

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y ANATOMOPATOLÓGICA EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL DE ORIGEN GLIAL”**

GUSTAVO NOEL HERNÁNDEZ SALAZAR

Tesis

Presentada ante las autoridades de la

Escuela de Estudios de Postgrado de la

Facultad de Ciencias Médicas

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología con Énfasis En Patología
Clínica Y Anatómica**

Para obtener el grado de

**Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología con énfasis en patología
clínica y anatómica**

Abril 2020

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	PÁGINAS
Resumen	i
I. Introducción	1
II. Antecedentes	3
2.1. Características histopatológicas generales	3
2.2. Gliomas difusos	3
2.3. Astrocitomas difusos	4
2.4. Oligodendrogliomas	5
2.5. Astrocitoma pilocítico	9
2.6. Ependimomas	11
2.7. Incidencia en adultos y niños	13
2.8. Variaciones geográficas y étnicas	16
2.9. Diferencias de incidencia por sexo, etnia y localización	17
2.10. Factores ambientales	18
2.11. Consideraciones clínicas generales	21
III. Objetivos	24
3.1. Objetivo general	24
3.2. Objetivos específicos	24
IV. Material y métodos	25
4.1. Tipo de estudio	25
4.2. Población	25
4.3. Selección y tamaño de la muestra	25
4.4. Unidad de análisis	25
4.5. Criterios de inclusión y exclusión	25
4.6. Variables estudiadas	26
4.7. Operacionalización de las variables	27
4.8. Instrumentos utilizados para la recolección de datos	31
4.9. Procedimientos para la recolección de datos	31
4.10. Aspectos éticos de la investigación	31
4.11. Procedimientos de análisis de la información	32
V. Resultados	33
VI. Discusión y análisis de resultados	40

6.1.	Conclusiones	44
6.2.	Recomendaciones	45
VII.	Referencias bibliográficas	46
VIII.	Anexo	50

ÍNDICE DE TABLAS

	PÁGINAS
Tabla 1. Aspectos sociodemográficos de pacientes con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central de origen glial.	35
Tabla 2. Distribución de frecuencias y porcentajes de signos/síntomas de inicio del cuadro clínico por grado histopatológico del tumor.	36
Tabla 3. Distribución de frecuencia y porcentajes de signos/síntomas clínicos de inicio por tiempo de evolución (3 meses).	37
Tabla 4. Distribución de frecuencias y porcentajes de neoplasias gliales por tipo histopatológico y por sexo.	38
Tabla 5. Distribución frecuencias y porcentajes de neoplasias gliales por tipo histopatológico y por grupo etario.	39

Resumen

Introducción: Los tumores del sistema nervioso central de origen glial representan la población más grande de tumores malignos cerebrales, en un 81% del total. Clínicamente estos tumores se presentan de una forma muy inespecífica, desde cefalea y déficit neurológico focal hasta crisis convulsivas y signos de hipertensión endocraneal, los índices de incidencia varían con cada región geográfica. **Antecedentes:** Tipos histológicos: astrocitomas, oligodendrogliomas, mixtos, glioblastomas. Según OMS, son 4 los grados histológicos. Más comunes en adultos masculinos a partir de los 54 años. **Objetivos:** Caracterizar la epidemiología, clínica e histopatología en pacientes con diagnóstico de tumor del sistema nervioso central del origen glial del Hospital Roosevelt. **Metodología:** Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron 92 pacientes con diagnóstico de neoplasia del sistema nervioso central de origen glial en el Departamento de Laboratorios Clínicos y Patología del Hospital Roosevelt del año 2011 al año 2015. **Resultados:** Grupo etario más frecuente de 41 a 50 años con 28.26%, pacientes de sexo masculino representaron el 57.61%, el glioblastoma representó el 34.78%. En el departamento de Guatemala residen 53.36% de los pacientes. El déficit neurológico focal y episodios comiciales fueron signos/síntomas de inicio más frecuentes en gliomas de grado histológico IV con 43.75% cada uno. El 73.17% de los episodios comiciales y el 51.72% de los déficit neurológicos focales fueron menores a 3 meses. **Conclusiones:** El glioblastoma multiforme (Grado IV, OMS) es más frecuente en pacientes adultos masculinos entre los 41 a 50 años. Los signos/síntomas de gliomas de altos grado (III y IV, OMS) fueron menores a 3 meses.

Palabras clave: glioblastoma, déficit neurológico focal, comicial, grado histológico.

I. INTRODUCCIÓN

El programa SEER (The National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results) sitúa a los tumores del sistema nervioso central en la 16va posición de los tumores más frecuentes en Estados Unidos, estimando 23,820 casos nuevos para el 2019, con 17,760 muertes. Para el año 2016, se estimó un aproximado de 165,813 personas con tumores del sistema nervioso central en Estados Unidos, con una edad promedio de diagnóstico de 59 años. El número de muertes por 100,000 personas de raza hispana de sexo masculino es de 3.5 y de sexo femenino 2.6. (1)

Los tumores del sistema nervioso central de origen glial representan la población más grande de tumores malignos cerebrales, en un 81% del total. Se reportan diferentes tasas de incidencia a nivel mundial, siendo más alto en Europa con 5.5 por 100,000 personas seguido por Norte América con 5.3 por 100,000 personas, sin embargo la región Africana Sub-Sahariana se reporta una incidencia de 0.8 por 100,000 personas. Teniendo en cuenta lo anterior, es difícil determinar si estas diferencias geográficas son verdaderas o causas de la variación en cuanto a la técnica de recolección de datos y/o métodos de vigilancia local de cada región.(2)

Clínicamente estos tumores se presentan de una forma muy inespecífica, que incluye una variedad de signos y síntomas, desde cefalea y déficit neurológico focal hasta crisis convulsivas y signos de hipertensión endocraneal. Además, la heterogeneidad histopatológica de estos tumores hace que su clasificación sea relativamente confusa y sujeta a variabilidad interobservador. Por lo que, de acuerdo con los criterios histopatológicos de la Organización Mundial de Salud (OMS, 2016), estas neoplasias pueden clasificarse en múltiples tipos específicos y en 4 grados histológicos de malignidad. Los más comunes son los astrocíticos (Grados I – IV, OMS) y oligodendrocíticos (Grado I-IV, OMS); aunque estas neoplasias son típicamente malignas, no todas se comportan de forma agresiva.(2) Además de reportarse importantes diferencias en cuanto a la distribución de estas neoplasias por sexo, edad y presentación clínica.

La heterogeneidad de estas neoplasias, en términos histopatológicos, grados histológicos, comportamiento clínico, y distribución epidemiológica aumenta la complejidad de factores de riesgo. Actualmente el Hospital Roosevelt cuenta con un servicio de diagnóstico (Radiología y Patología) así como un servicio de Neurocirugía para el manejo y tratamiento de este tipo de neoplasia, pero en general no se cuenta con datos que caractericen la situación actual de

estos tumores. En el presente estudio, se revisó de manera retrospectiva los expedientes clínicos de los pacientes por datos epidemiológicos importantes en cuanto distribución de edad y sexo, datos clínicos enfocados en presentación y tiempo de evolución y datos histopatológicos enfocados en grado histológico. Encontrando más frecuentes a pacientes masculinos de 41 a 50 años, con neoplasias de III y IV grado histológico (específicamente glioblastoma) con presentaciones clínicas de déficit focal y episodios comiciales menor a tres meses.

II. ANTECEDENTES

2.1. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS GENERALES

Los gliomas o tumores del sistema nervioso central de origen glial son el tumor primario más frecuente del sistema nervioso central y forman un grupo heterogéneo de neoplasias con múltiples tipos histológicos y grados de malignidad. Estos se consideran originados de células gliales progenitoras o células madre que desarrollando características gliales durante la transformación neoplásica. Recientemente, el diagnóstico histológico era el “gold standard” para la clasificación, dando importante información pronóstica y formando bases teóricas para el tratamiento del paciente. El análisis microscópico de histoquímica ha sido realizado por más de un siglo, especialmente en secciones de hematoxilina-eosina. Así como lo reflejan las subsecuentes ediciones de las clasificaciones de tumores del sistema nervioso central de la Organización mundial de la Salud, las ideas sobre la más adecuada taxonomía y definición de la neoplasia del sistema nervioso central han cambiado en el tiempo. Por más de 3 décadas, el análisis inmunohistoquímico se ha incrementado en uso mejorando la agudeza en el diagnóstico. Hasta ahora este análisis se ha enfocado en la diferenciación celular reemplazando a la microscopía electrónica para la determinación del linaje celular. Sin embargo, la reciente adición de estudios moleculares ha expandido la utilidad de la inmunohistoquímica para proveer diagnóstico, pronóstico, y predicción para los gliomas.(3)

Tipificar y gradificar los gliomas es relativamente un camino recto para los tumores prototipo. En la práctica diaria, sin embargo estas neoplasias frecuentemente muestran características entre extremos, entiéndase una combinación de características astrocíticas y oligodendrogiales. Incluso la clasificación puede ser desafiante debido a lo inadecuado del tejido, criterios imprecisos de diagnóstico, y porque la biología de los gliomas no es totalmente representada por su histología sola, incluso durante dos décadas se ha evidenciado que algunas características moleculares se correlacionan mejor con la biología del glioma. Debido a esto en el 2016, la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó características histológicas y moleculares en la definición integrada de los múltiples tipos de gliomas.(4)

2.2. GLIOMAS DIFUSOS

Representan la vasta mayoría de neoplasias gliales en adultos. Estos se caracterizan por un patrón de crecimiento infiltrativo dentro del parénquima del sistema nervioso central, con

células tumorales invadiendo individualmente como o como grupos de células formando una red a través del neuropilo. El crecimiento difuso de los gliomas generalmente está acompañado de agregación de células neoplásicas alrededor de neuronas (satelitis perineural), vasos sanguíneos y la membrana pial-gliial. Los gliomas difusos tienden a invadir a largas distancias a través de los tractos de fibras mielinizadas, frecuentemente atraviesan el cuerpo calloso al hemisferio opuesto (patrón de mariposa). La matriz de los gliomas en áreas poco celulares o periféricas consiste regularmente en materia blanca y/o gris normal o pueden mostrar cambios microquísticos y gliosis. La apropiada correlación de secciones histológicas de gliomas/glioblastomas difusos de alto grado con imágenes radiológicas revela que las células tumorales están presentes varios centímetros fuera del área de borramiento. Ocasionalmente, los gliomas difusos largamente extendidos pueden presentar múltiples focos hipercelulares, proliferación microvascular y necrosis.(3)

Tradicionalmente los gliomas difusos pueden ser astrocíticos, oligodendrogliales o mixtos (oligodendrogliales-astrocíticos), y gradificados por la OMS como grado II (bajo grado), grado III (anaplásicos), o grado IV (glioblastoma).(5)

Para subtipificar adecuadamente los gliomas difusos tradicionalmente se basan en el parecido de las células tumorales a las células gliales no neoplásicas. Todas aquellas con núcleo redondo, uniforme generalmente son considerados oligodendrogliomas, en comparación con células con irregularidades nucleares e hiper cromasia, son llamados astrocitomas.(3)

2.3. ASTROCITOMAS DIFUSOS

Son tumores gliales infiltrantes del sistema nervioso central, que macroscópicamente forman una masa mal definida que resulta en un agrandamiento y distorsión de las estructuras anatómicas involucradas; tienden a no formar un margen que los separe del tejido cerebral adyacente por lo que son muy difíciles de resear completamente durante la cirugía, esto se corresponde bien con su apariencia microscópica donde se observan como regiones hipercelulares del cerebro o medula espinal entremezclados con elementos celulares normales entrampados. Las células tumorales forman estructuras secundarias alrededor de vasos sanguíneos, neuronas y membrana pia-gliial limitante. En contraste con los núcleos redondos y citoplasma claro de los oligodendrogliomas, las células de los astrocitomas difusos presentan núcleos más grandes, elongados, angulados con citoplasma eosinófilo fibrilar. La hiper cromasia y el agrandamiento nuclear, asociados con “crowding” y formación de “cluster” puede servir para distinguir astrocitos neoplásicos de reactivos. Sin embargo, hallazgos

moleculares pueden ayudar a distinguir mejor esta neoplasia astrocítica de oligodendroglial. En pacientes pediátricos, los hallazgos de población celular bifásica y fibras de Rosenthal y/o cuerpos granulares eosinófilo pueden sugerir el diagnóstico de astrocitoma pilocítico y no de astrocitoma difuso. El astrocitoma difuso convencional regularmente muestra un “núcleo desnudo” sobre un fondo denso fibrilar debido a que el citoplasma de dichas células se confunde el neuropilo nativo del sistema nervioso central. La variante de astrocitoma protoplásmico ya no está incluido en la clasificación 2016 de la OMS por la falta de reproducibilidad en la definición.(6)

2.3.1. GRADIFICACIÓN DE LOS ASTROCITOMAS

Inicialmente se utilizaron 2 parámetros: anaplasia y el número de mitosis, y se aplicaron a todos los tumores con diferenciación astrocítica incluyendo a la variante pilocítica. Sin embargo, aunque estos parámetros fueron asignados para reconocer 4 grados, solo mostraron 2 curvas de supervivencia cuando estos fueron aplicados a series retrospectivas. Varios cambios fueron realizados y se excluyó a los astrocitomas pilocíticos, resultando en curvas que mostraron 3 grados (bajo grado, astrocitoma anaplásico, y glioblastoma). Sin embargo, fueron rechazados ya que los parámetros no fueron detallados y los grados claramente definidos. Por lo que en 1988 se consideraron 4 criterios: atipia nuclear, actividad mitótica, necrosis, y proliferación microvascular: basado en estos criterios se asignaron grados de 2 a 4 y los astrocitomas pilocíticos se asignaron inherentemente como grado 1. Por lo que los criterios son: pleomorfismo nuclear/alta densidad celular/actividad mitótica (límites poco claros), proliferación microvascular y necrosis. Un astrocitoma difuso sin estas características se considera grado II (bajo grado); astrocitoma con alta actividad mitótica se considera grado III (Astrocitoma anaplásico) y con presencia de proliferación microvascular y/o necrosis se considera grado IV (Glioblastoma).(5)

2.4. OLIGODENDROGLIOMAS

Cerca del 75% de los gliomas difusos en pacientes adultos son astrocíticos y aproximadamente dos tercios de estos son representados en su forma maligna, glioblastoma. Los oligodendrogliomas y oligoastrocitomas han sido agrupados de manera general como “oligodendrogliomas” y representan menos del 10% los gliomas difusos. Vale la pena resaltar que en pacientes pediátricos las variantes de gliomas más frecuentes son de patrón de crecimiento circunscrito y los oligodendrogliomas son raros, representando menos del 4% de los tumores primarios del sistema nervioso central.(7)

Como fue originalmente descrito, las características nucleares de las células es el factor de reconocimiento más importantes para los oligodendrogliomas, pero también algunos patrones de crecimiento arquitectural pueden proveer información importante para el diagnóstico. En oligodendrogliomas de bajo grado (grado II, OMS) el núcleo es redondo, uniforme con membranas nucleares lisas y regulares, con cromatina fina y como nucléolo pequeño inconspicuo. En caso de oligodendrogliomas anaplásicos (grado III, OMS), las células tienden a ser más grandes y epiteloideas con un núcleo que aumenta su tamaño y pleomorfismo, con patrón de cromatina vesicular y nucléolo más prominente, sin embargo da la impresión general de núcleos redondos y regulares. El halo claro perinuclear, frecuentemente visto en los oligodendrogliomas es de hecho un artefacto de fijación que se encuentra típicamente ausente en secciones congeladas o muestras con fijación rápida. La combinación del núcleo redondo y el halo perinuclear dan la apariencia a las células tumorales individuales de “huevo estrellado” y en una apariencia de “panal de abejas” cuando se encuentran agrupadas con equidistancia.(7)

Estos tumores son, con frecuencia, hiper celulares en regiones centrales con células relativamente pequeñas, dispuestas en forma compacta. Sin embargo, en áreas periféricas menos celulares del tumor, el crecimiento infiltrativo difuso es fácilmente apreciable, frecuentemente con formación de estructuras secundarias como: “clusters” de células neoplásicas alrededor de neuronas preexistentes (satelitosis), sobre la membrana pial-gliial (agregación subpial) y en pequeños vasos corticales circundantes (agregados perivasculares). La presencia de un entramado de finos capilares (patrón “chicken wire”) y de calcificaciones son comunes pero no específicos de estas neoplasias. Algunas variantes raras de oligodendrogliomas muestran un marcado pleomorfismo o un arreglo celular espongioblástico. Aun así, parte de las células tumorales inmunofenotipo gliofibrilar con una tinción fuerte difusa y citoplasmática para la proteína ácido-glialfibrilar (GFAP), incluso morfología de células en anillo de sello.(7)

2.4.1. GRADIFICACIÓN DE OLIGODENDROGLIOMAS

En publicaciones anteriores sobre los grados de estas neoplasias se resaltó el hecho de que no todos los oligodendrogliomas son benignos de crecimiento lento, por lo que se introdujo un sistema que subsecuentemente se demostró que los criterios eran difíciles de identificar con poca reproducibilidad, esto debido a las relativamente pocas series de casos de oligodendrogliomas. Por lo que surgió la pregunta si los oligodendrogliomas serían más difíciles de gradificar que los astrocitomas difusos. En 1983, el Instituto de Patología de las

Fuerzas Armadas introdujo un sistema de 4 grados usando 5 criterios histológicos, estos consistían en: proliferación endotelial, necrosis, relación núcleo/citoplasma, densidad celular, y pleomorfismo celular. Es de notar que no incluyeron el índice de mitosis.(5)

De acuerdo con los criterios establecidos por la OMS, los oligodendrogliomas sin necrosis, ni proliferación microvascular florida o marcada actividad mitótica con considerados grado II, mientras que la presencia de uno o más de estos criterios generalmente garantiza la designación de grado III. Sin embargo, en la práctica clínica surgieron problemas considerables dados la subjetividad de estas definiciones. Por ejemplo, ¿Cuántas mitosis son necesarias para definirlo como “alto índice mitótico”? Para lo cual se reportó que tentativamente el hallazgo de seis o más mitosis por diez campos de alto poder permitía el reconocimiento de los oligodendrogliomas como tumores más agresivo clínicamente (Grado III, OMS). (8)

Nuevos retos surgieron debido a que los criterios diferían a los criterios para gradificar a los astrocitomas difusos y a la determinación inicial de astrocitomas vr. Oligodendroglioma como parte crítica para considerar al mismo glioma como bajo o alto grado. En los oligodendrogliomas, la necrosis y la proliferación microvascular florida no tienen la misma connotación desfavorable que en un astrocitoma difuso y estos criterios todavía son considerados como grado III (OMS). En los gliomas mixtos, la presencia de proliferación microvascular florida es igualmente considerada criterio de grado III (OMS), pero antes de la clasificación de la OMS del 2007, el significado de la necrosis no era claro.(7)

En un estudio posterior, publicado en 2006, se encontró que la necrosis es un predictor estadísticamente significativo para una baja supervivencia total para pacientes con oligoastrocitoma anaplásico, pero no para Oligodendroglioma anaplásico. Por lo que se podría hipotetizar que estos tumores (oligoastrocitoma anaplásico) puede ser subestratificados, distinguiendo un oligoastrocitoma mixto grado IV de oligoastrocitoma grado III. Esto debido a que la precisión pronóstica de cualquier tipo de necrosis fue mayor que en cualquier otro sistema de gradificación de la OMS.(9)

Como se indicó anteriormente, la tipificación histopatológica de los gliomas difusos es relativamente un camino recto en neoplasia con morfología “prototipo”. Sin embargo, el amplio espectro morfológico incluye dos patrones comunes que resultan confusos. Como ya se resaltó, el diagnostico histopatológico de los oligoastrocitomas se basa en la presencia de células gliales neoplásicas que morfología astrocítica y oligodendrocítica. Estas células

pueden estar mezcladas de manera difusa o separada, aunque lo último es bastante raro. La definición diagnóstica de los oligoastrocitomas ha sido subjetiva, y su diagnóstico pobremente reproducible. De hecho, las preferencias conceptuales de cada neuropatólogo tienen un impacto en la determinación del tipo celular. Por ejemplo, aquellos que aceptan la existencia de gliomas mixtos son más probables a diagnosticar los oligoastrocitomas que aquellos escépticos.(7)

La clasificación histopatológica de gliomas de alto grado puede ser desafiante, porque estos no muestran una morfología clásica resultando una reproducibilidad limitada. Esto es especialmente cierto para los tumores oligodendrogliales, incluyendo los oligodendrogliomas puros y especialmente los oligoastrocitomas; esta última categoría de tumores los criterios son difíciles de aplicar. Como ya se describió, el reconocimiento clínico de un pronóstico más favorable para oligodendrogliomas anaplásicos, así como su respuesta al tratamiento, ha borrado los criterios histopatológicos y a nublado la línea de distinción entre un glioblastoma y un oligodendroglioma. En el 2008, se publicó un estudio de Clínica de Mayo en conjunto con el Hospital John Hopkins, la Universidad de Calgary y la unidad de neuropatología de instituto M.D Anderson, entre otros, en donde se evalúa la histopatología de los tumores oligodendrogliales anaplásicos como factor asociado al desenlace de esta clasificación patológica. Se incluyeron a pacientes nuevos diagnosticados con gliomas anaplásicos supratentorial con morfología oligodendroglioma pura o mixta (oligoastrocítica). Para ser clasificados como "oligoastrocitoma" se requería el 25% de la morfología oligodendroglioma o más. La definición de anaplasia fue evaluada en base a los siguientes criterios: celularidad tumoral, pleomorfismo nuclear, actividad mitótica, proliferación vascular endotelial y necrosis. Para que un tumor fuera anaplásico debería de contener por lo menos dos de estas características, una de las cuales fuera actividad mitótica (más de 5 mitosis por 10 campos de alto poder), o proliferación vascular endotelial. Cada patólogo reviso los casos y tenía que determinar en "score" si cada caso poseía características clásicas de oligodendroglioma. Los criterios considerados "clásicos" oligodendrogliales incluyeron: monomorfismo celular, núcleos redondos y regulares, presencia de nódulos, microcalcificaciones, microquistes, y patrón vascular "chicken-wire". Los resultados confirmaron que el uso de la necrosis para estratificar los oligodendrogliomas anaplásicos en grado III y grado IV, no resulta adecuado para distinguir a dos grupos con pronóstico distinto. Dentro del grupo de tumores oligodendrogliales con características morfológicas e histológicas clásicas, el número de características anaplásicas y en particular la presencia de necrosis pareció carecer de significancia pronostica; sin embargo el índice de supervivencia libre de progresión fue significativamente más larga en

pacientes con tumores oligodendrogiales con características histopatológicas clásicas sin necrosis que los aquellos sin necrosis. En contraste, los pacientes con oligodendrogliomas clasificados como carentes de la histología y morfología clásica con presencia de necrosis mostraron baja supervivencia y baja supervivencia libre de progresión, en comparación de aquellos sin necrosis. Vale la pena resaltar que el consenso de la clasificación de “tumores oligodendrogiales tuvo poca concordancia entre los observadores para el diagnóstico específico. Y es posible que estos tumores que probablemente al inicio fueron clasificados como oligoastrocitomas mixtos, pueden ser clasificados diferente ahora con un espectro diagnóstico que va de “oligoastrocitoma anaplásico” a “astrocitoma anaplásico” y “glioblastoma”. Incluso algunos podrían ser clasificados como oligoastrocitoma grado IV o glioblastoma como características oligodendrogiales (OMS, 2007). La supervivencia de pacientes con tumores oligodendrogiales ausentes de las características clásicas con necrosis y sin necrosis es más larga que la reportada recientemente para astrocitomas anaplásicos, oligoastrocitomas anaplásicos con necrosis y glioblastomas. Estos tumores solo los que probablemente se beneficiarían de estudios seriados, así como de genética molecular debido a la discordancia en criterios morfológicos.(10)

2.5. ASTROCITOMA PILOCÍTICO

El término “pilocítico” para describir variantes de astrocitoma ha sido usado desde 1930, para indicar células con procesos piliformes (pelos) bipolares. La importancia de distinguir el astrocitoma pilocítico, relativamente benigno, de otros “gliomas difusos” más agresivos ha sido reconocida por muchos autores por más de 70 años. A pesar de la aceptación de la clasificación de la OMS por los neuropatólogos, estos tumores todavía son clínicamente referidos como: astrocitoma cerebelar, glioma óptico e infundibuloma, por su predilección por pacientes jóvenes y ciertos sitios anatómicos como: cerebelo, vías ópticas y región hipotalámica/tercer ventrículo. Macroscópicamente son de textura suave y grises en piezas fijadas. Son bien circunscritos, y son comunes las formaciones quísticas tanto dentro de la neoplasia como en la periferia, esto último resultando en un quiste con un nódulo tumoral. Puede haber depósitos de calcio y hemosiderina, esto debido a pequeñas hemorragias del tumor. Rara vez presenta extenso involucramiento leptomeníngeo sin involucramiento del parénquima, llamado gliomatosis leptomeníngea primaria.

Microscópicamente los astrocitomas son tumores de baja a moderada celularidad con áreas fibrilares compactas y densas ricas en fibras de Rosenthal, consistentes con células con largos procesos piliformes bipolares y núcleos elongados citológicamente blandos; así como de

textura suelta compuestas por células multipolares (astrocito protoplásmico-like), con núcleo blando, de redondo a oval, con múltiples y relativamente pequeñas extensiones citoplasmáticas. Estas áreas presentan múltiples grados de fondo mucoso con formación microquística, y usualmente presentan cuerpos granulares eosinófilos con gotas hialinas. Las áreas con células tumorales bipolares generalmente son fuertemente positivas a la GFAP, mientras que las astrocíticas protoplásmicas-like son menos positivas. En algunos casos, se pueden encontrar áreas morfológicamente similares a un componente oligodendroglial, pero es raro. Las células con núcleo pleomórfico, frecuentemente multinucleadas, pueden presentarse de forma rara en las áreas sueltas microquísticas. Solo algunas mitosis son aceptables, pero una notable actividad mitótica debería sugerir la consideración de otros gliomas, el índice de proliferación de Ki-67 es común hasta 4%. La proliferación microvascular, entendida como vasos con pared engrosada, hialinizada, y/o apariencia glomerulosa, se observa frecuentemente; y necrosis tipo infarto puede observarse en algunos casos. Aunque estos hallazgos pueden ser compatibles con el diagnóstico de astrocitoma pilocítico, esto hace la distinción algunas veces de otro tipo de glioma, particularmente cuando se estudian pequeñas biopsias. Aunque macroscópicamente sean relativamente bien delimitados y definidos, microscópicamente, se ha observado varios grados de invasión al parénquima adyacente.(11)

Los astrocitomas cerebelares de bajo grado que muestran un patrón de crecimiento difuso son poco comunes. Estos incluyen a los astrocitomas difusos grado II y a una minoría de astrocitomas pilocíticos grado I (OMS) que muestran un patrón de crecimiento difuso, llamados astrocitomas pilocíticos variante difusa. La mayoría de astrocitomas pilocíticos tienen un borde relativamente bien definido y son fáciles de reconocer por su morfología bifásica característica. Estos astrocitomas pilocíticos variante difusa parecen tener el mismo pronóstico favorable que el astrocitoma pilocítico "clásico". Estos tumores son difíciles de diagnosticar y hacer la diferencia entre astrocitoma difuso cerebelar de bajo grado o astrocitoma pilocítico, y muchas veces se puede aplicar el término: astrocitoma de bajo grado subtipo indeterminado, es incertidumbre en el diagnóstico se podría deber a lo limitado del tejido. Los astrocitomas difusos de bajo grado, generalmente lesiones de crecimiento lento, pero tienen la tendencia hacia progresión maligna, y son clasificados como grado II (OMS). Debido a su potencial a progresión maligna, el diagnóstico adecuado y su distinción del astrocitoma pilocítico, son esenciales para el manejo clínico apropiado.(12)

2.6. EPENDIMOMAS

Los ependimomas representan el 3-5% de todos los tumores intracraneales malignos, son más frecuentes en niños y jóvenes adultos, constituyendo la tercera entidad tumoral más común en esta población. Esta neoplasia genera considerable controversia debido a su manejo clínico. Los pacientes con ependimomas intramedulares usualmente tienen un pronóstico favorable después de una resección total. Los resultados para pacientes con tumores intracraneales son peores, con un índice de supervivencia de 5 años que no excede el 70% sin importar el régimen de tratamiento. La principal razón de este pronóstico desfavorable para este tipo de tumores es la recurrencia, y el 9% de muertes se atribuye a la progresión tumoral local. La significancia pronóstica de varios parámetros se ha estudiado extensivamente. Y se ha prestado especial atención a la malignidad histológica, así como a la controversia que esta implica como factor pronóstico y la influencia del grado del tumor.(13)

Son tumores generalmente bien delimitados, que pueden sugerir equívocamente carcinomatosis meníngea. Las lesiones de bajo grado consisten en células tumorales con núcleo monomórfico, redondo a oval, con cromatina fina y dispersa. En neoplasias de algo grado, el núcleo es polimórfico, de forma irregular e hiper cromático. Con citoplasma abundante y en ciertas áreas, pueden tener apariencia astrocítica/gemistocítica. Las características que permiten el reconocimiento histológico de ependimomas incluyen:

- Rosetas perivasculares: esta estructura corresponde a una zona anuclear perivacuolar que consiste en células ependimales orientadas radialmente alrededor de un vaso. Cuando la densidad celular es baja, estas estructuras son difíciles de identificar. En tal situación, una distribución parchosa de núcleos en un fondo fibrilar sugiere el diagnóstico de ependimoma. Estas rosetas también son difíciles de reconocer en áreas hiper celulares.(14)
- Rosetas ependimales: son altamente características de los ependimomas, aunque son raras. Y consisten en células tumorales dispuestas concéntricamente alrededor de un lumen. Cuando son grandes forman un canal que necesita ser distinguido del epitelio ependimal normal de los ventrículos. Y cuando son pequeños, las rosetas pueden estar limitadas a un intenso citoplasma eosinófilo consistente con la acumulación de microvellosidades.(14)

A nivel inmunohistoquímico, los tumores endimomales son siempre positivos para GFAP, por lo menos en las rosetas perivasculares, la ausencia de positividad para GFAP sugiere la búsqueda de otro diagnóstico.(14)

2.6.1. GRADIFICACIÓN DE EPENDIMOMAS

Histológicamente los endimomas son gradificados en una escena diagnóstica de acuerdo a la OMS en: grado II o III. Mientras que algunas variantes como el endimoma mixopapilar o el subendimoma son consideradas lesiones grado I. La dificultad de gradificar endimomas de la fosa posterior se atribuye en parte a la variabilidad interobservador, variaciones en definiciones y al uso de diferentes criterios histológicos. Los criterios histológicos para la gradificación de endimomas incluyen:

Grado II (Todos los criterios a continuación):

- Rosetas perivasculares.
- Morfología nuclear uniforme (pleomorfismo focal)
- Mitosis menos de 5 en 10 campos de alto poder. (mayor de 5 hasta 10 en áreas focales)
- Ausencia de proliferación vascular (es permitido la proliferación vascular asociada a cambio degenerativo o quístico o granulación del tejido tipo neovascularización).(15)

Grado III (por lo menos dos de los criterios a continuación):

- Auténtica proliferación vascular endotelial con estratificación endotelial.
- Índice de mitosis mayor a 10 por 10 campos de alto poder.
- Necrosis en empalizada.
- Marcada hiperplasia con pleomorfismo nuclear y/o hiperplasia.(15)

Los endimomas de bajo grado (Grado II, OMS) pueden originarse en la región supratentorial y en la fosa posterior y típicamente (no siempre) a través del sistema ventricular. Los originados en fosa posterior son más frecuentes en niños mientras que los originados en medula espinal son más comunes en adultos. La clasificación 2016 de la OMS incluye una clasificación de variantes:

Variante papilar que muestra células tumorales en disposición frondosa rodeando tallos gliovasculares, los procesos celulares se agrupan en los vasos de una manera pseudo-rosetoide.(3)

Variante de células claras: más frecuentes en masa supratentoriales anaplásicas con células tumorales claras mostrando halos perinucleares, por que podría despertar la sospecha diagnóstica diferencial de oligodendroglioma, astrocitoma pilocítico, neurocitoma, entre otras.(3)

Variante taniicitca: la mayoría ocurren en la medula espinal y se caracterizan por haces de células tumorales fusiformes con formación discernible de pseudorosetas.(3)

2.6.2. EPENDIMOMA GRADO III (EPENDIMOMA ANAPLÁSICO):

Es definido como un ependimoma con una relación núcleo/citoplasma alta con un índice mitótico alto. Estos ocurren mayormente en localización intracraneal y pueden ser papilares, ce células claras y taniiciíco. Es de importancia la asociación entre el grado histológico (II vs. III) y el comportamiento clínico, ya que esta asociación es más débil que en astrocitomas difusos. Esto se debe en parte a la heterogenicidad intracraneal de las características usadas para para establecer el grado, y el hecho de que dejan espacio para mucha interpretación subjetiva. Pero sobre todo su patrón de crecimiento sólido los hace más fáciles de resear que los gliomas difusos, y así la extensión de la resección es una variable más poderosa que el grado del tumor.(3)

2.7 INCIDENCIA EN ADULTOS Y NIÑOS

Los gliomas representan el 31% de tumores y el 81% de neoplasias malignas de cerebro y sistema nervioso central diagnosticado en Estados Unidos. De acuerdo con los criterios histopatológicos de la Organización Mundial de la Salud, estas neoplasias pueden ser subclasificadas en múltiples tipos específicos y en 4 grados de malignidad. Los tumores más comunes son los astrocíticos (Grado I-IV, OMS) y los oligodendrogliales (Grados II-II). A pesar de ser típicamente malignos, no todos se comportan con la misma agresividad. La heterogenicidad de estas neoplasias (En términos de grados y tipos histopatológicos, desenlaces clínicos y genética) aumenta la complejidad en la búsqueda de factores de riesgo.(2)

Los índices de incidencia varían significativamente por el tipo histopatológico, edad del diagnóstico, genero, raza, etnia, y localización geográfica. En general estos tumores son más comunes con la edad, género masculino, raza blanca, y etnia no hispánica.(16)

En adultos el glioma más común es el glioblastoma multiforme, que tiene un índice de incidencia anual de 0.6 a 3.7 por 100,000 personas dependiendo de la organización regional

que los reporta. La mayor incidencia de astrocitomas anaplásicos (Grado III, OMS) y glioblastomas multiformes es entre 75 y 84 años, pero los oligodendrogliomas son más comunes entre los 35 y 44 años. La incidencia anual de gliomas en la población pediátrica (0 – 14 años) en los Estados Unidos (2011-2017) fue de 2.8 por 100,000 personas. (17)

En niños, estos tumores son más comunes en la edad de 1 a 4 años, cuya incidencia es de 3.3 por 100,000 personas. La incidencia en las edad <1, 5-9, y 10-14 años es de 2.3, 2.8 y 2.4 por 100,000 respectivamente. El glioma pediátrico más común es el astrocitoma pilocítico, con unas incidencia anual de 0.9 por 100,000.(18)

Los gliomas representan la mayor proporción de tumor malignos del cerebro, por lo que debería de ser reflejado en los reportes generales de incidencia. Esto varía significativamente entre diferentes países y sus métodos de vigilancia. Por ejemplo, la incidencia de cáncer cerebral en Europa es alto, en donde el índice anual de edad-estandarizada es de 5.5 por 100,000 personas, seguido por Norte América (5.3 por 100,000 personas), África del norte (5.0 por 100,000 personas), Oeste de Asia (5.2 por 100,000 personas), Australia (5.3 por 100,000 personas). Siendo los más bajos África sub-Sahariana (0.8 por 100,000 personas) y Asia central y sur (1.8 por 100,000 personas). El índice de edad-estandarizada también varía con el tiempo ya que muchos registros muestran aumento de la incidencia del tumor maligno cerebral de mediados de la década de los 70 a mediados de la década de los 80, cuando el uso de la tomografía y la resonancia magnética se incrementó. Sin embargo es difícil determinar si estas diferencias temporales y geográficas son verdaderas o causadas por variación en técnica de recolección de datos o métodos de cobertura de vigilancia.(18)

En el 2001, fueron diagnosticados 35,519 nuevos tumor cerebrales primarios benignos y malignos en americanos. Estudios epidemiológicos han reforzado nuestro conocimiento sobre este grupo heterogéneo de enfermedades en dos maneras. Por estudios descriptivos que caracterizan la incidencia de tumores cerebrales y los índices de mortalidad y sobrevivencia asociándolos con su respectivo tipo histológico y características demográficas del paciente afectado, como edad, sexo y región geográfica. Y por estudios epidemiológicos analíticos que comparan el riesgo de tumores cerebrales en personas con o sin ciertas características (estudios de cohorte); o que comparan la historia de la población con o sin tumores cerebrales (casos y controles) para proveer información sobre un alto rango de posibles factores de riesgo que incluyen: dieta, tabaquismo, alcohol, ocupación, industria, exposición a radiación ionizante y no-ionizante , infecciones, alergias, trauma, historia familiar, polimorfismo genético inherente

relacionado metabolismo carcinogénico, metabolismo oxidativo y reparación de ADN. Debido a la relativa rareza de los tumores cerebrales, todos los estudios son de casos y controles. (19)

Hay intenso interés en entender la causas de tumores cerebrales debido a que el pronóstico del paciente con glioblastoma y otros tipo de tumor es poco claro, y porque el progreso en la clasificación molecular ha sugerido la posibilidad de homogénea en la etiología en la diferentes etapas del tumor. Más específicamente, el rápido aumento en la caracterización de genes potencialmente relevantes ha creado la oportunidad de determinar que genes pueden hacer a un paciente susceptible o resistente a tumores cerebrales, y que genes pueden ser particularmente sensibles a agentes etiológicos ambientales. La esperanza es que este conocimiento eventualmente resulte en estrategias para su prevención. (19)

Para todos los tumores cerebrales la edad promedio de desarrollo es de 54 años. Para glioblastomas y meningiomas la edad promedio es 62 años. La distribución etaria difiere según el sitio del tumor y el tipo histológico, sugiriendo así la posibilidad de diferentes factores etiológicos para diferentes tipos histológicos. Por ejemplo, datos sugieren que la incidencia de meningioma aumenta con la edad, excepto por un pequeño declive en los pacientes con 85 años y mayores. De otra manera, el pico de incidencia de los astrocitomas y los glioblastomas es de 65 a 74 años, y del oligodendroglioma de 35 a 44 años. Esta variación puede reflejar diferentes prácticas diagnósticas y acceso a estas en diferentes grupos etarios. Parece probable que la duración de la exposición requerida para la transformación maligna, el número de alteraciones genéticas requerida para la enfermedad clínica y la pobre inmunovigilancia con la edad avanzada puede resultar en tipos de tumores que incrementan su incidencia con la edad. Los meningiomas afectan 80% más mujeres que hombre; otros tumores como los originados en nervios craneales y espinales y de la región sellar hombres y mujeres casi igual. Los gliomas afectan 40% más hombres que mujeres. (20)

En un estudio reciente en Nueva York se demuestra que la diferenciación sexual (mayor incidencia en hombre) de los glioblastomas empieza a ser evidente cerca de la edad de la menarquia y es aún más evidente cerca de la menopausia, disminuyendo después de este periodo, sugiriendo que las hormonas femeninas podrían tener un efecto protector. Cualquier teoría comprensiva de la distribución y causas de tumores cerebrales debería explicar los factores biológicos y sociales que afectan estas diferencias en cuanto al sexo del paciente. (21)

2.8. VARIACIONES GEOGRÁFICAS Y ÉTNICAS

La interpretación de las variaciones geográficas y étnicas en la incidencia de tumores cerebrales ha sido confusa debido al prejuicio en el diagnóstico y en la inconsistencia en el reporte de tales tumores. El acceso a servicios de salud es un factor esencial, por los índices de tumores primarios cerebrales reportados que muestran una tendencia alta en países con servicios de salud altamente desarrollados.

Entre otros factores de riesgo, podemos mencionar: la etnia, cultura y geografía. La incidencia de tumores cerebrales malignos en Japón es menor de la mitad que en el norte de Europa. Por ejemplo, En Estados Unidos los gliomas afectan más a población blanca que a población negra, pero no se pueden atribuir estas diferencias en blancos y negros a al acceso de servicios de salud o a prácticas diagnósticas. La variación en la incidencia de tumor cerebral entre áreas de “alto riesgo” y “bajo riesgo”, tanto en Estados Unidos y el mundo, es de 4 a 5 veces mayor. En contraste, diferencias de hasta 20 han sido observadas en cáncer pulmonar y hasta 150 en melanoma. (19)

En el 2001 se reportó que hombres y mujeres nacidos en Estados Unidos, tienen baja mortalidad para tumor cerebral, estomago e infecciones comparado con americanos nacidos en otro país. Sin embargo los americanos nacidos en otro país tienen un índice de mortalidad en general más bajo que los nacidos en Estados Unidos. En el área de la bahía de San Francisco, blancos no hispánicos tienen tasas más altas de incidencia de tumores malignos cerebral que blancos hispánicos, negros, chinos, japoneses y filipinos, tanto hombres y mujeres. (19)

También en 2001, se demostró que entre los adultos blancos del área de la bahía de San Francisco, diagnosticados entre 1991 y 1994 con gliomas astrocíticos, entendiéndose, glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplasico y astrocitoma, era menos probables a que los no-blancos a tener tumores que acumulan la proteína p53 en ausencia de mutación demostrable de TP53 (74% versus 50%) y fueron más probable a tener tumores cerebrales si acumulación de p53 ni mutación en el gen Tp53 (13% versus 8%). Los ajustes en edad y sexo, fueron estadísticamente significantes. (19)

A nivel mundial, el tumor primario cerebral maligno es el 17vo tipo de cáncer más común a nivel mundial, con más de 250,000 nuevos casos diagnosticados anualmente.

Aproximadamente 77% de estos son gliomas, que incluyen astrocitoma pilocítico (Grado I, OMS), astrocitoma difuso (Grado II, OMS) astrocitoma anaplasico (Grado III, OMS),

glioblastoma (Grado IV, OMS), oligodendroglioma (Grado II, OMS), oligodendroglioma anaplásico (Grado III, OMS), ependimomas (Grado II, OMS), ependimoma anaplásico (Grado III, OMS) y gliomas mixtos. (22)

En Estados Unidos más de 19,000 nuevos casos de gliomas son diagnosticados cada año con una incidencia de 6.24 por 100, 000 de población. Los índices de incidencia de tumor cerebrales ha incrementado en las últimas 3 décadas, con el mejoramiento en el reporte, aumento del uso de diagnóstico por imágenes, y el cambio de actitudes respecto al diagnóstico de los adultos mayores sospechosos. (22)

A pesar que los tumores cerebrales primarios son relativamente raros comparados con tumores cerebrales metastásicos o con otros tumores primarios de otros sitios como pulmón, mama, próstata, colon y recto, estos constituyen una importante fuente de morbilidad y mortalidad. En niños, los tumores cerebrales causan un cuarto de todas las muertes por cáncer. (22)

La distribución histológica de los gliomas en adultos es diferente en la observada en niños. El astrocitoma pilocítico (grado I, OMS) es el más común en niños, y representa el 37% de todos los diagnósticos de glioma en pacientes menores de 20 años,. Y en adultos, los glioblastomas (Grado IV, OMS) son los más comunes y presentan el 67% de todos los diagnósticos de gliomas en adultos. (22)

La incidencia, tanto en astrocitoma pilocítico y ependimoma disminuye durante la niñez hacia la adolescencia. En adultos, la incidencia de gliomas aumenta dramáticamente con la edad. Sin embargo la incidencia de oligodendroglioma y ependimoma pica en mediana edad y hay un declive de glioblastoma a los 85 años o mayores. Como en otras neoplasias, el aumento de la incidencia con la edad de los gliomas puede ser debido a la extensión de tiempo requerido para la transformación maligna, la necesidad de diferentes alteraciones genéticas para iniciar la enfermedad clínica, y/o deficiente inmunovigilancia. (22)

2.9. DIFERENCIAS DE INCIDENCIA DE GLIOMAS POR SEXO, ETNIA Y LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA.

La población masculina tiene mayores índices incidencia para gliomas, tumores embrionarios, tumores de células germinales, linfomas primarios del sistema nervioso central, y la población femenina tienen altos índices de incidencia en meningiomas y tumores selares. La relación 3:1 para el riesgo de gliomas en población masculina versus población femenina esta entre los hallazgos más consistentes en la epidemiología de tumores cerebrales. Debido a la

consistencia de este hallazgo, un entendimiento comprensivo de la etiología de los gliomas debe ser válido para esta observación. Sin embargo, la observación epidemiológica importante se mantiene inexplicable.(22)

2.10. FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

Numerosos estudios han mostrado que condiciones alérgicas incluyendo asma, fiebre eczema y alergias alimentarias son menos frecuentes reportadas en casos de gliomas que en los controles, sugiriendo que estas condiciones reducen el riesgo de gliomas. Estudios formales de metanálisis concluyeron que las alergias reducen el riesgo de gliomas hasta casi el 40%. La asociación entre el incremento de alergias y el riesgo reducido de tumores cerebrales fue recientemente validado usando prospectivamente datos de veteranos norteamericanos (US veterans), minimizando el potencial de sesgo. Otros diferentes estudios apoyan esta asociación inversa estableciendo que pacientes con glioma tiene bajos niveles del inmunomarcador atópico, inmunoglobulina E (IgE). A pesar de que los mecanismos de este potencial efecto “antiglioma” de la alergia no están bien establecidos, estos pueden corresponder a los efectos antiinflamatorios de la interleucina-4 (IL-4), y IL-13, ambas citoquinas involucradas en la enfermedad autoinmune y alérgica. También es posible que esta inversa asociación resulte de la inmunosupresión por el tumor preclínico, pero la validación en datos prospectivos hace de esta explicación algo menos probable. (22)

Riesgo reducido de gliomas se ha observado en paciente con historia de infecciones por varicela Zoster e IgG positiva para varicela Zoster. Dada la ubicuidad de la exposición al virus de la varicela Zoster podría tratarse de la naturales específica de la respuesta inmunológica de cada paciente al virus y no la exposición del virus en si, la que es responsable para la asociación inversa del glioma.(22)

Recientemente no hay evidencia epidemiológica suficiente que sugiera que el citomegalovirus juegue un rol importante en el desarrollo de gliomas. Sin embargo, loa acidos nucleicos del citomegalovirus son encontrados en glioblastomas de algunos pacientes y ADN de citomegalovirus también ha sido encontrado en sangre periférica de pacientes con glioblastoma. Pero también otros estudios han reportado la psotividad de los anticuerpos para citomegalovirus similares en población general. La preciencia de estos productos de ADN, ARN y proteína de citomegalovirus podría de tratarse de reactivación de la infeccion o por celulas tumorales infectadas que comparte ADN viral.(22)

Por otra parte, las fuentes de exposición a radiación ionizante incluyen procedimientos médicos terapéuticos y diagnósticos, ocupación, prueba atmosféricas de armas nucleares, y proximidad a explosiones nucleares. Hiroshima tiene la mayor incidencia de gliomas, schwannoma y tumores selares, a pesar de que no hay riesgo alto de tumores cerebrales en sobrevivientes que estuvieron expuesto intraútero. El único y ultimo uso común de radiación ionizante para tratar Tiña capitis y hemangiomas cutáneos en infantes y niños ha sido asociado a un riesgo relativo 3 veces mayor de gliomas. Los resultados de estudios e casos y controles de exposición a radiación ionizante y riesgo de gliomas pueden variar al subregistro de exposición, estimados imprecisos de edad de la primera exposición o a baja prevalencia de exposición a altas dosis de radiación ionizante. La consistencia de los resultados en estudios prospectivos en población expuesta a radiación ionizante muestra evidencia incuestionable de una línea dosis-respuesta entre exposición y riesgo de glioma. Estudios posteriores deberían de considerar el potencial de interacción entre radiación ionizante y ambos edad y variaciones genéticas susceptibles. A pesar de ser de conocimiento esta interacción, dosis terapéuticas de radiación ionizante contribuyen al desarrollo de solo una pequeña proporción de tumores cerebrales porque la exposición terapéutica a esta es rara.(22)

En cuanto a la radiación no ionizante, ni el estudio de gran población adulta de gliomas en el área de la bahía de San Francisco ni otro estudio epidemiológico apoya la hipótesis que las lines de poder residencial incrementa el riesgo de tumores cerebrales. Una limitación con estudios de exposición a campos electromagnéticos y tumores cerebrales en adultos, es que el periodo de exposición pertinente y los mecanismos por los cuales los campos electromagnéticos puedan contribuir al desarrollo de tumores cerebrales es desconocido.(22)

La tecnología de telefonía móvil fue introducida en los 80's y la mayoría de la población en Estados Unidos ahora usa teléfonos móviles. La preocupación de la población al potencial efecto a la salud del uso de teléfonos móviles ha logrado estudios enfocados en exposición a campos de radiofrecuencia y riesgos de tumor cerebral. En el 2011 IARC (Monograph Program of the International Agency for Research on Cancer), clasifico los campos de radiofrecuencia como un posible carcinógeno (IARC, grupo 2B). Esto quiere decir que "puede haber algún riesgo" de carcinogenicidad y que "la investigación adicional para largos efectos en el uso de telefonía móvil es garantizada". Estudios epidemiológicos recientes, reportan la relación de riesgo de gliomas con el uso de teléfonos móviles casi nula. (22)

2.10.1. OTROS FACTORES DE RIESGO

En el 2000 se reportó un riesgo aumentado de meningioma en pacientes con antecedentes de carcinoma colorrectal y en mujeres con antecedente de cáncer de mama.(23)

En 2001, encontraron que los tumores cerebrales eran 3 veces más comunes en pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón y dos veces más común en personas con adenocarcinoma; el ambiente y otros factores en común podrían explicar esta asociación.(24)

El trauma de cráneo ha sido sospechoso de estar relacionado con ciertos tipos de tumores. Estudios epidemiológicos han ayuda a separar que tumores están asociados y no asociados a este factor. Estudios de casos y controles no han encontrado relación con gliomas y trauma craneales que han requerido atención médica. En un estudio internacional en 1998 con 1178 adultos con gliomas, 330 con meningioma y 2236 controles, reportaron un riesgo relativo elevado para meningioma en hombres con trauma craneal previo, en especial en aquellos con 15 a 25 años de latencia. Los investigadores no encontraron o mínima asociación de trauma de cráneo con meningioma en mujeres y no asociación de este con gliomas tanto en hombres como en mujeres.(19)

A pesar que algunos componentes carcinogénicos del tabaco no pueden penetrar la barrera hematoencefálica, los compuestos derivados del N-nitroso si pueden, y se ha relacionado con el desarrollo de cierto tipos de tumores cerebrales. Sin embargo, tanto en estudio de meta análisis y en revisión realizadas en el 2000 y 1996 respectivamente no encontraron una asociación clara entre el consumo de tabaco durante el embarazo y riesgo de tumor cerebral en el niño. Y solo encontraron una pequeña asociación de riesgo relativo con exposición pasiva al tabaco. Los resultados de exposición pasiva por el padre sugieren un pequeño aumento de riesgo relativo basado en 10 estudios (2000). En general, estudios en adultos muestran que no hay contribución importante al desarrollo de tumor cerebral. Aunque en 1997, se mostró un incremento en el riesgo de glioma en los adultos cuando el consumo es sin filtro que con filtro.(19)

En muchas ocupaciones e industrias, los trabajadores están expuestos a neurotóxicos y sustancias carcinogénicas, en la forma de aceites lubricantes, solventes orgánicos, formaldehído, acrilonitrilo, fenoles y compuesto fenólicos, hidrocarburos. Estudios en animales, principalmente en ratas, muestran la línea, la edad gestacional y fetal versus el estatus adulto tienen influencia significativa a la susceptibilidad para el desarrollo de tumores cerebrales. Estos factores no pueden ser contados como una cohorte de exposición. Por ejemplo, los

tumores cerebrales son inducidos en animales por ciertos compuestos como hidrocarburos aromáticos, solo por implantación directa, o transplacentaria, y generalmente no son inducidos por inhalación o exposición dermal, lo último resultando más relevante para grupos ocupacionales. Aun así, los trabajadores de forma variable podrían estar expuestos a un simple químico, y químicos podrían interactuar tanto para aumentar o reducir el riesgo de cáncer cerebral. Incluso en los estudios de cohorte ocupacional más grandes, el número de tumores cerebrales es tan pequeño que no permite un análisis significativo de subgrupos para detectar químicos dañinos, agentes físicos, procesos laborales, o interacciones.(19)

Por estas razones, no hay asociación definitiva de tumores cerebrales con químicos específicos, incluso para carcinógenos putativos. Algunos pesticidas y otros químicos que se usan en agricultura, como los organoclorados y las alquilureas combinados con sulfatos de cobre han sido sospechosos porque han producido tumores en animales experimentales. Sin embargo, de acuerdo a Bohnen y Kurland (1995) y sus estudios de casos y controles y cohortes con agricultores han resultado tanto positivos como negativos en relación con tumores cerebrales.(19)

2.11. CONSIDERACIONES CLÍNICAS GENERALES

Los gliomas son en general tumores malignos comunes originados en células gliales centrales y que tienen efectos clínicos particulares. Se han propuesto diferentes intervenciones de tratamiento como microcirugía, cirugía guiada con ácido 5-aminolevulinic fluorescente, ablación laser, quimioterapia y radioterapia; todas estas con el fin de mejorar el pronóstico de los gliomas. A pesar de lo anterior la eficacia terapéutica permanece insatisfactoria, ya que en su mayoría recurren. En particular los gliomas de alto grado, especialmente gliomas grado III y IV, de acuerdo a los grados propuestos por la organización mundial de la salud (OMS). De acuerdo a estudios previos mucho son los factores que afectan el pronóstico y la recurrencia, así como el tiempo de recurrencia puede variar de acuerdo al grado patológico. (25)

Teniendo esto en consideración, en el 2019 se publicó un estudio del Departamento de Neurocirugía, del Hospital del Oeste de China, el cual de manera retrospectiva recolectó datos junio del 2009 a enero del 2018 de pacientes que fueron sometidos a cirugía con diagnóstico histopatológico de glioma. Se incluyen pacientes mayores de 18 años, con lesión intracraneal primera detectada y tratada en el hospital con estudios patológicos postoperatorios confirmatorios de glioma, y con segunda cirugía inmediata al encontrar recurrencia de glioma.

El diagnóstico fue confirmado por 2 patólogos, y con disponibilidad de datos clínicos, operatorios, de imagen y patológicos.(25)

Los resultados mostraron significativamente más hombres (61.9%) que mujeres (38.1%); en los pacientes masculinos el tiempo de recurrencia fue más corto que en pacientes femeninos, (17.7meses vs. 19.6meses). Pacientes mayores de 50 años con el mismo grado de glioma tuvieron un tiempo de recurrencia más corto que los pacientes menores de 50 años (22.8 meses vs. 6.8 meses, 29.1 meses vs. 15.5 meses, respectivamente). Esto demuestra, según los resultados que la edad y el sexo no son factores pronósticos independientes que influyen el tiempo de recurrencia luego de la primera cirugía lo cual difiere con estudios previos que sostienen que la edad y sexo son factores importantes en la sobrevivencia. También que pacientes jóvenes tienden a tener mejor pronóstico comparado con pacientes mayores, y mujeres mejor pronóstico que hombres. En este estudio se encontró que la edad es un factor importante que afecta la recurrencia del glioma y el sexo es un factor no tan importante que no afecta el tiempo de recurrencia.(25)

El grado patológico del tumor, según estos resultados, es un factor de riesgo independiente para la recurrencia tumoral y es determinado por el grado de malignidad del tumor en sí.(25)

En Dinamarca los datos clínicos epidemiológicos de pacientes con diagnóstico de gliomas son dispersos debido a la baja incidencia, alta mortalidad y la enfermedad heterogénea debido al subtipo de tumor. En esta región los tumores cerebrales primarios representan el 4% de todos los tumores nuevo, incluyendo todos los tumores intracraneales. Y los gliomas menos del 50% de estos. A pesar de ser raros, los gliomas contribuyen desproporcionalmente a la morbi-mortalidad por cáncer.(26)

La mayoría de estudios clínicos caracterizados de pacientes con gliomas han sido comprometidos por una muestra pequeña. En el intento de pruebas terapéuticas grandes el sesgo en la selección ha sido debido al reclutamiento y a la no participación de pacientes. Por lo que estudios de gran escala de población resultan necesarios en esta área para examinar la historia natural de estas neoplasias.(26)

Por lo que en 2017, lanzan un estudio para describir la epidemiología, las características clínicas y síntomas de pacientes con gliomas y evaluar los indicadores clínicos asociados con el grado de los tumores gliales. De manera prospectiva, incluyeron pacientes adultos con antecedente de neurocirugía primaria con confirmación histológica de glioma (excluyendo ependimoma), de enero del 2009 a diciembre del 2014. Los datos incluyeron edad, sexo, tipo

de glioma, grado del glioma, imagen de resonancia magnética, síntomas de inicio y duración. Dentro de estos síntomas incluyeron: déficit focal, episodio epiléptico, cambio cognitivo, dolor de cabeza y síntomas más frecuentemente progresando sobre semanas o meses. El déficit focal incluyo: parálisis motora, deficiencia de control motor, parestesia, disturbios visuales y/o disturbios del habla. Los cambios cognitivos incluyeron deterioro o cambios de personalidad o comportamiento.(26)

2.11.1. ESTUDIOS CLÍNICOS

En total se incluyeron 1930 gliomas verificados histológicamente (7.3 casos por 100,000 personas, para el 2009) de los cuales el 71% fueron glioblastomas, con 5.1 casos por 100,000 personas. Al igual que en estudios posteriores la incidencia fue mayor en hombre (8.7) que en mujeres (5.9), con un aumento de la incidencia con la edad arriba de 78 años en ambos sexos. La proporción hombre: mujer fue de 3:2 y no vario significativamente entre grados. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 60 años, aumentando consistentemente con el grado histológico (39, 46, 54 y 64 años, para grados I, II, III y IV, respectivamente). El síntoma de inicio más frecuente fue el déficit focal reportado en 64% de todos los pacientes con diagnóstico de glioma, mientras que convulsiones (31%), cambios cognitivos (43%) y dolor de cabeza (35%) fueron menos frecuentes. Dentro de los pacientes con glioma grado II, las convulsiones epilépticas fueron las más frecuentes (58%). De los pacientes con déficit focal, convulsión epiléptica, cambio cognitivo, y/o dolor de cabeza como síntoma de inicio, 51 a 63% experimentaron los síntomas durante un mes antes del diagnóstico, y 77 a 89% durante 3 meses. Sin embargo, de los paciente con convulsiones epilépticas como síntoma de inicio, 19% de estas había experimentado ataques 3 meses antes del diagnóstico, distribuyéndose el mismo de la siguiente manera 40% en bajo grado, 19% en grado III, a 10% grado IV.(26)

Los síntomas de inicio combinados más frecuentes fueron: déficit focal y cambio cognitivo (29%), mientras que solo el 2% tuvo combinación de déficit focal, convulsiones epilépticas, cambio cognitivo y dolor de cabeza. Solo 3% presento dolor de cabeza como síntoma único aislado, mientras que 13% presento convulsiones epilépticas como síntoma único aislado. El análisis multivariado presenta que a mayor edad, con presencia de déficit focal por 3 meses, cambios cognitivos por 3 meses y dolor de cabeza durante un mes antes del diagnóstico independientemente predice un glioma de alto grado. Este análisis multivariado también sostiene que a menor edad con convulsiones epilépticas por más de 3 meses antes del diagnóstico como predictor independientemente gliomas de bajo grado. (26)

III. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

3.1.1. Caracterizar la epidemiología, clínica e histopatología de neoplasias del sistema nervioso central del origen glial.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. Identificar características epidemiológicas considerando edad, sexo y lugar de residencia.

3.2.2. Identificar características clínicas considerando signos/síntomas de inicio y tiempo de evolución.

3.2.3. Identificar características histopatológicas considerando tipo histológico y grado histológico.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo transversal

4.2. POBLACIÓN

Todo paciente de cualquier grupo etario, sexo masculino o femenino con diagnóstico de neoplasia del sistema nervioso central de origen glial en el Departamento de Laboratorios Clínicos y Patología del Hospital Roosevelt del año 2011 al año 2015

4.3. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

El marco muestral se constituyó por la población de pacientes con diagnóstico de neoplasia del sistema nervioso central de origen glial en el Departamento de Laboratorios clínicos y patología del Hospital Roosevelt, cuya información fue proporcionada por los registros clínicos y reporte de anatomía-patológica. Los métodos y técnicas de muestreo fueron no probabilístico. de conveniencia: por ser un grupo de la población en la que la elección de los elementos no depende de la probabilidad sino de las características de la investigación. Se utilizó el total de la población.

4.4. UNIDAD DE ANÁLISIS

Pacientes con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central de origen glial del Hospital Roosevelt.

4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

4.5.1.1. Pacientes con diagnóstico de neoplasia del sistema nervioso central de origen glial por reporte de anatomía-patológica del Departamento de Laboratorios clínicos y patología del Hospital Roosevelt del año 2011 al año 2015.

4.5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

4.5.2.1. Pacientes con diagnóstico de neoplasia del sistema nervioso central de origen glial por reporte de anatomía-patológica del Departamento de Laboratorios clínicos y patología del Hospital Roosevelt del años 2001 al año 2015 que no cuente con un expediente clínico en el departamento de registros clínicos del Hospital Roosevelt.

- 4.5.2.2. Pacientes con diagnóstico de neoplasia del sistema nervioso central de origen glial por reporte de anatomía-patológica del Departamento de Laboratorios Clínicos y Patología del Hospital Roosevelt del años 2001 al año 2015, con un expediente clínico en el departamento de registros clínicos del Hospital Roosevelt en el cual no se detalle el signo/síntoma presentación del cuadro clínico, así como el tiempo de evolución.
- 4.5.2.3. Pacientes con diagnóstico de neoplasia del sistema nervioso central de origen glial por reporte de anatomía-patológica del Departamento de Laboratorios clínicos y patología del Hospital Roosevelt del años 2001 al año 2015, con un expediente clínico en el departamento de registros clínicos del Hospital Roosevelt en el cual no se incluya el lugar de residencia actual del paciente.

4.6. VARIABLES ESTUDIADAS

- Sexo
- Grupo etario
- Lugar de residencia
- Signo/síntoma de inicio
- Tiempo de evolución
- Tipo histológico de la neoplasia del sistema nervioso central de origen glial
- Grado histológico

4.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Características epidemiológicas	Factores determinantes relacionados con la salud y con las distintas enfermedades, existentes en poblaciones humanas definidas.	Grupo etario: Grupo de personas agrupadas según rango de edad (10 años).	Cuantitativa Discreta	De rango	1 a 10 años. 11 a 20 años. 21 a 30 años. 31 a 40 años. 41 a 50 años. 51 a 60 años 61 a 70 años. 71 a 80 años.
		Sexo: Percepción de la identidad sexual del paciente con neoplasia glial. Se anotarán los datos de acuerdo a la ficha clínica.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Femenino Masculino
		Lugar de residencia: Departamento de la república de Guatemala en el cual reside el	Cualitativa	Nominal	Departamentos de la República de Guatemala

		paciente al momento del diagnóstico. Se anotarán los datos de acuerdo a la ficha clínica			
Presentación clínica de inicio	Conjunto de signos y/o síntomas iniciales de la enfermedad clínica del paciente.	Signo/Síntoma de inicio: Alteración neurológica inicial referida por paciente asociado a la patología a estudio o detectado por el clínico a la exploración inicial. Datos extraídos de expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Cefalea. Déficit neurológico focal. Episodio comicial. Signo/síntoma de hipertensión endocraneal.
		Tiempo de evolución: Tiempo del inicio de la clínica, desde la aparición del primer signo/síntoma hasta que consulto	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Menor de 3 meses Mayor de 3 meses

		al HR. Datos extraídos de expediente clínico			
Diagnóstico patológico	Tipo histológico y grado histológico según clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS (2016).	Tipo histológico: Tipo histológico asignado según la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS (2016). Dato extraído del reporte de patología del paciente.	Cualitativa	Nominal	Astrocitoma difuso. Astrocitoma fibrilar. Astrocitoma gemistocítico. Astrocitoma anaplásico. Oligodendroglioma. Oligodendroglioma anaplásico. Glioma mixto. Glioblastoma. Ependimoma.

		<p>Grado histológico: Grado asignado según la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS (2016). Dato extraído del reporte de patología del paciente.</p>	Cualitativa	Ordinal	<p>I. II. III. IV.</p>
--	--	---	-------------	---------	------------------------------------

4.8. INSTRUMENTO UTILIZADO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La hoja de recolección de datos consistió en 3 secciones: Ver anexo

- Sección 1: para datos epidemiológicos con 4 incisos para: historia clínica del paciente, edad, sexo y lugar de residencia.
- Sección 2: para datos clínicos con 2 incisos para: signo/síntoma de inicio y tiempo de evolución.
- Sección 3: para datos histopatológico con 2 incisos para: tipo histológico y grado histológico.

4.9. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

4.9.1. TÉCNICA

Consistió en la revisión de expedientes médicos y de informes anatomopatológicos.

4.9.2. PROCEDIMIENTOS

- La identificación de los casos de pacientes con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central de origen glial se realizó a través de la revisión del registro de informes anatomopatológico del departamento de patología a partir del 1 de enero del año 2011 al 31 de diciembre del 2015.
- Por medio de estos informes se obtuvo el número de expediente clínico el cual se solicitó físicamente en el área de Registros Médicos del Hospital Roosevelt.
- De este expediente se extrajeron los datos respectivos a describir en la hoja de recolección de datos para las variables de grupo etario, sexo, lugar de residencia y presentación clínica.
- Asimismo del informe anatomopatológico de los casos se extrajeron el tipo y grado histológico.

4.10. PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZA LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Categoría I (sin riesgo): se utilizaron los informes de anatomía patológica y con los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tumores de sistema nervioso central de origen glial de enero del 2011 a diciembre del 2015 del Hospital Roosevelt para obtener los datos pertinentes. No se realizó ninguna intervención o modificación de las variables en dicho estudio.

La información obtenida se manejó de forma confidencial. La identidad de los pacientes fue respetada.

4.11. PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Los datos después de ser tabulados de la hoja de recolección de datos a una hoja de cálculo de Excel office 2013, los datos fueron exportados a Epi Info versión 7, en el cual se calcularon medidas de tendencia central para los datos numéricos, y se ordenaron en tablas de distribución de frecuencias y porcentajes y tablas 2x2 para su análisis y discusión posterior.

V. RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los aspectos sociodemográficos de la población estudiada, en cuanto a la distribución de pacientes con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central de origen glial por sexo, observamos 53 pacientes masculinos, que representan el 57.1%. La frecuencia de pacientes con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central de origen glial por grupos etarios de 10 años, podemos observar que de la muestra de 92 pacientes, el 28.26% son pacientes entre 41 a 50 años. En la columna de porcentajes acumulados se observa que los pacientes hasta los 50 años de edad representan el 73.91% del total. El departamento de Guatemala se muestra como el lugar de residencia más frecuente al momento del diagnóstico de tumores del sistema nervioso central de origen glial con 53.26%.

En la tabla 2, los episodios comiciales fueron los signos de presentación clínica más frecuentes con 44.57% del total, seguidos del déficit neurológico con 31.52%, mayormente presentados en neoplasias gliales grado III y IV (OMS). La cefalea fue el cuadro clínico inicial fue del 61.54% en neoplasias del sistema nervioso central de origen glial grado II (OMS). Los signos de hipertensión endocraneana fueron el cuadro clínico en las neoplasias gliales grado III (OMS).

En la tabla 3, se observa que el 61.54% de la cefalea como presentación clínica de inicio fue mayor a 3 meses. El tiempo de evolución del 73.17% de los cuadros comiciales fue menor a 3 meses, constituyendo el 51.72% de la presentación clínica menor a 3 meses. El 51.72% del déficit neurológico focal como presentación clínica inicial fue menor de 3 meses. Y el 88.89% de los signos de hipertensión endocraneal tuvieron un tiempo de evolución menor a 3 meses, constituyendo solo el 13.79% de la presentación clínica inicial menor de 3 meses.

En la tabla 4, el 64.29% de los astrocitomas difusos se presentaron en pacientes femeninos, los astrocitomas anaplásico se presentaron en un 60% en pacientes de sexo masculino. Así, el astrocitoma fibrilar, que representa una neoplasia glial de bajo grado, se presentó en un 80% en pacientes masculinos. El 100% de los astrocitomas gemistocíticos fue diagnosticado en pacientes masculinos. Los astrocitomas pilocíticos también se presentaron 66.67% en pacientes masculinos. A diferencia de los ependimomas y los oligoastrocitomas fueron en mayor porcentaje en pacientes femenina con 80% y 66.67%, respectivamente. EL glioblastoma multiforme, que fue la neoplasia glial más diagnosticada con 34.78%, fue más frecuente en pacientes masculinos con un 71.88%.

En la tabla 5, el 28.57% de los astrocitomas difusos se presentó en pacientes entre los 51 a 60 años, el 30% de los astrocitomas anaplásicos en pacientes entre 31 a 40 años, el 80% de los astrocitomas fibrilares se distribuyó en pacientes entre los 31 y 50 años, el 100% de los astrocitomas gemistocíticos se presentaron en pacientes entre los 41 a 50 años; de la misma manera el astrocitoma pilocítico y ependimomas en su totalidad (100%), se presentaron en pacientes de 1 a 20 años. El glioblastoma multiforme, la neoplasia glial más frecuente en este estudio, se presentó en un 37.5% en pacientes entre los 41 a 50 años. Los oligodendrogliomas y los oligodendrogliomas anaplásicos fueron más frecuentes en pacientes entre los 31 y 50 años en un 71% y 100%, respectivamente.

TABLA 1. CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y ANATOMOPATOLÓGICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE ORIGEN GLIAL. ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE ORIGEN GLIAL.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	
Femenino	39	42.39	
Masculino	53	57.1%	
Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1 a 10	9	9.78%	9.78%
11 a 20	10	10.87%	20.65%
21 a 30	3	3.26%	23.91%
31 a 40	20	21.74%	45.65%
41 a 50	26	28.26%	73.91%
51 a 60	15	16.30%	90.22%
61 a 70	8	8.70%	98.91%
71 a 80	1	1.09%	100.00%
TOTAL	92	100.00%	100.00%
Lugar de residencia	Frecuencia	Porcentaje	
Guatemala	49	53.26%%	
Resto de departamentos de la República	43	46.74%	

TABLA 2. SIGNOS/SÍNTOMAS DE INICIO DEL CUADRO CLÍNICO POR GRADO HISTOPATOLÓGICO DEL TUMOR EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE ORIGEN GLIAL.

SIGNO/SÍNTOMA DE INICIO	I	II	III	IV	TOTAL
Cefalea	3 ¹	8 ¹	1 ¹	1 ¹	13 ¹
	23.08% ²	61.54% ²	7.69% ²	7.69% ²	100.00% ²
	30.00% ³	24.24% ³	5.88% ³	3.13% ³	14.13% ³
Comicial	5 ¹	16 ¹	6 ¹	14 ¹	41 ¹
	12.20% ²	39.02% ²	14.63% ²	34.15% ²	100.00% ²
	50.00% ³	48.48% ³	35.29% ³	43.75% ³	44.57% ³
Déficit neurológico focal	2 ¹	7 ¹	6 ¹	14 ¹	29 ¹
	6.90% ²	24.14% ²	20.69% ²	48.28% ²	100.00% ²
	20.00% ³	21.21% ³	35.29% ³	43.75% ³	31.52% ³
Signos de hipertensión endocraneal	0 ¹	2 ¹	4 ¹	3 ¹	9 ¹
	0.00% ²	22.22% ²	44.44% ²	33.33% ²	100.00% ²
	0.00% ³	6.06% ³	23.53% ³	9.38% ³	9.78% ³
TOTAL	10¹	33¹	17¹	32¹	92¹
	10.87%²	35.87%²	18.48%²	34.78%²	100.00%²
	100.00%³	100.00%³	100.00%³	100.00%³	100.00%³

¹ Frecuencia

² Porcentaje por fila

³ Porcentaje por columna

TABLA 3. SIGNOS/SÍNTOMAS CLÍNICOS DE INICIO POR TIEMPO DE EVOLUCIÓN (3 MESES) DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE ORIGEN GLIAL.

SIGNO/SÍNTOMA DE INICIO	Mayor de 3 meses	Menor de 3 meses	TOTAL
Cefalea	8 ¹ 61.54% ² 23.53% ³	5 ¹ 38.46% ² 8.62% ³	13 ¹ 100.00% ² 14.13% ³
Comicial	11 ¹ 26.83% ² 32.35% ³	30 ¹ 73.17% ² 51.72% ³	41 ¹ 100.00% ² 44.57% ³
Déficit neurológico focal	14 ¹ 48.28% ² 41.18% ³	15 ¹ 51.72% ² 25.86% ³	29 ¹ 100.00% ² 31.52% ³
Signos de hipertensión endocraneal	1 ¹ 11.11% ² 2.94% ³	8 ¹ 88.89% ² 13.79% ³	9 ¹ 100.00% ² 9.78% ³
TOTAL	34¹ 36.96%² 100.00%³	58¹ 63.04%² 100.00%³	92¹ 100.00%² 100.00%³

¹ Frecuencia

² Porcentaje por fila

³ Porcentaje por columna

TABLA 4. NEOPLASIAS GLIALES POR TIPO HISTOPATOLÓGICO Y POR SEXO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE ORIGEN GLIAL.

NEOPLASIA GLIAL	Femenino	Masculino	TOTAL
Astrocitoma difuso	9 ¹ 64.29% ² 23.08% ³	5 ¹ 35.71% ² 9.43% ³	14 ¹ 100.00% ² 15.22% ³
Astrocitoma anaplásico	4 ¹ 40.00% ² 10.26% ³	6 ¹ 60.00% ² 11.32% ³	10 ¹ 100.00% ² 10.87% ³
Astrocitoma fibrilar	1 ¹ 20.00% ² 2.56% ³	4 ¹ 80.00% ² 7.55% ³	5 ¹ 100.00% ² 5.43% ³
Astrocitoma gemistocítico	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	1 ¹ 100.00% ² 1.89% ³	1 ¹ 100.00% ² 1.09% ³
Astrocitoma pilocítico	2 ¹ 33.33% ² 5.13% ³	4 ¹ 66.67% ² 7.55% ³	6 ¹ 100.00% ² 6.52% ³
Ependimoma	4 ¹ 80.00% ² 10.26% ³	1 ¹ 20.00% ² 1.89% ³	5 ¹ 100.00% ² 5.43% ³
Glioblastoma multiforme	9 ¹ 28.13% ² 23.08% ³	23 ¹ 71.88% ² 43.40% ³	32 ¹ 100.00% ² 34.78% ³
Oligoastrocitoma	2 ¹ 66.67% ² 5.13% ³	1 ¹ 33.33% ² 1.89% ³	3 ¹ 100.00% ² 3.26% ³
Oligodendroglioma	7 ¹ 50.00% ² 17.95% ³	7 ¹ 50.00% ² 13.21% ³	14 ¹ 100.00% ² 15.22% ³
Oligodendroglioma anaplásico	1 ¹ 50.00% ² 2.56% ³	1 ¹ 50.00% ² 1.89% ³	2 ¹ 100.00% ² 2.17% ³
TOTAL	39¹ 42.39%² 100.00%³	53¹ 57.61%² 100.00%³	92¹ 100.00%² 100.00%³

¹ Frecuencia, ² Porcentaje por fila, ³ Porcentaje por columna.

TABLA 5. NEOPLASIAS GLIALES POR TIPO HISTOPATOLÓGICO Y POR GRUPO ETARIO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE ORIGEN GLIAL.

NEOPLASIA GLIAL	1 a 10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	71 a 80	TOTAL
Astrocitoma difuso	1 ¹ 7.14% ² 11.11% ³	2 ¹ 14.29% ² 20.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	3 ¹ 21.43% ² 15.00%	3 ¹ 21.43% ² 11.54%	4 ¹ 28.57% ² 26.67%	1 ¹ 7.14% ² 12.50%	0 ¹ 0.00% ² 0.00%	14 ¹ 100.00% ² 15.22% ³
Astrocitoma anaplásico	1 ¹ 10.00% ² 11.11% ³	1 ¹ 10.00% ² 10.00% ³	1 ¹ 10.00% ² 33.33% ³	3 ¹ 30.00% ² 15.00% ³	2 ¹ 20.00% ² 7.69% ³	2 ¹ 20.00% ² 13.33% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	10 ¹ 100.00% ² 10.87% ³
Astrocitoma fibrilar	1 ¹ 20.00% ² 11.11% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	2 ¹ 40.00% ² 10.00%	2 ¹ 40.00% ² 7.69%	0 ¹ 0.00% ² 0.00%	0 ¹ 0.00% ² 0.00%	0 ¹ 0.00% ² 0.00%	5 ¹ 100.00% ² 5.43% ³
Astrocitoma gemistocítico	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	1 ¹ 100.00% ² 3.85% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	1 ¹ 100.00% ² 1.09% ³
Astrocitoma pilocítico	3 ¹ 50.00% ² 33.33% ³	3 ¹ 50.00% ² 30.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	6 ¹ 100.00% ² 6.52% ³
Ependimoma	2 ¹ 40.00% ² 22.22% ³	3 ¹ 60.00% ² 30.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	5 ¹ 100.00% ² 5.43% ³
Glioblastoma multiforme	1 ¹ 3.13% ² 11.11% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	2 ¹ 6.25% ² 66.67% ³	4 ¹ 12.50% ² 20.00% ³	12 ¹ 37.50% ² 46.15% ³	7 ¹ 21.88% ² 46.67% ³	5 ¹ 15.63% ² 62.50% ³	1 ¹ 3.13% ² 100.00% ³	32 ¹ 100.00% ² 34.78% ³
Oligoastrocitoma	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	2 ¹ 66.67% ² 10.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	1 ¹ 33.33% ² 6.67% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	3 ¹ 100.00% ² 3.26% ³
Oligodendroglioma	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	1 ¹ 7.14% ² 10.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	5 ¹ 35.71% ² 25.00% ³	5 ¹ 35.71% ² 19.23% ³	1 ¹ 7.14% ² 6.67% ³	2 ¹ 14.29% ² 25.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	14 ¹ 100.00% ² 15.22% ³
Oligodendroglioma anaplásico	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	1 ¹ 50.00% ² 5.00% ³	1 ¹ 50.00% ² 3.85% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	0 ¹ 0.00% ² 0.00% ³	2 ¹ 100.00% ² 2.17% ³
TOTAL	9¹ 9.78%² 100.00%³	10¹ 10.87%² 100.00%³	3 3.26%² 100.00%³	20 21.74%² 100.00%³	26 28.26%² 100.00%³	15 16.30%² 100.00%³	8 8.70%² 100.00%³	1 1.09%² 100.00%³	92 100.00%² 100.00%³

¹ Frecuencia, ² Porcentaje por fila, ³ Porcentaje por columna.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados muestran en pacientes con tumores del sistema nervioso central de origen glial, la diferencia de frecuencias en cuanto a sexo de los pacientes, si bien no es una diferencia mayor al 40%, si marca una tendencia paralela a las establecidas que sugieren un predominio del sexo masculino sobre este tipo de tumores. En un estudio publicado en Nueva York en el año 2000 se evaluó la incidencia de gliomas de 1975 a 1996 y la tendencia de edad y genero sobre el desarrollo en este tipo de neoplasias, específicamente glioblastomas, astrocitomas anaplásicos y astrocitomas difusos. Demostraron que la diferenciación sexual (mayor incidencia en hombre) empieza a ser evidente cerca de la edad de la menarquia y es aún más evidente cerca de la menopausia, disminuyendo después de este periodo, sugiriendo que las hormonas femeninas podrían tener un efecto protector.(21) En el presente, podemos observar que durante el periodo de los 10 a 21 años, que supondría el inicio de la menstruación (menarquia), el predominio es de pacientes femeninas, así como también durante los 31 a 40 años para luego convertirse en predominio masculino hasta los 70 años; según estos datos, no podemos inferir un factor hormonal protector ya que la tendencia no es constante y el repunte de incidencia de pacientes de sexo femenino de los 31 a 40 años no supondría un factor protector hormonal, por los niveles hormonal en estas edades. Para glioblastomas, se observa una diferencia de 71.87% de sexo masculino contra 28.13% para sexo femenino infiriendo también el predominio de pacientes de sexo masculino para estas neoplasias.

Los tumores del sistema nervioso de origen glial son más frecuentes en pacientes dentro del rango etario de 41 a 50 con aumento de la frecuencia en pacientes a partir de 30 años. En los pacientes mayores de 60 años se presentó en un porcentaje menor al 20%. Esto difiere en gran medida con datos epidemiológicos publicados, que muestran el mayor pico de incidencia de neoplasias gliales, específicamente tumores de grado alto, entre 60 y 69 años con un aumento a partir de los 50 años, y una incidencia alta mantenida en pacientes mayores de 70 años.(26) Adicionalmente, se considera que la edad promedio para el desarrollo de tumores del sistema nervioso central, no solo gliomas, es de 54 años.(20) En adultos, el glioma más común es el glioblastoma multiforme con un índice de incidencia anual de 0.6 a 3.7 por 100,000 personas dependiendo de la organización regional que los reporta.(17) En cuanto a frecuencia, los resultados obtenidos concuerdan con los datos epidemiológicos revisados ya que es la neoplasia glial más frecuente con un 34.78% del total de los pacientes estudiados, sin embargo, en una revisión del años 2017, reportan el pico de incidencia más alto en pacientes entre los 75 a 84 años para astrocitomas anaplásicos y glioblastomas (2), incluso en una

revisión descriptiva de datos recolectados de 1990 a 1994, se reportó un pico de incidencia para glioblastomas de 65 a 74 años. Por lo anterior, y por la edad promedio que arrojan los datos podríamos inferir que la población estudiada muestra una brecha de aproximadamente 10 años respecto a la edad reportada en estudios epidemiológicos analizados. Sin embargo, en el Hospital Roosevelt la intervención quirúrgica requiere de requisitos clínicos previos, entendiéndose una evaluación pre-operatoria, que muchas veces los pacientes mayores, específicamente mayores de 70 años, no cumplen a pesar de la severidad del estado clínico, por lo que el adecuado diagnóstico histopatológico no se llega a efectuar y la muestra para estudio basado en este diagnóstico disminuye en este grupo etario.

En población pediátrica, según los estudios revisados, los gliomas son más frecuentes en niños de 1 a 4 años, con aumento de la incidencia de gliomas de alto grado entre los 5 y 9 años. Los astrocitomas pilocíticos son los gliomas más comunes entre los 1 y 4 años.(17) Los datos del presente estudio mostraron cierta similitud en cuanto al grupo etario, sin embargo la cantidad de casos pediátricos de la muestra estudiada solo representa aproximadamente el 6% del total, por lo que esto resulto en una limitante para una comparación fiel y paralela, así como la agrupación de grupos etarios en rangos de 10 años ya que, como muestran los datos, la totalidad de astrocitomas pilocíticos se dieron en pacientes menos de 20 años, sin especificar rangos de edad más precisos. Caso similar con los ependimomas que representan el 3-5% de todos los tumores intracraneales malignos, y son más frecuentes en niños y jóvenes adultos, constituyendo la tercera entidad tumoral más común en esta población(14).

Los gliomas representan la mayor proporción de tumor malignos del cerebro, por lo que debería de ser reflejado en los reportes generales de incidencia. Esto varía significativamente entre diferentes países y sus métodos de vigilancia.(18) La interpretación de las variaciones geográficas y étnicas en la incidencia de tumores cerebrales ha sido confusa debido al prejuicio en el diagnóstico y en la inconsistencia en el reporte de tales tumores. El acceso a servicios de salud es un factor esencial por los índices de tumores primarios cerebrales reportados que muestran una tendencia alta en países con servicios de salud altamente desarrollados.(19) Este no es el caso de Guatemala, en donde las deficiencias en acceso a servicios de salud y métodos de vigilancia son evidentes. Los resultados mostraron que en el departamento de Guatemala residen más de la mitad de pacientes al momento del diagnóstico. Adicionalmente, el departamento de Escuintla, Chimaltenango y Sacatepéquez en conjunto representan el 20.65%. Por lo anterior podemos inferir que el departamento de Guatemala y departamentos aledaños geográficamente representan casi el 75% de los lugares de residencia en los

pacientes, evidenciando así el acceso a servicios de salud, específicamente en el departamento de Guatemala, que cuenta con dos hospitales públicos de referencia nacional ambos con servicios de diagnóstico y neurocirugía. Sin embargo, los casos reportados en los departamentos alejados geográficamente como Izabal y Huehuetenango, evidencian el limitado acceso de servicios de diagnóstico en estas áreas geográficas, así como la posibilidad de un subregistro de neoplasias gliales como limitación para el estudio geográfico adecuado de estas neoplasias.

Clínicamente los gliomas se presentan de forma muy inespecífica, que incluye una variedad de síntoma y signos, por lo que en este estudio se agruparon en 4 grupos, que son: déficit focal, cefalea, episodios o trastornos comiciales y signos/síntomas de hipertensión endocraneal. Los resultados muestran que los episodios/trastornos comiciales representan el signo/síntoma de presentación clínica más común de los casos estudiados. Si bien, casi la mitad de los episodios comiciales se presentaron en pacientes con gliomas de III y IV grado histológico (OMS), en los gliomas de alto grado, específicamente los glioblastomas grado IV (OMS), comparten el mismo porcentaje de frecuencia con el déficit neurológico focal. En el 2017, se publicó un estudio descriptivo en donde se incluyeron 1930 gliomas verificados histológicamente (7.3 casos por 100,000 personas, para el 2009) de los cuales el 71% fueron glioblastomas, con 5.1 casos por 100,000 personas. El síntoma de inicio más frecuente fue el déficit focal reportado en 64% de todos los pacientes con diagnóstico de glioma, mientras que convulsiones (31%), cambios cognitivos (43%) y dolor de cabeza (35%) fueron menos frecuentes. Dentro de los pacientes con glioma grado II, las convulsiones epilépticas fueron las más frecuentes (58%).(26) Con lo anterior y con lo presentado en las tablas de distribución de frecuencias y porcentajes, los resultados fueron similares y podrían ser representativos a pesar de lo pequeño de la muestra en comparación con el estudio citado. No obstante, vale la pena mencionar que los episodios comiciales, fueron más frecuentes en gliomas grado II (OMS), con un 39.02%, lo cual marcó una diferencia comparándolo los estudios revisados.

Los episodios comiciales son el signo/síntoma de inicio del cuadro clínico más frecuente, y con el déficit neurológico focal se presentan en gliomas grado III y IV, respectivamente. Según los datos, los episodios comiciales se dieron en un tiempo de evolución menor a 3 meses. No así el déficit neurológico focal que se presentó en igual porcentaje tanto en menos a 3 meses como mayor a 3 meses de evolución. Lo anterior lo podemos relacionar con los datos mostrados en la gráfica 3, en donde vemos que en las neoplasias gliales de grado IV (OMS), los signos/síntomas clínicos son predominantemente menores a 3 meses de evolución, al

contrario de las neoplasias de grado III. Con esto podríamos inferir que la mitad de gliomas de alto grado, específicamente grado IV, se van a presentar clínicamente como episodios comiciales o déficit neurológico focal en menos de 3 meses de evolución. Sin embargo, como también se observa en la gráfica 3, podría tratarse de un glioma grado II. Lo anterior, es más comparable, con los resultados del estudio descriptivo epidemiológico publicado en el 2017, en el cual de los paciente con convulsiones epilépticas como síntoma de inicio, 19% de estos había experimentado ataques 3 meses antes del diagnóstico, distribuyéndose el mismo de la siguiente manera 40% en bajo grado, 19% en grado III, a 10% grado IV. (26) Así, la variabilidad de los datos en cuanto a presentación clínica no es sugestiva de un grado histológico específico y es comparable con estudios en los cuales el gran espectro clínico funciona como una limitante para la evaluación y estudio del mismo.

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1. Las neoplasias del sistema nervioso central de origen glial son más frecuente en pacientes adultos masculinos entre los 41 a 50 años que residen en el departamento de Guatemala.
- 6.1.2. Los episodios comiciales fueron los signos/síntomas de presentación clínica más frecuentes, con menos de 3 meses de evolución.
- 6.1.3. El glioblastoma (Grado IV, OMS) fue la neoplasia del sistema nervioso central de origen glial más frecuente.

6.2. RECOMENDACIONES

- 6.2.1. Fomentar el uso de la epidemiología del paciente en relación a la clínica al momento del abordaje inicial, y adecuarlo apropiadamente a la ficha clínica del paciente. Esto para que se brinde un mejor manejo y un adecuado estudio de factores de riesgo por parte de la institución,

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cancer Institute [En línea]. Cancer Stat Facts: Brain and Other Nervous System Cancer. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). 2018 [citado 22 Mar 2019]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html>
2. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Intracranial Gliomas. *Prog Neurol Surg* [en línea]. 2018 [citado 20 Ene 2018]; 30: 1–11. doi: 10.1159/000464374
3. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. En: Berger M.S, Weller M, editores. *Handbook of Clinical Neurology* [en línea]. San Francisco; 2016: Vol.134 [citado 20 Ene 2018]; p. 71–95. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0>
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* [en línea]. 2016 [citado 20 Feb 2018]; 131 (6): 803–20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157931>
5. Kros JM. .Grading of Gliomas: The Road From Eminence to Evidence. *J Neuropathol Exp Neurol* [en línea]. 2011 [citado 21 Ene 2018]; 70 (2): 101–9. doi: <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31820681aa>
6. Ichimura K, Narita Y, Hawkins CE. Diffusely infiltrating astrocytomas: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* [en línea]. 2015 [citado 2 Mar 2018]; 129 (6):789–808. doi: 10.1007/s00401-015-1439-7
7. Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* [en línea]. 2015 [citado 2 Mar 2018]; 129 (6): 809–27. doi: 10.1007/s00401-015-1424-1
8. Giannini C, Scheithauer BW, Weaver AL, Burger PC, Kros JM, Mork S, et al. Oligodendrogliomas: Reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and

- grading. *J Neuropathol Exp Neurol* [en línea]. 2001 [citado 2 Mar 2018]; 60 (3): 248–62. doi: 10.1093/jnen/60.3.248
9. Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, Perry A. Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: A clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. *J Clin Oncol* [en línea]. 2006 [citado 2 Jul 2019]; 24 (34): 5419–26. doi: 10.1200/JCO.2006.08.1497
 10. Giannini C, Burger PC, Berkey BA, Cairncross JG, Jenkins RB, Mehta M, et al. Anaplastic oligodendroglial tumors: Refining the correlation among histopathology, 1p19q deletion and clinical outcome in Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *Brain Pathol* [en línea]. 2008 [citado 22 Mar 2018]; 18 (3): 360–9. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00129.x
 11. Collins VP, Jones DTW, Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* [en línea]. 2015 [citado 2 Jul 2019]; 129 (6): 775–88. doi: 10.1007/s00401-015-1410-7
 12. Cristiane MI, Lambert SR, Rodríguez FJ, Voss JS, McAnn BE, Seys AR, et al. BRAF alterations are frequent in cerebellar low-grade astrocytomas with diffuse growth pattern. *J Neuropathol Exp Neurol* [en línea]. 2012 [citado 2 Mar 2018]; 71 (7): 631–9. doi: 10.1097/NEN.0b013e31825c448a
 13. Korshunov A, Golanov A, Sycheva R, Timirgaz V. The Histologic Grade Is a Main Prognostic Factor for Patients with Intracranial Ependymomas Treated in the Microneurosurgical Era: An Analysis of 258 Patients. *Cancer* [en línea]. 2004 [citado 2 Mar 2018]; 100 (6): 1230–7. doi: 10.1002/cncr.20075
 14. Godfraind C. Classification and controversies in pathology of ependymomas. *Childs Nerv Syst*. 2009 [en línea]; 25 [citado 19 Mar 2019]; (10): 1185–93. doi: 10.1007/s00381-008-0804-4

15. Tihan T, Zhou T, Holmes E, Burger PC, Ozuysal S, Rushing EJ. The prognostic value of histological grading of posterior fossa ependymomas in children: A Children's Oncology Group study and a review of prognostic factors. *Mod Pathol* [en línea]. 2008 [citado 25 Feb 2018]; 21 (2): 165–77. doi: 10.1038/modpathol.3800999
16. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: A state of the science review. *Neuro Oncol* [en línea]. 2014 [citado 22 de Mar 2018]; 16 (7): 896–913. doi: 10.1093/neuonc/nou087
17. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol* [en línea]. 2014 [citado 25 Mar 2018]; 17 (10): x1–36. doi: 10.1093/neuonc/nou327
18. GLOBOCAN 2012 v1. 0 [en línea]. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. 2013 [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: globocan. iarc. fr. 2014
19. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors : literature. *Neuro Oncol* [en línea]. 2002 [citado 25 Mar 2018]; 4: 278–99. doi: 10.1093/neuonc/4.4.278
20. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: Results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990–1994. *Neuro Oncol* [en línea]. 1999 [citado 25 Mar 2018]; 1 (1): 14–25. doi: 10.1093/neuonc/1.1.14
21. McKinley BP, Michalek AM, Fenstermaker RA, Plunkett RJ. The impact of age and sex on the incidence of glial tumors in New York state from 1976 to 1995. *J Neurosurg* [en línea]. 2000 ;93 (6): 932–9. doi: 10.3171/jns.2000.93.6.0932
22. Walsh KM, Ohgaki H, Wrensch MR. Epidemiology. En: Berger MS, Weller M, editores. *Handbook of Clinical Neurology* [en línea]. San Francisco: Elsevier B.V; 2016: Vol.134 [citado 25 Mar 2018]; p. 1–16. doi: doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0>

23. Malmer B, Tavelin B, Henriksson R, Grönberg H. Primary brain tumours as second primary: A novel association between meningioma and colorectal cancer. *Int J Cancer* [en línea]. 2000 [citado 29 Jun 2019]; 85 (1): 78–81. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(20000101)85:1<78::aid-ijc14>3.0.co;2-s
24. Teppo L, Salminen E, Pukkala E. Risk of a new primary cancer among patients with lung cancer of different histological types. *Eur J Cancer* [en línea]. 2001 [citado 25 Jun 2019]; 37 (5): 613–9. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00428-7
25. Li J, Niu X, Gan Y, Yang Y, Wang T, Zhang H, et al. Clinical and Pathologic Features and Prognostic Factors for Recurrent Gliomas. *World Neurosurg* [en línea]. 2019 [citado 2 Ago 2019]; 128: 1–10. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.210
26. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol* [en línea]. 2017 [citado 2 Ago 2019]; 135 (3): doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-017-2607-5>

VIII. ANEXO 1

Hoja de recolección de datos

Título de la investigación: **“Caracterización epidemiológica, clínica y anatomopatológica en pacientes con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central de origen glial”**

Registro clínico_____

- **Sección epidemiológica**

Edad: _____ años Sexo: _____

Lugar de residencia (Departamento): _____

- **Sección clínica**

Signo/Síntoma de inicio:

Cefalea: ____

Comicial: ____

Déficit neurológico focal: ____

Signos/síntomas de hipertensión endocraneal: ____

Tiempo de evolución: _____ meses

- **Sección anatomopatológica**

Tipo histológico (OMS): _____

Grado histológico (OMS): I II III IV

ANEXO 2

TABLA 6. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LUGAR DE RESIDENCIA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE ORIGEN GLIAL.

Lugar de residencia	Frecuencia	Porcentaje
Alta Verapaz	1	1.09%
Baja Verapaz	3	3.26%
Chimaltenango	7	7.61%
El Progreso	1	1.09%
Escuintla	9	9.78%
Guatemala	49	53.26%
Huehuetenango	2	2.17%
Izabal	1	1.09%
Jalapa	2	2.17%
Jutiapa	4	4.35%
Retalhuleu	2	2.17%
Sacatepéquez	3	3.26%
San Marcos	2	2.17%
Santa Rosa	1	1.09%
Sololá	2	2.17%
Zacapa	3	3.26%
TOTAL	92	100.00%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y ANATOMOPATOLÓGICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE ORIGEN GLIAL”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.