcción se encontraron conservados.

La evolución quirúrgica del paciente fue favorable dado que la intensidad de su sintomatología disminuyó y se mantuvo sin déficit neurológico progresivo, sin embargo, el temblor aumentó de intensidad por lo que se administró tratamiento antiépiléptico considerando un cuadro de crisis focales de tipo simples. Asimismo, se identificaron bradicardias sostenidas sin repercusión hemodinámica, posiblemente de origen central, por lo que no existió contraindicación para la cirugía.

Se realizó una craneotomía supratentorial con una resección subtotal del tumor de un 80 %, con sangrado escaso y sin complicaciones, hallándose una lesión intraaxial temporal izquierda que involucra la primera y segunda circunvolución, iniciando desde la corteza y

extendiéndose por todo el diámetro del lóbulo, poniéndose en contacto con el opérculo ipsilateral. Se describe la lesión como amarillenta, de densidad y trama vascular aumentada, y con dimensiones aproximadas de 7 x 5 x 4 cm, de la cual se obtiene muestra para estudio histopatológico. Adicionalmente se encuentran signos macroscópicos de aumento de presión intracraneal dadas por una duramadre inicialmente tensa, latido cerebral disminuido y tendencia a la herniación transcraneal durante la durotomía, manejada con diuréticos osmóticos durante el transoperatorio.

El paciente egresó del quirófano hacia la Unidad de Cuidados Intensivos para su vigilancia y monitorización estrechas. La TC simple de cráneo de control realizada en el periodo postquirúrgico inmediato reveló la presencia de una pequeña hemorragia en lecho tumoral, hallazgos en relación con neumoencéfalo y desplazamiento del tronco cerebral (figura 52). Sin embargo, el paciente se encontró estable a nivel hemodinámico, metabólico y neurológico (con desorientación en espacio), con soporte hídrico, respiratorio (O₂ por cánula nasal), antibiótico, analgésico, antiinflamatorio y antiepiléptico, con controles de laboratorio sin mayores alteraciones, por lo que se decidió su pase a la hospitalización general.

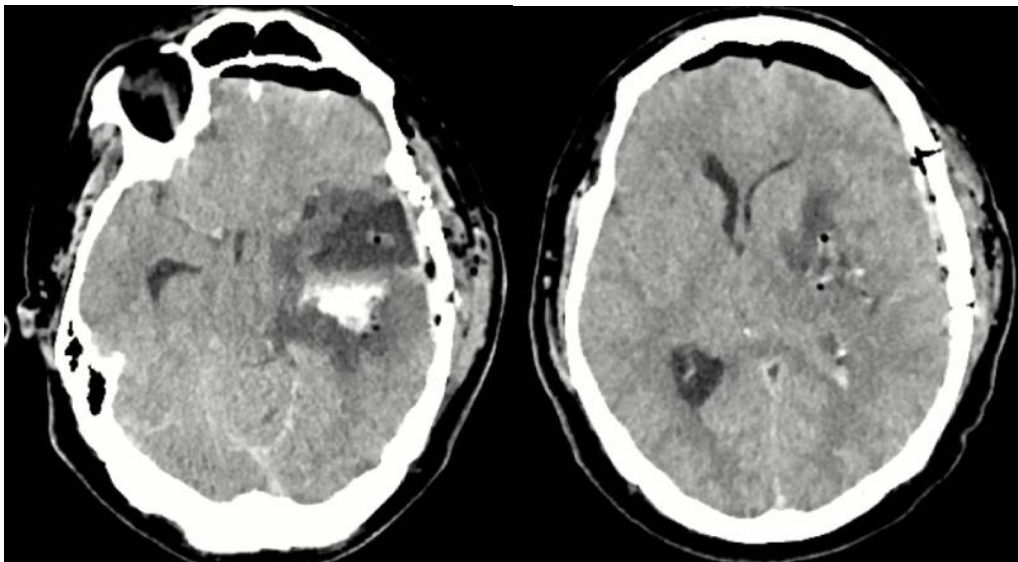


Figura 52. Hallazgos en la TC postquirúrgica de control. TC axiales. Se identifica masa hipodensa localizada a nivel temporoparietal izquierdo, y que presenta en su parénquima una área hiperdensa hemorrágica que mide 2 x 3.1 cm; además de múltiples burbujas gaseosas en relación con neumoencéfalo. Existe desviación de la línea media en 8 mm y obliteración del ventrículo lateral izquierdo en su asta frontal. Caudalmente el proceso inflamatorio desplaza el tronco cerebral hacia la derecha y además se observa hematoma subdural laminar izquierdo. En hemisferio contralateral no se observan alteraciones, sin embargo, los surcos y cisuras de la convexidad se observan obliterados de forma bilateral. En estructuras óseas se observa craniectomía a nivel temporoparietal izquierdo y presencia de neumoencéfalo bifrontal. **Fuente:** Hospital Vozandes Quito, 2021.

La evolución postquirúrgica del paciente se desarrolló adecuadamente, con control de su sintomatología inicial y sin progresión de déficit neurológico, sin embargo, se evidenció bradipsiquia y dificultad en la repetición de las palabras, en tanto que la nominación y fluencia fueron adecuadas. Se mantuvo con hidratación de mantenimiento, analgesia, corticoides y anticonvulsivantes. No se constataron manifestaciones clínicas adicionales. Para obtener un mejor detalle se realizó una RM simple y contrastada de cerebro que mostró estigmas postquirúrgicos en cráneo y presencia de líquido simple ocupando espacio de lesión extirpada, sin signos evidentes de lesión residual. No obstante, persistió compresión del mesencéfalo con herniación uncal y compresión de ganglios basales y ventrículo izquierdos (figura 53).

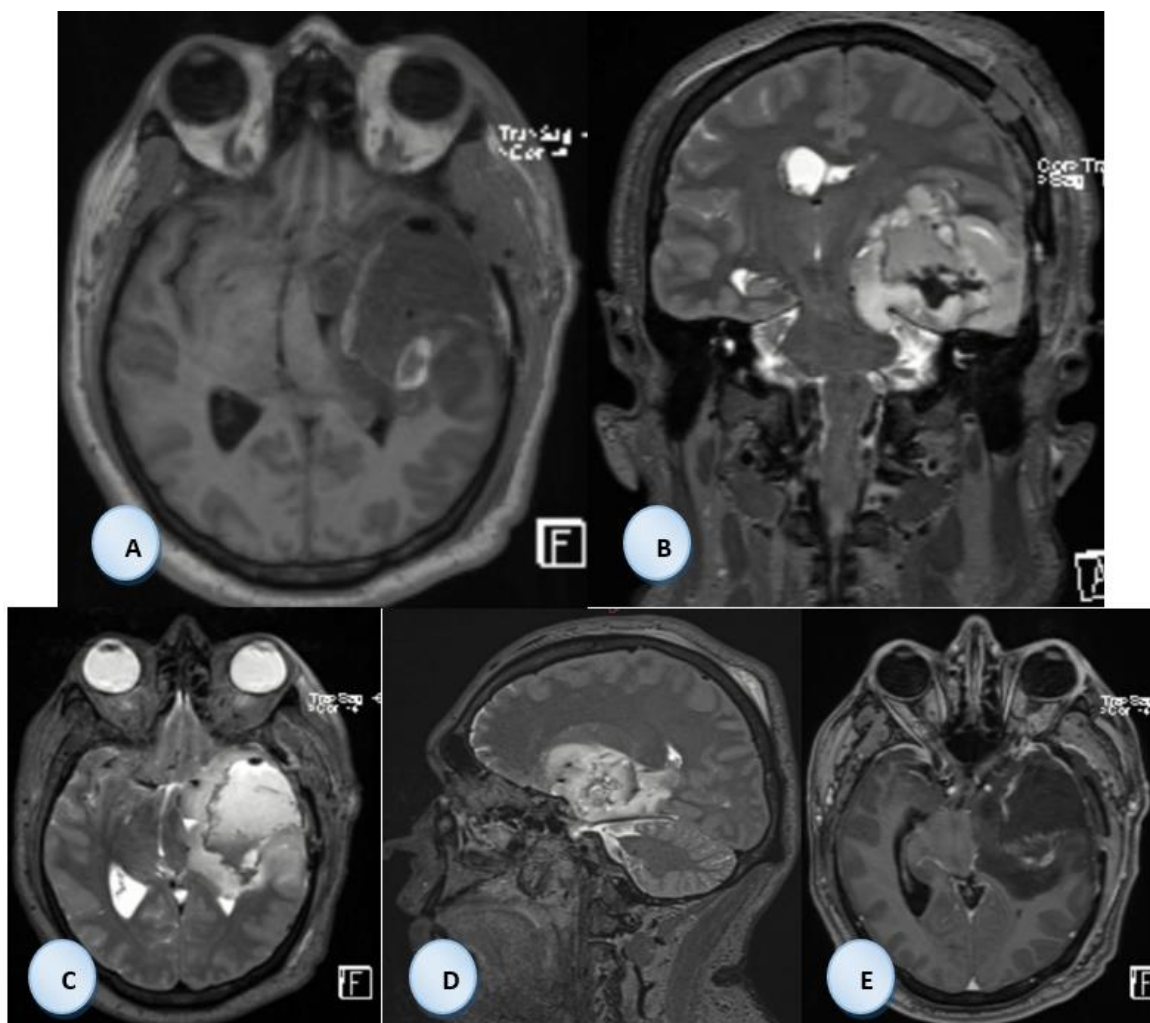


Figura 53. Hallazgos en la RM postquirúrgica. A) T1 axial. B) T2 coronal. C) T2 axial. D) T2 sagital. E) T1+C axial. Se evidencian estigmas postquirúrgicos en calota frontal izquierda y exéresis de lesión conocida frontotemporal izquierda ocupada por líquido simple; además de realce postcontraste de cubiertas durales y bordes quirúrgicos. No se observan signos evidentes de lesión residual al momento del estudio. Persiste compresión del mesencéfalo con herniación uncal y de ganglios basales y ventrículo izquierdo con desviación de la línea media en 10 mm. Además se observa imagen compatible con evento isquémico agudo en lóbulo temporal izquierdo y parte de circunvolución precentral. El resto del parénquima cerebral no presenta lesiones evidentes.

Fuente: Hospital Vozandes Quito, 2021.

Se interconsultó al servicio de Neuro-Oncología con el fin de lograr una valoración y manejo integral de especialidad, el mismo que solicitó panel de marcadores moleculares en pieza quirúrgica (TP53, codeleción 1p19q, IDH1-2, EGFR, ATRX, MGMT, TERT) para la identificación de estirpe tumoral y orientación terapéutica. Consecutivamente, ante una apta evolución clínica del paciente, se realizó el alta hospitalaria correspondiente y las indicaciones para su seguimiento y terapéutica adicional por consulta externa de especialidades.

Las citas subsecuentes por consulta externa encontraron al paciente con buen estado general, sin nuevas manifestaciones y sin progresión de déficits neurológicos, aunque persistía un temblor fino en mano izquierda y fallas mnésicas esporádicas.

Los resultados del estudio histopatológico informaron lesión intraaxial temporal izquierda compuesta por celularidad glial discretamente incrementada, con mínima atipia citológica e hiperchromasia nuclear, sin evidencia de necrosis. El tejido adyacente mostró estroma fibrilar con formación de microquistes (figura 54). Con técnicas de inmunohistoquímica, se identificó mutación de IDH, ATRX con pérdida de la expresión en células tumorales, no se identificó codeleción 1p19q, el índice proliferativo (Ki-67) alrededor de 1 a 2 %, p53 evidenció aislada y débil positividad en células lesionales.

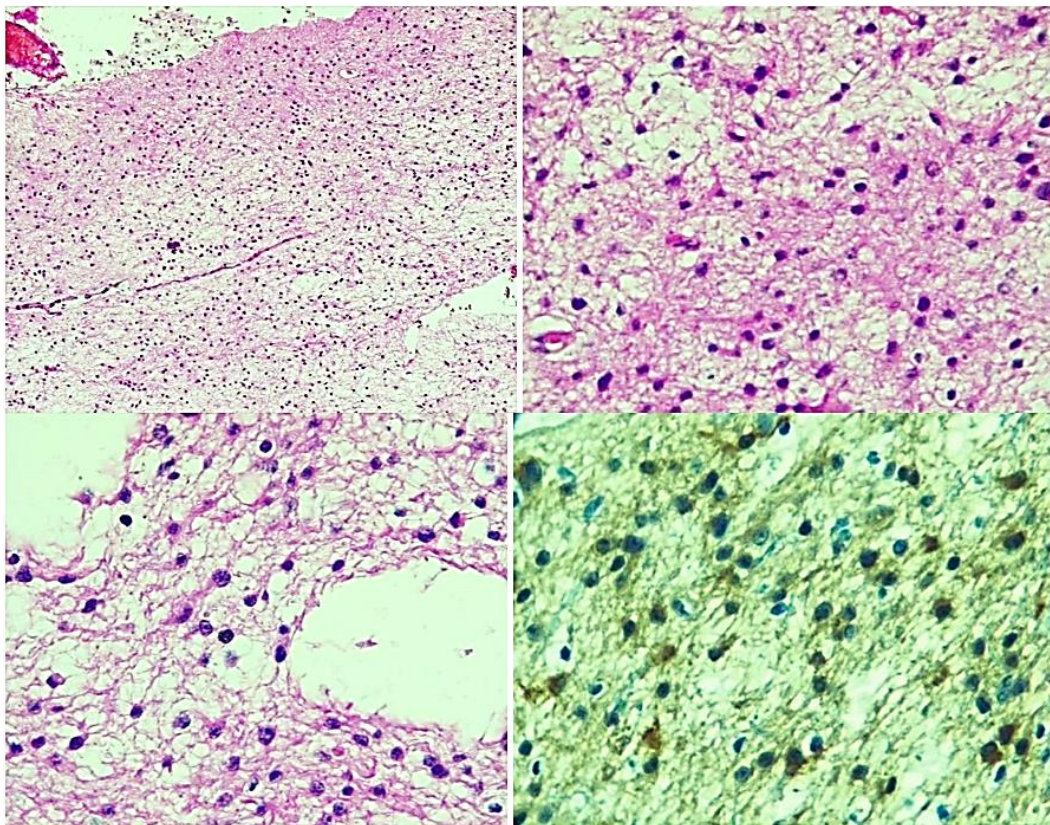


Figura 54. Hallazgos histopatológicos de la pieza quirúrgica correspondientes a un astrocitoma IDH mutado, OMS-grado II. **Fuente:** Hospital Vozandes Quito, 2021.

Por tanto, el análisis de la morfología de la lesión en conjunto con los resultados de histopatología e inmunohistoquímica conducen a estimar un diagnóstico de astrocitoma de bajo grado, IDH-mutado (OMS-grado II).

En conjunto con el diagnóstico señalado, y un buen estado funcional del paciente (KPS 90), se reconocieron criterios de alto riesgo, como la edad, estirpe astrocítica, lesión mayor a 6 cm, desviación de línea media, resección 80-85 % (parcial); por lo que en este contexto fue candidato a radioterapia + quimioterapia (esquema PCV), sin embargo, al no disponer de esta última en el medio local, fue iniciado citostático alquilante (temozolamida) concomitante con adecuada tolerancia; posteriormente, se inició adyuvancia conforme protocolo planificado.

En relación con su evolución actual, posterior a la resección quirúrgica subtotal y después de un ciclo de radioterapia y temozolamida concomitante durante 28 días y temozolamida adyuvante por seis ciclos, el paciente se ha mantenido estable, con exámenes complementarios de control dentro de parámetros normales y sin nueva evidencia tumoral en los estudios de imagen. No se han presentado nuevas manifestaciones neurológicas y el temblor ha desaparecido, no obstante, el paciente ha experimentado labilidad emocional y fallas en la memoria de corto plazo, además de cefalea ocasional, sueño y caída del cabello. Como se evidencia, el paciente ha experimentado una adecuada evolución clínica en relación con su mejor pronóstico. Actualmente, se encuentra retomando sus actividades cotidianas y presenta un muy buen estado general.

4 CAPÍTULO IV

4.1 DISCUSIÓN

La presente investigación se sustenta en el estudio del caso de un paciente masculino de 49 años con un diagnóstico de astrocitoma cerebral de bajo grado confirmado por histopatología e inmunohistoquímica, mismo que recibió tratamiento quirúrgico y radioquimioterapéutico, con evolución posterior favorable.

Los gliomas difusamente infiltrantes representan alrededor del 80 % de los tumores cerebrales primarios en adultos. En concordancia con los gliomas de bajo grado, nuestro paciente es un adulto maduro que se encuentra en el rango de edad de su diagnóstico (20-50 años), y con un ligero predominio respecto a su género. Su historial médico llama la atención puesto que no presenta antecedentes de importancia ni historia aparente de exposiciones a radiación ionizante; por otra parte, dada su ocupación, posee un historial de exposición a pesticidas, lo que podría otorgar, como se ha explicado, cierto riesgo para el desarrollo de estos tumores. No obstante, como se ha señalado, gran parte de estas neoplasias se presentan de manera aislada, sin poseer agentes causales identificables.

Gran parte de la heterogeneidad de estas neoplasias radica en que su variabilidad clínica y gradual progresión dificultan su detección precoz, dado que pueden ser sutiles en un principio. Con relación a ello, nuestro paciente tuvo que experimentar una agravación de su sintomatología y déficit neurológico (signos de bandera roja de la cefalea) para buscar atención médica. Las manifestaciones más frecuentes de estos tumores son convulsiones, cefalea y déficits neurológicos focales, mismas que se correspondieron con la presentación clínica del caso estudiado y necesarias de gran atención para una correcta evaluación neurológica.

Como se ha reflejado, la utilización de herramientas de apoyo diagnóstico rápido como la TC marcan una amplia diferencia en la atención activa de un paciente con sintomatología neurológica, siendo el pilar base para la posterior toma de decisiones y abordaje integral. Por su parte, la RMN es un método muy valioso e interesante, que aporta con información útil para el diagnóstico óptimo, y que además cuenta con varias modalidades de estudio que permiten una mejor caracterización de la etiología en análisis y a la vez, descartar otras patologías. De esta manera, los rasgos y cualidades que evidenciaron los estudios de imagen realizados en nuestro paciente pertenecieron a un glioma de bajo grado y se correlacionan igualmente con los hallazgos señalados por parte de la evidencia médica.

El estudio histopatológico y molecular, que ha evolucionado durante décadas, es la columna principal del diagnóstico y terapéutica dirigida en las neoplasias del SNC, como ya se ha recalado, misma que en el estudio de nuestro paciente significó un apoyo imprescindible al arrojar los rasgos definitivos para la adecuada clasificación y denominación del tumor y que al mismo tiempo predice la respuesta al tratamiento planificado y permite tener un vistazo general del pronóstico esperado.

Frente a un astrocitoma difuso (OMS-grado II) con características favorables (principalmente mutación IDH), se tiene a disposición varias modalidades terapéuticas; por tanto, el régimen que incluyó en nuestro paciente resección quirúrgica subtotal y radioquimioterapia adicional, conlleva, de manera general, un mejor pronóstico con respecto a otros tipos de gliomas más agresivos, sin dejar de lado el estudio y desarrollo de nuevas terapias.

De esta manera, el análisis del caso, la organización de la información clave, los datos y procedimientos realizados, en conjunto con la revisión adecuada de la evidencia, puede aportar conocimiento oportuno para el desarrollo de protocolos médicos o implementación de herramientas que garanticen un correcto abordaje del paciente con alteración neurológica y más específicamente de los tumores del SNC en la práctica clínica.

Como se advierte, se trata de entidades de baja prevalencia y gran heterogeneidad por lo que su estudio y abordaje es limitado, más aún en muchos contextos locales, en la que los conocimientos, recursos y práctica son escasas, lo que hace que su diagnóstico y tratamiento sean un desafío actual. De esta manera, se convierte en una temática de gran relevancia no solo clínica, sino también colectiva debido a la falta de estrategias sólidas de prevención primaria y al alto impacto social que producen, lo que apremia un mayor estudio de su complejidad.

En el Ecuador existe escasa evidencia disponible respecto a lo mencionado, sin embargo, se han realizado dos estudios en hospitales de referencia nacional de la ciudad Quito, que describieron algunas variables en pacientes con tumores cerebrales. El primero (51) se realizó en el Hospital Carlos Andrade Marín, cuyo propósito fue describir las características clínico-patológicas y mortalidad a dos años en 42 pacientes con gliomas, con una edad promedio de 50 años, empleando un análisis de supervivencia. Como hallazgos principales, las manifestaciones más comunes fueron cefalea, crisis convulsivas y hemiparesia; a su vez, los gliomas de grado II y III fueron los predominantes y la mortalidad global a los 2 años fue del 57 %, siendo aquellos mayores de 40 años los que tuvieron un peor pronóstico. No obstante, recalcan que los avances que han aumentado la sobrevida son limitados y el pronóstico sigue

siendo funesto, pues, la mortalidad de los gliomas de alto grado se aproxima al 95 % en 5 años. La segunda investigación (52) fue realizada en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, misma que constó de un estudio de corte transversal que estableció variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas de 24 pacientes menores de 14 años con un diagnóstico de tumor de fosa posterior. Como primordiales resultados el diagnóstico histopatológico más frecuente fue el meduloblastoma (45.8 %), seguido de ependimoma (29.2 %) y astrocitoma cerebeloso (12.5 %), siendo la principal presentación clínica la hipertensión intracraneal. De igual forma, este estudio plantea la necesidad de realización de estudios similares que reflejen de mejor manera las características de esta patología frecuente en pediatría.

A pesar de que los rasgos y características descritas en estos estudios se correlacionan con los reportes de la literatura, cabe mencionar que sus diseños son limitados e insuficientes para llegar a conclusiones definitivas. Sin embargo, hacen hincapié en que el reconocimiento de la variabilidad clínica de presentación, el uso adecuado y oportuno de estudios diagnósticos como neuroimagen e histopatología, son aspectos esenciales que influyen favorablemente en la supervivencia de estos pacientes, de la mano con un equipo de manejo multidisciplinario.

Finalmente, el análisis crítico del caso estudiado ha permitido constatar que el manejo del paciente presentado ha sido acorde en su mayoría respecto a las pautas universales, a la vez que la información presentada concuerda con lo expuesto por la literatura y evidencia referenciada. Por tanto, afortunadamente, el abordaje diagnóstico-terapéutico adecuado, en asociación con protocolos médicos especializados, permitieron de nuestro paciente una aproximación exitosa y una evolución adecuada hasta la fecha. Asimismo, permitió identificar varias limitaciones locales en relación con la atención y evaluación neurológica, más aún en la relacionada a las neoplasias del SNC; por tanto este estudio se ha realizado con la intención de aportar con un mayor conocimiento respecto a estas entidades, y que brinde las herramientas necesarias para la práctica clínica apropiada y el bienestar del paciente, a la expectativa de que los avances biológicos y proyecciones terapéuticas permitan mejorar el pronóstico de los tumores cerebrales primarios.

5 CAPÍTULO V

5.1 CONCLUSIONES

Los tumores del SNC representan aproximadamente el 2 % de todos los cánceres y comprenden un grupo muy heterogéneo de neoplasias que surgen de diferentes líneas celulares dentro del SNC (primarios) o de cánceres sistémicos que han hecho metástasis a dicho lugar (secundarios), los últimos son más frecuentes. Además, representan tasas desproporcionadas de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica y adulta.

Los gliomas representan la categoría más grande de los tumores cerebrales primarios e incluyen en orden de frecuencia a astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas, cada uno con neoplasias que abarcan un amplio espectro de agresividad biológica.

La mayoría de los tumores cerebrales primarios en adultos son esporádicos. Sin embargo, solo la exposición a altas dosis de radiación ionizante ha mostrado evidencia consistente como factor de riesgo ambiental y no se ha demostrado que otro tipo de exposiciones aumenten el riesgo.

Los tumores cerebrales pueden producir síntomas y signos por invasión cerebral local, compresión de estructuras adyacentes y aumento de la PIC. Además de la histología y comportamiento del tumor, las manifestaciones clínicas están determinadas por la función de las áreas del cerebro involucradas, siendo las más frecuentes cefalea, convulsiones y déficits neurológicos.

La evaluación adecuada del paciente con sospecha de tumor cerebral requiere una historia clínica detallada, evaluación neurológica completa y estudios de neuroimagen de diagnóstico apropiados, los cuales aportan con ventajas muy útiles. De igual manera, se debe realizar la evaluación oportuna e imágenes de emergencia en pacientes con signos de bandera roja de la cefalea.

El pilar base de la clasificación de los tumores del SNC y particularmente los gliomas es la microscopía, con la ayuda del análisis inmunohistoquímico y molecular. La clasificación y directrices de la OMS son las más usadas ampliamente y promueven la evaluación integrada

y estratificada, adaptando parámetros histológicos y genéticos en un solo diagnóstico, con utilidad clínico-patológica.

Los gliomas se organizan principalmente según la histología del tumor, el estado de mutación IDH y algunas alteraciones adicionales moleculares clave, que inclusive aportan con información respecto al pronóstico y respuesta al tratamiento. Sin embargo, la historia natural señala que los gliomas de bajo grado finalmente progresan a gliomas de alto grado. Por ello, el glioblastoma es el tumor primario más agresivo y con peor pronóstico de todos los gliomas.

Los astrocitomas difusos (OMS-grado II) son tumores gliales de bajo grado, de lento crecimiento, caracterizados por una mayor diferenciación celular, pleomorfismo moderado, con presencia de mutaciones ATRX y TP53, ausencia de codeleción 1p/19q y tienen un potencial intrínseco para la progresión maligna. La uniformidad morfológica y celular pueden ser hallazgos útiles para el reconocimiento de estos tumores en relación con otras neoplasias.

El futuro de las neoplasias del SNC se basa en el diagnóstico temprano, así como en la incidencia oportuna sobre los factores de riesgo conocidos, de manera que el continuo conocimiento acerca de sus características biológicas puede mejorar su pronóstico.

Actualmente, en adición al tratamiento sintomático efectivo, se dispone de tres modalidades terapéuticas para los tumores primarios del SNC: cirugía, radioterapia y quimioterapia. El manejo depende de la localización, la histopatología, las características del tumor y las características del paciente. No obstante, una resección segura máxima, de ser factible, es el tratamiento inicial preferido para todos los gliomas. De la mano, los actuales progresos significativos se centran en el desarrollo de nuevas e interesantes terapias moleculares dirigidas en conjunto con el constante desarrollo de la neurocirugía.

En cuanto a este estudio, ante lo sucedido con nuestro paciente, se concluye que el manejo actual de los tumores del SNC es adecuado en solo una minoría del entorno local, por lo que la práctica es limitada en gran parte de nuestro país, comenzando con lo relacionado a la evaluación y abordaje de pacientes con afectación neurológica. Por tanto, un mayor estudio acerca de estas neoplasias podría identificarlas oportunamente y producir un efecto positivo en los resultados terapéuticos y pronósticos futuros.

5.2 RECOMENDACIONES

Se debe prestar especial atención a aquellos pacientes con antecedentes de enfermedades o síndromes de predisposición al cáncer y/o historial de exposición a radiación ionizante o ambiental que puedan desencadenar en el desarrollo de tumores primarios del SNC.

La elaboración de una historia clínica detallada es imprescindible para una correcta aproximación a la patología neurológica, que incluya una evaluación neurológica completa y estudios de neuroimagen apropiados.

Además de la RM multimodal, como las imágenes ponderadas por difusión y las imágenes con tensor de difusión, se recomienda utilizar la técnica de perfusión y la espectroscopia por RM para caracterizar mejor la celularidad, la vascularización y el metabolismo del tumor, respectivamente, pudiendo ayudar a distinguir el tumor de los procesos no neoplásicos, incluido el efecto del tratamiento.

Los hallazgos de los estudios histopatológicos y moleculares de los tejidos tumorales deben prevalecer por sobre los clínicos y radiológicos, a fin de conseguir una mejor caracterización del tumor y su diagnóstico preciso, que lleve a una terapia dirigida y personalizada.

La principal limitación que tiene este estudio es que es puramente descriptivo, por lo tanto, es necesario que se realicen estudios prospectivos o ensayos clínicos que permitan estudiar de mejor manera el comportamiento de estas patologías, así como las intervenciones necesarias para controlarlas, empezando desde la atención primaria de salud. De la mano, en nuestro medio es indudable la necesidad de un mayor estudio de estas entidades, a fin de abordarlas integral y multidisciplinariamente.

Por último, se recomienda mejorar la educación médica en Neurología durante el pregrado, especialmente en lo que al Razonamiento de Diagnóstico Clínico se refiere, para de esta manera, facilitar el diagnóstico precoz y referencia oportuna de pacientes seleccionados.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castillo M. History and Evolution of Brain Tumor Imaging: Insights through Radiology. *Radiology*. 2014 nov;273(2S):S111-25.
2. Kirkpatrick DB. The first primary brain-tumor operation. *J Neurosurg*. 1984 nov;61(5):809-13.
3. Marino R, Gonzales-Portillo M. Preconquest Peruvian Neurosurgeons: A Study of Inca and Pre-Columbian Trephination and the Art of Medicine in Ancient Peru. *Neurosurgery*. 2000 oct 1;47(4):940-50.
4. Alegría-Loyola A, Galnares-Olalde A, Mercado M. Tumores del sistema nervioso central. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):330-70.
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 ago 2;23(8):1231-51.
6. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol*. 2021 oct 1;23:III1-105.
7. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *The Lancet*. 2018 ago;392(10145):432-46.
8. Perkins A, Liu G. Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment. *American Academy of Family Physicians*. 2016;93(3).
9. Purkait S. Pathology, Molecular Biology and Classification of Gliomas. En: Evidence based practice in Neuro-oncology. Singapore: Springer Singapore; 2021. p. 37-55.
10. Sinning M. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017 may;28(3):339-42.
11. Chougule M. Introduction to WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System, 2016. En: *Neuropathology of Brain Tumors with Radiologic Correlates*. Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 9-13.
12. Nikova A, Birbilis T. The Basic Steps of Evolution of Brain Surgery. *Maedica A Journal of Clinical Medicine*. 2017;12(4):297-305.
13. Ostrom QT, Fahmideh MA, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol*. 2019 nov 4;21(11):1357-75.
14. Margeta M, Perry A. Central Nervous System. En: *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1293-6.
15. DeAngelis L, Wen P. Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso. En: *Harrison Principios de Medicina Interna*. 21e ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2022.
16. Dorsey J, Salinas R, Dang M, Alonso-Basanta M, Judy K, Maity A, et al. Cáncer del sistema nervioso central. En: *Abeloff Oncología Clínica*. 6.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 906-57.

17. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol.* 2012 nov 1;14(11):1316-24.
18. Bowers DC, Nathan PC, Constine L, Woodman C, Bhatia S, Keller K, et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013 jul;14(8):e321-8.
19. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2012 ago;380(9840):499-505.
20. Corle C, Makale M, Kesari S. Cell phones and glioma risk: a review of the evidence. *J Neurooncol.* 2012 ene 19;106(1):1-13.
21. Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, et al. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Cancer.* 2017 nov 1;141(9):1771-82.
22. Shah DS, Sanan A, Morell AA, Eichberg DG, Shah AH, Luther E, et al. Traumatic brain injury and subsequent brain tumor development: a systematic review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2022 jun 1;
23. Amirian ES, Zhou R, Wrensch MR, Olson SH, Scheurer ME, Il'yasova D, et al. Approaching a Scientific Consensus on the Association between Allergies and Glioma Risk: A Report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2016 feb 1;25(2):282-90.
24. Wheeler L, Huncharek M, Kupelnick B. Dietary Cured Meat and the Risk of Adult Glioma: A Meta-Analysis of Nine Observational Studies. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology.* 2003;22(2):10.
25. Clark J, Longo D. Biología de la célula cancerosa. En: *Harrison Principios de Medicina Interna.* 21e ed. Harrison. Principios de Medicina Interna: McGraw-Hill Education; 2022.
26. Chougule M. Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors. En: *Neuropathology of Brain Tumors with Radiologic Correlates.* Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 15-72.
27. Osborn A, Hedlund G, Salzman K. Introduction to Neoplasms, Cysts, and Tumor-Like Lesions. En: *Osborn's Brain.* 2.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 497-508.
28. DeAngelis L. TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. En: *Goldman-Cecil Medicine.* 26.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1260-70.
29. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* International Agency for Research on Cancer. 2020.
30. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). *Cancer.* 2008 ene 15;112(2):416-32.
31. Contreras LE. EPIDEMIOLOGÍA DE TUMORES CEREBRALES. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2017 may;28(3):332-8.
32. Cueva P, Yépez J, Tarupi W. *Epidemiología del Cáncer en Quito 2011-2015.* Quito; 2019.
33. Miranda-Filho A, Piñeros M, Soerjomataram I, Deltour I, Bray F. Cancers of the brain and CNS: Global patterns and trends in incidence. *Neuro Oncol.* 2017;19(2):270-80.

34. Piñeros M, Sierra MS, Izarzugaza MI, Forman D. Descriptive epidemiology of brain and central nervous system cancers in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016 sep 1;44:S141-9.
35. Riano I, Bravo P, Bravo LE, Garcia LS, Collazos P, Carrascal E. Incidence, Mortality, and Survival Trends of Primary CNS Tumors in Cali, Colombia, From 1962 to 2019. *JCO Glob Oncol.* 2020 nov;(6):1712-20.
36. Abolanle AA K, Amina S, Muhammad A, Hina A, Omowumi T K, Omowumi O A, et al. Brain Tumor: An overview of the basic clinical manifestations and treatment. *Global Journal of Cancer Therapy.* 2020 oct 20;6(1):038-41.
37. Preibisch C, Tóth V, Zimmer C. MR Perfusion Imaging. En: *Brain Tumor Imaging.* Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2013. p. 75-98.
38. Osborn A, Salzman K, Jhaveri M. Neoplasms. En: *Diagnostic Imaging Brain.* 3.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 430-539.
39. Chander A, Devarajan SLJ. Radiology in Modern Neuro-Oncology Practice. En: *Evidence based practice in Neuro-oncology.* Singapore: Springer Singapore; 2021. p. 91-110.
40. Zhou M, Zhou Y, Liao H, Rowland BC, Kong X, Arvold ND, et al. Diagnostic accuracy of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy in newly diagnosed brain mass and suspected recurrent gliomas. *Neuro Oncol.* 2018 ago 2;20(9):1262-71.
41. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat Med.* 2012 abr 26;18(4):624-9.
42. Yohannan DG, Alex RB, Oommen AM, Kesavadas C. Neuro-Anatomy for Oncologist. En: *Evidence based practice in Neuro-oncology.* Singapore: Springer Singapore; 2021. p. 9-35.
43. Pan C, Diplas BH, Chen X, Wu Y, Xiao X, Jiang L, et al. Molecular profiling of tumors of the brainstem by sequencing of CSF-derived circulating tumor DNA. *Acta Neuropathol.* 2019 feb 20;137(2):297-306.
44. Gu W, Rauschecker AM, Hsu E, Zorn KC, Sucu Y, Federman S, et al. Detection of Neoplasms by Metagenomic Next-Generation Sequencing of Cerebrospinal Fluid. *JAMA Neurol.* 2021 nov 1;78(11):1355.
45. Cano-Valdez AM, Sevilla-Lizcano DB. Pathological Classification of Brain Tumors. En: *Principles of Neuro-Oncology.* Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 75-105.
46. Yachnis A, Rivera-Zengotita M. Diffuse Gliomas: Astrocytic. En: *Neuropathology.* Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 72-83.
47. Brat D, Perry A. Astrocytic and Oligodendroglial Tumors. En: *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach.* 2.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 91-121.
48. Osborn A, Hedlund G, Salzman K. Astrocytomas. En: *Osborn's Brain.* 2.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 509-50.
49. Chang SM, Messersmith H, Ahluwalia M, Andrews D, Brastianos PK, Gaspar LE, et al. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: summary of SNO and ASCO endorsement of the Congress of Neurological Surgeons guidelines*. *Neuro Oncol.* 2019 mar 18;21(4):424-7.

50. Roque A, Hochberg F, Baehring J. Primary Nervous System Tumors in Adults. En: Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. 8.^a ed. USA: Elsevier; 2022. p. 1105-15.
51. Morejón Quezada C, Pinargote Chica E, Barragán Sánchez D, Sigcha Báez F, Cueva Mesa V. Gliomas cerebrales en el adulto: Descripción de los hallazgos clínicos, patológicos y sobrevida a dos años en el Hospital Carlos Andrade Marín. Cambios. 2017;16(1):20-3.
52. Jara-Lalama J, Díaz-Garrido D, Parra-Iñiguez MF, Maya-Castro M, Valencia-Calderón C. Características Clínicas y Epidemiológicas de los Tumores de Fosa Posterior en Pacientes Pediátricos. Experiencia en un Centro de Referencia Nacional. Revista Ecuatoriana de Neurología. 2017;26(3):243-50.

7 ANEXOS

Tumores astrocíticos difusos y oligodendrogiales	GRADO
• Astrocitoma difuso, IDH-mutado	II
➤ Astrocitoma gemistocítico, IDH-mutado	II
• Astrocitoma difuso, IDH-nativo	II
• Astrocitoma difuso, NOS	II
• Astrocitoma anaplásico, IDH-mutado	III
• Astrocitoma anaplásico, IDH-nativo	III
• Astrocitoma anaplásico, NOS	III
• Glioblastoma, IDH-nativo	IV
➤ Glioblastoma de células gigantes	IV
➤ Gliosarcoma	IV
➤ Glioblastoma epitelioides	IV
• Glioblastoma, IDH-mutado	IV
• Glioblastoma, NOS	IV
• Glioma difuso de la línea media, H3K27M-mutado	IV
• Oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p/19q codeleciónado	II
• Oligodendroglioma, NOS	II
• Oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado y 1p/19q codeleciónado	III
• Oligodendroglioma anaplásico, NOS	III
• Oligoastrocitoma, NOS	II
• Oligoastrocitoma anaplásico, NOS	III
Otros tumores astrocíticos	
• Astrocitoma pilocítico	I
• Astrocitoma pilomixoides	NA
• Astrocitoma subependimario de células gigantes	I
• Xantoastrocitoma pleomórfico	II
• Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico	III
Tumores ependimarios	
• Subependimoma	I
• Ependimoma mixopapilar	I
• Ependimoma	II
➤ Ependimoma papilar	
➤ Ependimoma de células claras	
➤ Ependimoma tancítico	
• Ependimoma, fusión RELN positiva	II o III
• Ependimoma anaplásico	III
Otros gliomas	
• Glioma cordoide del tercer ventrículo	II
• Glioma angiocéntrico	I
• Astroblastoma	NA

Clasificación de los tumores gliales. OMS, 2016 (7,11,45).



Clasificación de los gliomas difusos en adultos. OMS, 2021 (5,7,11,16,45).

