

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN - MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca**



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

Tesis monográfica para optar al título de Especialista en Neurocirugía

Comportamiento clínico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el Servicio Nacional de Neurocirugía del Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca, en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

Autora: Dra. Haney del Carmen Bolaños Hernández

**Tutor Científico: Dr. Mainor Mercado
Neurocirujano - Oncólogo**

Managua, Nicaragua

20 de Febrero del 2023



Carta Aval del Tutor Científico de la Tesis

Por este medio, hago constar que la Tesis monográfica *“Comportamiento clínico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el Servicio Nacional de Neurocirugía del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022”*, elaborada por la sustentante **Haney del Carmen Bolaños Hernández**, cumple los criterios de coherencia metodológica de un trabajo de Tesis monográfica, guardando correctamente la correspondencia necesaria entre problema, objetivos, hipótesis de investigación, tipo de estudio, conclusiones y recomendaciones; cumple los criterios de calidad y pertinencia; abordó en profundidad un tema complejo y demostró las hipótesis propuestas para este estudio; además, cumple con la fundamentación bioestadística, que le dan el soporte técnico a la coherencia metodológica del presente trabajo; cumpliendo de esta manera, con los parámetros de calidad necesarios para su defensa, como requisito parcial para optar al grado de **Especialista en Neurocirugía**, que otorga la **Facultad de Ciencias Médicas, de la UNAN-Managua**.

Se extiende el presente *Aval del Tutor Científico*, en la ciudad de Managua, a 9 días del mes de Febrero, del año dos mil veinte y tres.

Atentamente

Dr. Mainor Mercado

Especialista en Neurocirugía – Neuro Oncología

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a:

Dios Todopoderoso, por darme fortaleza y discernimiento para entregar a mis pacientes todo el esfuerzo que merecen;

Mi amada madre, Xiomara Elena Hernández, por regalarme la vida, su amor, su apoyo incondicional y la educación;

Mi adorada hija, Keren Bolaños Hernández, que motiva mis sacrificios, da sentido a mis logros y alegra mi vida en los momentos de cansancio y debilidad en esta larga carrera;

A mis apreciados maestros, por transmitir el conocimiento y amor por el arte de la Neurocirugía.

Agradecimiento

Mi infinita gratitud a Dios Todopoderoso, quien conduce mis pasos, bendice día a día mi camino y me impulsa a esforzarme por la atención del paciente necesitado.

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades administrativas y sindicales que conforman el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca; así como al Servicio Nacional de Neurocirugía; especialmente a aquellos que confiaron en mí, me abrieron las puertas y me impulsaron a realizar mi entrenamiento neuroquirúrgico y este trabajo investigativo.

Finalmente, quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a todos aquellos que facilitaron el desarrollo de esta Tesis Monográfica.

Resumen

Objetivo: Glioblastomas, tumores malignos primarios más frecuentemente en el SNC. Comprender su comportamiento clínico permite identificar factores que predicen el pronóstico de los pacientes. Se propone determinar características clínicas, radiológicas y quirúrgicas; el pronóstico clínico de los pacientes operados y aquellos factores del manejo asociados al mismo, en el servicio de neurocirugía del HEALF.

Metodología: Se realizó un estudio observacional analítico, retrospectivo, longitudinal para correlaciones y supervivencia, en una muestra de 49 pacientes operados de glioblastoma en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022.

Resultados: Predominó el sexo masculino con edades mayores a 50 años. Inicialmente diagnosticados por cefalea y hemiparesia; presentándose con estado de conciencia de 13-15pts en escala Glasgow y estado funcional de Karnofsky de 70-100 puntos. El tumor se localizó en la región frontal y temporo-occipital; tratados con cirugía + radioterapia; más frecuentemente con resección subtotal; radiados con promedio de 60/30 Gy. Temozolomide en la minoría de los casos. Más de la mitad de pacientes presentó recurrencia tumoral y ocurrió antes de los 6 meses de evolución. Se observó 61.2% de mortalidad. No hay correlación entre Karnofsky pre-quirúrgico, tipo de resección quirúrgica, tipo de abordaje terapéutico, uso de Temozolomide y el Glasgow Outcome Scale ni el estado final del paciente

Conclusiones: La supervivencia promedio fue de 10.65 meses; agrupando mayor supervivencia en el grupo de cirugía + radioterapia + quimioterapia (Temozolomide).

Palabras Clave: Glioblastoma, Temozolomide, radioterapia, resección subtotal, mortalidad.

Abstract

Objective: Glioblastomas, primary malignant tumors most frequently in the CNS. Understanding its clinical behavior makes it possible to identify factors that predict the prognosis. It is proposed to determine clinical, radiological and surgical characteristics; the clinical prognosis of the operated patients and those management factors associated with it, in the HEALF neurosurgery service.

Methods: An analytical, retrospective, longitudinal observational study for correlations and survival was performed in 49 patients operated on for glioblastoma in the period from July 2018 to July 2022.

Results: The male sex with ages older than 50 years predominated. Initially diagnosed by headache and hemiparesis; presenting with 13-15pts Glasgow scale and Karnofsky Performance Scale 70-100 points. The tumor was located in the frontal and temporo-occipital lobes; treated with surgery + radiotherapy; more frequently with subtotal resection; radiated with an average of 60/30 Gy. Temozolomide in the minority of cases. More than half of the patients presented tumor regrowth and it occurred before 6 months of evolution. Sixty one percent of mortality was observed. There is no correlation between pre-surgical Karnofsky, type of surgical resection, type of therapeutic approach, use of Temozolomide and the Glasgow Outcome Scale or the final state of the patient.

Conclusions: The average survival was 10.65 months; grouping greater survival in the group of surgery + radiotherapy + chemotherapy (Temozolomide).

Keywords: Glioblastoma, Temozolomide, radiotherapy, subtotal resection, mortality.

INDICE

Carta Aval del Tutor Científico de la Tesis	I
Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Resumen	IV
Abstract	V
Índice General	VI
1. Introducción	1
2. Antecedentes del problema a investigar	2
3. Justificación	3
4. Planteamiento del problema	4
4.1 Caracterización	4
4.2 Delimitación	4
4.3 Formulación	4
4.4 Sistematización	4
5. Objetivos de investigación	5
5.1 Objetivo General	5
5.2 Objetivos Específicos	5
6. Marco teórico	6
6.1 Fundamentación Epistemológica del Problema de Investigación	6
6.2 Epidemiología del glioblastoma	7
6.3 Manifestaciones clínicas del glioblastoma	7
6.4 Hallazgos radiológicos en pacientes con glioblastoma	8
6.6 Abordaje quirúrgico del glioblastoma.	9
6.7 Terapia adyuvante para el glioblastoma.	10
6.8 Evaluación pronóstica del paciente operado de aneurisma cerebral	11
7. Hipótesis de investigación	13
8. Diseño metodológico	14
8.1. Tipo de estudio	14
8.2. Área de estudio	14
8.3. Universo y muestra	14
8.4. Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI)	16
8.5. Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Datos e Información	21
8.5.1. Técnicas Cuantitativas de Investigación	21
8.5.2. Técnicas Cualitativas	21
8.6. Procedimientos para la Recolección de Datos e Información	21
8.7. Plan de Tabulación y Análisis Estadístico	22
8.7.1 Plan de Tabulación	22
8.7.2 Plan de Análisis Estadístico	22

9. Resultados	24
10. Discusión de los resultados	30
11. Conclusiones	34
12. Recomendaciones	35
13. Bibliografía	36
14. Anexos	38

Índice de Tablas

Tabla – 1 Glasgow Outcome Scale	38
Tabla – 2 Pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022, según sexo	38
Tabla – 3 Síntoma inicial de relevancia en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	38
Tabla – 4 Puntuación según escala de Glasgow del coma pre quirúrgico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	39
Tabla – 5 Escala de Karnofsky pre quirúrgico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	39
Tabla – 6 Tipo de abordaje terapéutico administrado a los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	39
Tabla – 7 Tipo de procedimiento quirúrgico efectuado para tratar a los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	39
Tabla – 8 Calibre de la terapia radiante medida en Grays administrada para tratar el tumor en los pacientes con glioblastoma	40
Tabla – 9 Escala de Karnofsky post tratamiento de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	40
Tabla – 10 Complicaciones observadas en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	40
Tabla – 11 Recidiva tumoral observada en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	40
Tabla – 12 Recidiva tumoral observada según tiempo de evolución en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	41
Tabla – 13 Correlación entre el estado clínico prequirúrgico, el grado de resección quirúrgica y el esquema terapéutico coadyuvante, con el pronóstico clínico observado post tratamiento	41

Tabla – 14 Supervivencia general de los pacientes manejados por glioblastoma en HEALF, según tipo de abordaje terapéutico

Índice de Figuras

Gráfico – 1 Edad de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	24
Gráfico – 2 Comorbilidades de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	25
Gráfico – 3 Localización del tumor en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	26
Gráfico – 4 Uso de Temozolomide en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	26
Gráfico – 5 Glasgow Outcome Scale post tratamiento en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	27
Gráfico – 6 Curvas de Supervivencia general de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022	29

Índice de Anexos

Tablas	38
Ficha de recolección de datos	43
Cronograma de actividades	46
Presupuesto	47

Glosario de términos/abreviaturas

DM: Diabetes Mellitus

GBM: Glioblastoma.

GCS: Glasgow Coma scale

GOS: Glasgow outcome score

GPS: Global positional system

Gy: Gray

HEALF: Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca

HTA: Hipertensión Arterial

HR: Hazard ratio (cociente de riesgos)

IC: Intervalo de confianza

KPS: Karnofsky Performance Score.

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

MRI: Resonancia Magnética

MRS: Espectroscopía por resonancia magnética

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NE: Neoplasias encefálicas

RT: Radioterapia

SNC: Sistema Nervioso Central.

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

SG: Supervivencia Global

TC: Tomografía computarizada

OMS: Organización mundial de la salud.

1. Introducción

Las neoplasias cerebrales (NE), por su impacto en la calidad de vida de las personas, representan un problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica en 4 grupos las NE, lo que permite establecer un pronóstico en cuanto a la mortalidad de acuerdo con el grado. Los tumores grado I tienen bajo potencial proliferativo y tienen posibilidad de curar al ser resecados quirúrgicamente. Los tumores grado II son tumores infiltrantes de baja actividad proliferativa. Los tumores grado III son lesiones con evidencia histológica de malignidad, predisposición a necrosis, de evolución rápida y fatal. Los tumores grado III y IV son lesiones con evidencia histológica de malignidad, predisposición a necrosis, de evolución rápida y fatal. Por lo tanto, los tumores grado III y IV son tomados como alto grado o malignos.

La OMS también clasifica los tumores según su origen en: astrocitario, oligodendrogial, neuronal, pineal, embrionarios, de nervios craneales y meníngeos. Las NE suelen ser lesiones diferenciadas y relativamente benignas; aunque, también pueden presentarse como lesiones invasivas y diferenciadas; por ejemplo, el glioblastoma multiforme. El glioblastoma (GBM) es el tumor maligno primario del sistema nervioso central (SNC) más común en adultos y se asocia invariablemente a un mal pronóstico. Solo el 33% de los pacientes sobrevive al año y el 5% de los pacientes llegan a vivir más de 5 años tras el diagnóstico.

El tratamiento estándar de los gliomas de alto grado es el tratamiento multidisciplinario; pero, sobre todo el tratamiento es quirúrgico. La resección quirúrgica total es fundamental para aumentar la sobrevida de los pacientes, asociada a quimioterapia y radioterapia adyuvante post-quirúrgica. En el pasado el tratamiento quirúrgico se acompañaba de importantes secuelas que conducían a una baja calidad de vida. Justamente, la máxima resección posible permite un mejor efecto de la radioterapia en el control de la enfermedad aumentando la sobrevida de los pacientes. La quimioterapia es parte del manejo multidisciplinario de los gliomas, observándose una mejora en la sobrevida al asociarse con la radioterapia.

Si bien es cierto, la naturaleza misma de los glioblastomas indica un mal pronóstico para los pacientes que lo padecen, existen estudios que correlacionan el estado funcional inicial y la terapia brindada como factores que inciden positiva o negativamente en el pronóstico de estos pacientes. En los países desarrollados, el pronóstico de esta enfermedad se mide a través de biomarcadores moleculares; sin embargo, son tecnologías que aún no se encuentran al alcance de las instituciones del sistema de salud público de Nicaragua. Debido a que los factores de supervivencia en nuestro medio no han sido estudiados, es necesario analizarlos para una mejor toma de decisiones.

2. Antecedentes

En Perú, Méndez-Aguilar & Vera-Ponce (2020), encontraron que la edad, el estado funcional, el tratamiento quirúrgico, el tratamiento adyuvante y el grado del tumor son factores pronósticos de supervivencia global en pacientes con glioma de alto grado; en contraste para la supervivencia libre de progresión los factores pronósticos fueron la edad, tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante y el grado del tumor. En ese estudio de un total de 278 pacientes, la supervivencia global para el tumor de IV grado fue de 15.7 meses (IC 95% 14.2-17.1). El grado (SG: HR 15; SLP: HR 25,1) y la edad (SG: HR 1,47; SLP: HR 1,7) sí, tuvieron correlación con la SG y la SLP; pero el tratamiento quirúrgico (SG: HR 0,6; SLP: HR 0,49), tratamiento adyuvante (SG: HR 0,6; SLP: HR 0,58) y Karnofsky (SG: HR 0,7) no representaron riesgo.

Coasaca-Torres, J & Alzamora-Jiménez, A. (2018), estudiaron que existe un bajo porcentaje de casos en los cuales los pacientes con GBM pueden sobrevivir más de 36 meses. Esta supervivencia se ha logrado relacionar con algunos factores pronósticos como la edad del paciente, el estado preoperatorio (KPS) y la resección completa de la lesión. Estos investigadores al hacer la revisión de los últimos 6 casos reportados de Glioblastoma multiforme de larga sobrevida, determinaron que ellos comparten los factores pronósticos de edad joven, la resección completa y un estado preoperatorio bueno definido por un puntaje de la escala de Karnofsky >90. Sin embargo, en estos últimos reportes de Glioblastoma de larga sobrevida, si bien algunos lograron una supervivencia que llegó hasta 20 años; en 3 reportes describen recurrencias durante el seguimiento de los pacientes.

En Nicaragua se han realizado dos estudios recientes relacionados con esta investigación. El primero elaborado por Hurtado García, JM (2020), en donde concluyó que el glioblastoma fue más frecuente en mujeres que en varones, con edad promedio de 50 años. En la evaluación clínica los pacientes presentaron una escala de Glasgow normal al momento de su ingreso y motivo de consulta más frecuente fue la cefalea. Suelen estar localizados en el lóbulo frontal izquierdo. Para la aparición de recidiva suelen ser alrededor de 4 meses. Según el tratamiento recibido, fue cirugía acompañada de radioterapia. No se presentaron efectos secundarios al tratamiento con radioterapia. La sobrevida de los pacientes después de la cirugía fue de 4 a 5 meses. Los factores que afectan la sobrevida fueron ser del sexo masculino, haber presentado recidiva y haber reportado complicaciones posteriores a la cirugía.

Osejo Cantarero, AL (2021) estudió la experiencia en el tratamiento de tumores cerebrales en la misma institución, describiendo al glioblastoma como el tumor identificado con mayor frecuencia. Pudo evidenciar un comportamiento bifásico en grupos de edad de 26 a 30 años y mayores 51 años con Karnofsky (KPS) menor de 70 puntos en este último grupo y principalmente del sexo masculino. La progresión se evidenció con menor frecuencia en pacientes tratados con quimioterapia + radioterapia con acelerador lineal.

3. Justificación

Originalidad: Basados en la búsqueda exhaustiva de estudios similares, para lo cual se consultaron diferentes Bases de Datos en la bibliografía científica especializada, se encontró estudios que evalúan el pronóstico de los pacientes manejados por Glioblastoma y describen factores presentes. No obstante, no se establece la asociación entre factores clínicos, radiológicos, quirúrgicos y de radioterapia / quimioterapia adyuvante, lo que motiva a profundizar en esta temática y realizar la presente investigación.

Conveniencia institucional: porque su enfoque está dirigido a detectar los factores que pueden causar mejor pronóstico y conducir la conducta terapéutica a seguir en el servicio de neurocirugía de referencia nacional, donde se atiende a la mayor parte de pacientes con esta patología en el país. Conociendo dichos factores, la institución de salud contará con herramientas para mejorar la calidad de la atención y aumentar la sobrevivencia.

Relevancia Social: ya que la investigación tiene trascendencia para toda la población puesto que sus resultados podrán impactar positivamente en los planes de manejo clínico – quirúrgicos ejecutados por neurocirujanos.

Valor Teórico: por su aporte científico al mundo académico y de los servicios neuroquirúrgicos nacionales en la caracterización, identificación, determinación de factores asociados a mayor sobrevivencia y pronóstico de pacientes con Glioblastoma.

Relevancia Metodológica: ya que este estudio sienta las bases holísticas y sistémicas para mejorar la forma de investigar con niveles de profundidad mayores que permitan comprender el problema de estudio complejo.

Importancia e implicaciones prácticas económico, social y productivas: dado que esta investigación permitirá ampliar y profundizar los conocimientos sobre la evolución de los pacientes y la manera de incidir en los procesos de atención, para optimizar los recursos empleados en el tratamiento clínico, quirúrgico y de radioterapia prolongando la supervivencia de la población atendida por GBM con mayor y menor posibilidad de sobrevivir en el sistema público de salud.

4. Planteamiento del Problema

4.1 Caracterización

El Ministerio de Salud de Nicaragua, desde el año 2016 inició acciones para el cumplimiento de la Normativa del Sistema Nacional de Enlace para Oncología y descentralización de actividades de manejo de pacientes oncológicos, siendo el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca el centro de referencia nacional para tratamiento de patologías neuro-oncológicas. Todos los pacientes nicaragüenses diagnosticados con glioblastoma son atendidos y tratados en esta institución terciaria.

4.2 Delimitación

Los gliomas son el tipo más común de tumor cerebral maligno en adultos. De los gliomas, glioblastoma (astrocitoma de grado IV) es el más común; sin embargo, es también muy agresivo y tiene una de las tasas de supervivencia más pobres que cualquier tumor maligno en el cerebro, contribuyendo de manera desproporcionada a la mortalidad y morbilidad por cáncer. Es necesario conocer un perfil de pacientes con mayor y menor posibilidad de sobrevivir y eso se puede lograr mediante la determinación de la existencia de correlación de algunos factores medibles en nuestro medio y el pronóstico o evolución presentado por los pacientes estudiados.

4.3 Formulación

A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesto, se plantea la siguiente pregunta principal del presente estudio: ¿Cuál es el comportamiento clínico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el Servicio Nacional de Neurocirugía del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022?

4.4 Sistematización

Las preguntas de sistematización correspondientes se presentan a continuación:

- 4.4.1 ¿Cuáles son las características sociodemográficas y cuadro clínico prequirúrgico de los pacientes afectados por glioblastomas?
- 4.4.2 ¿Cuáles serían los hallazgos radiológicos, características del procedimiento quirúrgico y tratamiento coadyuvante realizado en estos pacientes?
- 4.4.3 ¿Existe relación entre el estado clínico prequirúrgico, el grado de resección quirúrgica y el esquema terapéutico coadyuvante con el pronóstico clínico observado?
- 4.4.4 ¿Cuál es el tiempo de supervivencia en estos pacientes?

5. Objetivos de Investigación

5.1 Objetivo General

Analizar el comportamiento clínico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el Servicio Nacional de Neurocirugía del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022.

5.2 Objetivos Específicos

1. Describir las características sociodemográficas y cuadro clínico prequirúrgico de los pacientes afectados por glioblastomas.
2. Identificar los hallazgos radiológicos, características del procedimiento quirúrgico y tratamiento coadyuvante realizado en estos pacientes.
3. Correlacionar el estado clínico prequirúrgico, el grado de resección quirúrgica y el esquema terapéutico coadyuvante con el pronóstico clínico observado.
4. Evaluar el tiempo de supervivencia en los pacientes del estudio.

6. Marco Teórico

6.1 Fundamentación Epistemológica del Problema de Investigación

Los astrocitomas se clasifican por grado para describir su nivel de anomalía. El sistema de gradación utiliza una escala de I a IV. Los tumores también se pueden agrupar por su ritmo de crecimiento: grado bajo (crecimiento lento), grado medio (moderado) y grado alto (rápido). En esa escala, un glioma de grado I se considera benigno con exactitud, en cuanto la escisión quirúrgica completa se considera curativa. No obstante, estos tumores se diagnostican casi exclusivamente en la infancia. Los gliomas de grado II a menudo se designan como de “grado bajo”; ya que el término “benigno” no refleja la tendencia común de estos tumores. Los pacientes con gliomas de grado II requieren un control consecutivo mediante resonancias magnéticas o tomografías computarizadas (MRI y CT, por sus siglas en inglés) para vigilar que el tumor no vuelva a aparecer. (ABTA, 2018)

Los términos “glioma maligno” y “glioma de grado alto” comprenden tanto a los gliomas de grado III como a los de grado IV y reflejan el hecho de que el manejo de estos tumores es bastante similar, con algunas excepciones importantes. La palabra “anaplásico” significa maligno. Un astrocitoma anaplásico es un tumor de grado III o grado medio que se infiltra en forma difusa en el neoplasma que confirma una anaplasia focal o dispersa y un aumento del índice de crecimiento en comparación con astrocitomas de grado I y II. El diagnóstico histológico se basa en la atipia nuclear y la actividad mitótica. (ABTA, 2018)

El glioblastoma o glioblastoma multiforme (“multiforme” ya no forma parte de la designación de la OMS, aunque glioblastoma aún se abrevia frecuentemente como “GBM”, es el grado más alto de tumor del tipo glioma (grado IV), es la forma más maligna de astrocitoma y es sinónimo de glioma de grado IV. Las características histológicas que distinguen a los glioblastomas de todos los demás grados son la presencia de necrosis celular y el aumento de vasos sanguíneos alrededor del tumor. Los tumores de grado IV siempre son tumores de crecimiento rápido y con un alto nivel de malignidad. (ABTA, 2018)

Los GBM se pueden clasificar en GBM primarios y secundarios. El GBM primario ocurre de novo sin evidencia de un precursor menos maligno, mientras que el GBM secundario se desarrolla inicialmente a partir de un astrocitoma difuso de grado bajo (astrocitoma difuso de grado II de la OMS) o astrocitoma anaplásico (Grado III). La mayoría de los GBM (90 %) son primarios y los pacientes con GBM primario tienden a ser mayores (edad media = 55 años) que aquellos con GBM secundario (edad media = 40 años). Las alteraciones genéticas más típicas del GBM primario son la sobreexpresión de EGFR, la mutación de PTN y la pérdida del cromosoma 10, mientras que las alteraciones genéticas que se observan con más frecuencia en

el GBM secundario incluyen mutaciones de IDH1, mutaciones de TP53 y pérdida de 19q. La mutación IDH1 se asocia con un mejor resultado y una mayor supervivencia general. Curiosamente, las mutaciones de IDH1 también se encuentran en el 80 % del astrocitoma difuso y el astrocitoma anaplásico, los precursores del GBM secundario, y en menos del 5 % del GBM primario (Ohgaki H, 2013).

6.2 Epidemiología de los Glioblastomas

La tasa de incidencia promedio anual ajustada por edad de GBM es variable, oscilando entre 0.59 por 100.000 personas y 3.69 por 100.000 personas y es la más alta entre los tumores cerebrales primarios malignos. El GBM se diagnostica principalmente a una edad más avanzada, con una mediana de edad de 64 años en el momento del diagnóstico. La incidencia aumenta con la edad, alcanzando un máximo entre los 75 y los 84 años y desciende después de los 85 años. La edad en el momento del diagnóstico tiende a ser más alta para el GBM primario (edad media de 55 años y mediana de 64 años) que para el GBM secundario (edad media de 40 años). GBM es poco común en niños. (Tamimi, AF. y Juweid M. 2017)

Sturm et al (2014), refieren que la incidencia de GBM es mayor en hombres que en mujeres (3.97 frente a 2.53 en los Estados Unidos) y que la proporción aumenta para cada subsitio del cerebro excepto para la fosa posterior. Agregan que la tasa de incidencia de los GBM primarios es más alta en los hombres con una relación hombre-mujer de 1:0.33; mientras que la tasa de los GBM secundarios es más alta en las mujeres con una relación hombre-mujer de 0.65:1.

6.3 Manifestaciones clínicas de pacientes con Glioblastomas

A medida que crece el tumor podría interferir con las funciones normales del cerebro. Los síntomas son una señal saliente de esta interferencia. Como el cráneo no se puede expandir en respuesta al crecimiento de un tumor, los primeros síntomas generalmente se deben a un aumento de la presión intracraneal. Los dolores de cabeza, las convulsiones, la pérdida de memoria y los cambios de comportamiento son los síntomas más comunes. También son comunes la pérdida de movimiento o sensibilidad en un lado del cuerpo, una disfunción en el lenguaje y trastornos cognitivos. (Merchant TE, 2002)

La Escala de Coma de Glasgow es una escala de aplicación neurológica que permite medir el nivel de conciencia de una persona. Una exploración neurológica de un paciente con probable afectación neurológica debe ser simple, objetiva y rápida. La evaluación del nivel de conciencia es el parámetro más importante que debe tenerse en cuenta. Han de evitarse términos ambiguos como estuporoso, somnoliento, inconsciente o comatoso, que son subjetivos y no permiten tener la certeza del curso clínico del paciente. Por ello se ha universalizado el empleo de la GCS. Esta escala utiliza tres parámetros que han demostrado ser muy replicables en su apreciación entre los distintos observadores: la respuesta verbal, la respuesta ocular y la respuesta motora. El puntaje más bajo es 3 puntos, mientras que el valor más alto es 15 puntos. Debe desglosarse en

cada apartado, y siempre se puntuará la mejor respuesta. La aplicación sistemática a intervalos regulares de esta escala permite obtener un perfil clínico de la evolución del paciente. Una vez realizado el examen neurológico podremos establecer una categoría para el grado de gravedad del traumatismo. A partir de aquí, el profesional podrá definir un pronóstico inicial y lo más importante, marcar los pasos de actuación diagnóstica y terapéutica siguientes. (Ciril Rozman Borstnar & Francesc Cardellach, 2020)

La escala de Karnofsky evalúa la situación clínico funcional, dando un valor de 100 a 0 puntos.

100 puntos: normal, sin quejas ni evidencias de enfermedad.

90 puntos: capaz de llevar a cabo actividad normal, pero con signos o síntomas leves.

80 puntos: actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas y signos de la enfermedad.

70 puntos: capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.

60 puntos: requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus actividades.

50 puntos: necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.

40 puntos: incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.

30 puntos: totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.

20 puntos: muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo

10 puntos: moribundo irreversible

0 puntos: muerto.

La evaluación del estado funcional a través de la puntuación de la Escala de Karnofsky al momento de las primeras manifestaciones clínicas, es de utilidad para predecir el pronóstico: sobrevivida a los 18 meses de los pacientes diagnosticados con Glioblastomas y puntuación de Karnofsky mayor de 70 es de 34%, pero del 13% si la puntuación es menor de 60. Sobrevivida a los 5 años: 7.6% en los casos de puntuación preoperatoria mayor de 70 y 3.2% en los casos de puntuación menor de 70. (Natarajan, 1989)

Según Osejo Cantarero (2021), el estado de rendimiento es un factor pronóstico importante para la supervivencia en pacientes con tumor cerebral y la mayoría de los estudios prospectivos incluyen el rendimiento estado como variable de referencia; generalmente con un mínimo requerido como criterio de entrada para el estudio (KPS de 70).

6.4 Hallazgos radiológicos en pacientes con Glioblastomas

Para Sanford (1994), en la MRI con contraste, los gliomas de grado alto se ven brillantes (realce); los gliomas de grado bajo frecuentemente no se destacan con el contraste o solo lo hacen levemente. No obstante, únicamente el examen del tejido del tumor de un paciente al microscopio puede confirmar un diagnóstico exacto.

Explica Chakrabarti, I. et al (2015), el GBM se localiza más comúnmente en la región supratentorial (lóbulo frontal, parietal temporal y occipital), con la mayor incidencia en el lóbulo frontal, lóbulos múltiples (tumores superpuestos), seguido de los lóbulos parietal y temporal.

GBM rara vez se localiza en el cerebelo y es muy raro en la médula espinal, con diferentes comportamientos tumorales encontrados en estas ubicaciones. La ubicación cerebelosa de GBM es más común en pacientes más jóvenes (50 a 56 años de edad); la localización supratentorial es prevalente en pacientes mayores (62-64 años) y la localización cerebelosa es rara (0.4-3.4%) en este grupo de edad. El GBM cerebeloso es menos común en los blancos y es más pequeño en tamaño. (Babu R. et al, 2013)

Para Konar SK. Et al (2016), los GBM de la médula espinal, la edad media es de 27 años, con predominio masculino; El 53% de estos tumores se presentan en menores de 18 años.

6.5 Abordaje quirúrgico de pacientes con Glioblastomas

Según Hurtado García (2022), el primer paso en el tratamiento de los glioblastomas es la cirugía. Con las técnicas modernas actuales, la cirugía generalmente es segura para la mayoría de los pacientes. Los objetivos de la cirugía son obtener tejido tumoral para el diagnóstico y la planificación del tratamiento, extirpar la mayor cantidad posible de tumor y reducir los síntomas provocados.

Los estudios han demostrado que la extensión de la resección juega un papel clave en el estado de supervivencia global y el rendimiento de los pacientes con GBM. La cirugía es una forma instantánea para reducir la carga del tumor (reducción del volumen tumoral) y mediante la eliminación de efecto de masa, a menudo conduce a la mejora e incluso resolución de los síntomas. Sin embargo; no todos los tumores son resecables y especialmente en GBM, la frontera tumoral raramente presenta un límite definido. La eliminación de demasiado poco tumor puede conducir a la persistencia o recidiva tumoral, mientras que la resección de un exceso de tejido cerebral puede causar déficits neurológicos innecesarios. Además, la variable de resección implica un sesgo tratamiento: tumores fácilmente resecables pueden tener un mejor pronóstico simplemente porque son menos invasivos, no necesariamente porque se eliminaron por completo y viceversa. (Sughrue, 2011)

En algunas circunstancias, como por ejemplo determinadas afecciones o preocupaciones médicas sobre la ubicación del tumor, se puede realizar una biopsia en lugar de una cirugía. El tejido obtenido durante la biopsia se usa luego para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico se basa en el cambio de estructura celular más visible y la actividad de crecimiento observada en el tejido, incluso si las características se encuentran únicamente en unas pocas células. La realización de una resección quirúrgica proporciona una gran cantidad de células, lo que permite

un diagnóstico más exacto que puede afectar en gran forma las opciones de manejo y tratamiento. (Yang, 2010)

En el mejor de los casos el neurocirujano deseará extirpar la mayor cantidad posible de tumor. No obstante, debido a la ubicación del tumor, donde se puedan ver afectados el movimiento, la sensibilidad o el habla, algunos tumores no pueden ser extirpados en su totalidad. Se puede realizar una extirpación parcial del tumor para disminuir la inflamación en el cerebro o para reducir la actividad convulsiva. La cirugía para extirpar un tumor cerebral se lleva a cabo realizando una abertura en el cráneo sobre el tumor, lo que se conoce como craneotomía. El cirujano tiene a su disposición varias piezas de instrumental especializado. El mapeo del cerebro y las MRI funcionales ayudan al neurocirujano a determinar dónde se encuentran las áreas vitales del cerebro y así evitarlas durante la cirugía. El cirujano puede usar equipo computarizado estereotáctico, técnicas guiadas por imagen o MRI intraoperatorias como instrumentos de navegación, algo muy parecido a un sistema de posicionamiento global (GPS). Estas herramientas ayudan a guiar el acceso del neurocirujano a algunas áreas difíciles o profundas en el cerebro. Se pueden usar distintos láseres durante la cirugía para vaporizar células tumorales. Los aspiradores ultrasónicos son instrumentos que pueden dividir y succionar el tumor. Los microscopios de alta potencia ayudan al neurocirujano a ver mejor el tumor. (Karavitaki, 2005)

Debido a que las células de un astrocitoma, similares a tentáculos, crecen dentro del tejido circundante, estos tumores no se pueden extirpar en su totalidad. No obstante, la cirugía es útil ya que la extirpación parcial puede ayudar a disminuir los síntomas y el tejido obtenido durante la cirugía confirma el tipo de tumor. Luego se usa radiación, quimioterapia o bioterapia para tratar el tumor remanente. El reconocimiento de que la resección máxima es un predictor independiente de supervivencia en pacientes hospitalizados con GBM llevó a la búsqueda de técnicas para identificar el tejido tumoral durante la cirugía. La visualización intraoperatoria del tumor permite al cirujano para evaluar la extensión de la resección en el tiempo y realizar una mayor resección real si es necesario. (Sand, 2005)

6.6 Terapia adyuvante para pacientes con Glioblastomas

El tratamiento estándar de los gliomas malignos, según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), consiste en cirugía con la máxima resección posible y radioterapia (RT) complementaria. La eficacia de la RT en el control de estos tumores no es tan obvia, aunque ha sido probada en diferentes ensayos aleatorizados. La administración de dosis cercanas a 60 Gy con fraccionamiento convencional en 6 semanas, es la pauta estándar. Los incrementos de dosis no han modificado de momento la supervivencia de forma significativa.

En Radioterapia la evolución del tratamiento de los gliomas malignos conduce en la actualidad a seleccionar el volumen de tejido localizado a tratar, evitando la irradiación total del cerebro. El

tratamiento sobre volúmenes parciales incluye en la irradiación el tejido correspondiente al tumor realizado por el contraste en el TAC y un área de 3 cm o el tumor evidenciado en el T2 de la RMN y un margen de 2 cm, respetando mejor la tolerancia de los tratamientos Rt administrados y los patrones de crecimiento e infiltración descritos.

A pesar de las mejoras introducidas y del mayor conocimiento actual de la radiobiología del tejido, los resultados son pobres. Por ello, se impulsan estudios de escalada de dosis, con mejoras en la conformación, se asocian agentes como el temodal para incrementar resultados y se intentan tratamientos con fraccionamiento alterado (los fraccionamientos acelerados han mostrado alguna ventaja en casos de astrocitoma anaplásico).

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos en los que se objetiva una mejora en el control local y en la supervivencia con el uso de quimioterápicos combinados con radioterapia. Es sabido que la combinación de radioquimioterapia potencia la respuesta terapéutica en muchos tumores sólidos. La forma en que se han utilizado los distintos fármacos junto con la radioterapia ha sido tratando de potenciar la radioterapia, radiosensibilización, administrando dosis que en muchas ocasiones no son citotóxicas en sí mismas o bien utilizando quimioterápicos a dosis plenas, buscando además de una radiosensibilización, un efecto citotóxico y que en ocasiones no es posible realizarlo por incremento de los efectos tóxicos.

Entre el grupo de fármacos con los que se pretende una radiosensibilización se encuentran los sensibilizadores de células hipóxicas, pirimidinas halogenadas, perfluoroquininas, que transportan oxígeno a los tejidos, distintos quimioterápicos como el platino, fluoropirimidinas, taxanos, etc; inhibidores de la síntesis de poliamida intracelular que dificultan la reparación postirradiación. Los dos primeros grupos, sensibilizadores de células hipóxicas y pirimidinas, son los más estudiados. En el grupo de los radiosensibilizadores de células hipóxicas están los mitroimidazoles, que aumentan la oxigenación disminuyendo la fracción de células hipóxicas tumorales y por tanto incrementado la radiosensibilización de dichas células.

Con el uso de la quimioterapia utilizada a dosis plenas y cuyos objetivos son incrementar la muerte celular y por tanto la supervivencia; así como, mejorar la calidad de vida de los pacientes, han sido publicados múltiples ensayos aleatorizados. En 1993, Fine en su metaanálisis, muestra la eficacia de la quimioterapia adyuvante mejorando la supervivencia de estos pacientes en un 8% a los dos años, aunque parece que esta mejora fundamentalmente se debe al mayor número de astrocitomas anaplásicos.

6.7 Evaluación pronóstica del paciente operado de Glioblastoma

Una cirugía denota un traumatismo/lesión en el cerebro del paciente. La Escala de repercusión de Glasgow (GOS por sus siglas en inglés, Glasgow outcome scale) en su forma original y ampliada evalúan la discapacidad y la participación social, y es la medida de resultados más

citada en estudios sobre lesiones cerebrales. Se puede administrar de varias maneras: cara a cara o entrevista telefónica, correo y, con una versión modificada, en entornos de hospitalización; esta flexibilidad conduce a una alta tasas de seguimiento. Está disponible gratuitamente, es fácil de usar y requiere poca capacitación, ha sido validado, es confiable y hay versiones para adultos y pediátricas disponibles. El uso extensivo del GOS durante 40 años ha llevado al interés en el desarrollo de medidas compuestas que incluyen el GOS para mejorar la evaluación del cerebro resultado de la lesión. (McMillan, Tom et al, 2016).

Posterior a un trauma o lesión encefálica, es necesario conocer las consecuencias de los cambios sufridos en el tejido cerebral, de una manera práctica y reproducible. Con el fin de evaluar la evidencia de estos puntos de vista y para comprender el patrón de eventos después de una lesión cerebral, se necesitaba un sistema que pudiera reunir a los factores que son importantes en el resultado y expresan la suma de sus efectos en una escala estructurada. El GOS fue, por lo tanto, diseñado y publicado en este contexto. La escala original cuenta con cinco categorías, cada una de las cuales es descriptiva de distintos ámbitos; las tres categorías están relacionadas con función social y 2 con la reincorporación al trabajo (Ver tabla: GOS). La escala fue diseñada para evaluar los resultados de discapacidad en la comunidad, con un concepto amplio de discapacidad que incluía participación social y más tarde se definió como “minusvalía” en la clasificación de la OMS de 1980. (Teasdale, G. M. et al, 1998). (Ver Anexos)

7. Hipótesis de Investigación

El comportamiento clínico de pacientes operados por Glioblastoma en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, podría ser más favorable; siempre y cuando hayan sido captados con una escala clínica de Karnofsky alta, hayan sido operados con resección total del tumor y la terapia adyuvante haya Temozolomide; así como ciclos adecuados de radioterapia.

El tiempo de supervivencia en estos pacientes deberá ser mayor a los 6 meses, cercano a la esperanza de vida encontrada en la literatura internacional, para un tumor de alto grado como el Glioblastoma.

8. Diseño Metodológico

8.1 Tipo de Estudio

De acuerdo al método de investigación el presente estudio es observacional y según el nivel inicial de profundidad del conocimiento es descriptivo (Piura, 2012). De acuerdo a la clasificación de Hernández y Mendoza (2018), el tipo de estudio es correlacional. De acuerdo al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo; por el período y secuencia del estudio es longitudinal y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es analítico correlacional y de supervivencia. (Canales, Alvarado y Pineda, 1996)

En el campo clínico-epidemiológico y de acuerdo a sus características particulares, el presente estudio fue establecido mediante un Estudio Observacional Analítico. (Piura, 2012)

8.2 Área de Estudio

El presente estudio se realizó en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, en el servicio nacional de Neurocirugía; donde son atendidos los pacientes con enfermedad oncológica cerebral, en las salas de hospitalización de adultos varones y mujeres y en la consulta externa ambulatoria de seguimiento.

8.3 Universo y muestra

Para el desarrollo de esta investigación y por sus características particulares, la población objeto de estudio fue definida *por todos los pacientes* que fueron diagnosticados con glioblastoma en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca (HEALF) en el periodo de julio 2018 a julio 2022.

Para el desarrollo de la presente investigación y por sus características particulares, el universo o población objeto de estudio es definida por 53 pacientes, que fueron los pacientes diagnosticados con glioblastoma en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca (HEALF) en el periodo de julio 2018 a julio 2022. Dado que esta investigación fue realizada por **Diseño Muestral**, el tamaño de la muestra calculada se corresponde con el cálculo probabilístico del tamaño de muestra de todos los pacientes de esta población que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Muestra

A partir de un universo de 53 pacientes, el cálculo probabilístico del tamaño de muestra se realizó de acuerdo al método de Mounch Galindo (1996), usando la fórmula de poblaciones finitas y muestreo completamente aleatorio, tal como se describe a continuación:

$$n = \frac{Z^2 * p * q * N}{N * e^2 + Z^2 * p * q}$$

donde:

$Z = 1.96$, para el nivel de confianza del 95%; *es variable en función del “e” error de estimación.*

N = es la población objeto de estudio, igual a 49 pacientes.

p y q = probabilidades complementarias de 0.5; por tanto, la varianza muestra $S^2 = p*q = 0.25$.

$e = B$ = *error de estimación del 0.05.*

n = tamaño de la muestra $n = 49$

El tamaño de muestra en este estudio fue calculado utilizando el software bioestadístico **EPIINFO v 7**, obteniéndose tamaño de muestra de **49** pacientes, los cuales serán seleccionados en función del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, según los expedientes disponibles en el departamento de estadísticas del HALF.

Criterios de inclusión

Pacientes, varones o mujeres, con edad mayor o igual de 18 años, con diagnóstico histopatológico de glioblastoma, con Karnofsky mayor a 70 puntos, tratados y con seguimiento en el servicio de neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022.

Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años con tumor GBM.

Pacientes que no desearon participar del seguimiento propuesto por el estudio.

Pacientes sin resultado de biopsia en el expediente.

Pacientes con datos incompletos en el expediente

8.4 Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI)

Objetivo General: Determinar el pronóstico clínico de los pacientes operados por glioblastoma en el servicio de neurocirugía del hospital Antonio Lenín Fonseca.

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables, Dimensiones o Categorías	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes					Tipo de Variable estadística	Categorías Estadísticas
				Ficha de Recolección (Expedientes)	ECAC Cuasi Experimento (Expedientes)	Encuesta	Entrevista	Grupo Focal / Técnica Delfi		
Describir las características sociodemográficas y cuadro clínico prequirúrgico de los pacientes afectados por glioblastomas.	Características socio-demográficas	Edad	Período en años desde el nacimiento del paciente y el momento de su diagnóstico.	x					Categoría	1. 18-33años 2. 34-50años 3. más de 50años
		Sexo	Género biológico otorgado por la genética del paciente.	x					Cualitativa nominal	1.Masculino 2.Femenino

“Comportamiento clínico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el Servicio Nacional de Neurocirugía del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022”. Dra. Haney Bolaños

	Estado pre quirúrgico	Comorbilidades	Otras enfermedades por las que el paciente se ve obligado a recibir tratamiento.	x					Cualitativa nominal	1.HTA 2.DM 3.Obesidad 4.Otros 5. Ninguno
		Síntoma inicial	Manifestación clínica de la que tuvo noción inicialmente el paciente y que está relacionada con el desarrollo del tumor	x					Cualitativa nominal	1.Cefalea 2.Convulsiones 3.Hemiparesia D/I 4.Vómitos
		Glasgow prequirúrgico	Puntaje en la escala de Glasgow determinado al momento de la captación del paciente.	x					Categoría	1.3-8pts 2.9-12pts 3.13-15pts
		Escala Karnofsky antes del tratamiento	Estado funcional neurológico determinado por la escala de Karnofsky previo al tratamiento.	x					Cualitativa nominal	1.0-70pts 2.70-100pts
Identificar los hallazgos radiológicos, características del procedimiento quirúrgico y tratamiento	Hallazgos radiográficos	Localización Del Tumor	Región anatómica donde se desarrolla el tumor.	x					Cualitativa nominal	1.Frontal 2.Temporal 3.Parietal 4.Occipital 5.Frontotemporal 6.Temporoparietal 7.Temporoccipital

“Comportamiento clínico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el Servicio Nacional de Neurocirugía del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022”. Dra. Haney Bolaños

coadyuvante realizado en estos pacientes.										8.Bifrontal	
	Características del procedimiento quirúrgico	Tipo de Abordaje terapéutico	Tipo de intervenciones a las que se somete el paciente para devolverle la salud.	x						Cualitativo nominal	1.Solo quirúrgico 2.Quirúrgico +radioterapia 3.Quirúrgico + radioterapia+ quimioterapia
		Tipo De Abordaje Quirúrgico	Tipo de procedimiento quirúrgico efectuado para tratar el tumor.	x						Cualitativo nominal	1.Resección total 2.Resección subtotal
	Características del tratamiento adyuvante	Tipo De Quimioterapia	Tipo de terapia farmacológica administrada para tratar el tumor (Temozolomide)	x						Dicotómica	1.Si 0.No
		Tipo de radioterapia	Calibre de terapia radiante medida en Grays, administrada para tratar el tumor	x						Cualitativo nominal	1.60/30 Grays 2.160Grays 3.120 Grays
	Evolución del paciente	Escala Glasgow Outcome (GOS) post tratamiento	Repercusiones neurológicas posterior al tratamiento, determinada a través de la GOS.					x		Ordinal	1.1 2.2 3.3 4.4 5.5
		Escala Karnofsky post tratamiento	Estado neurológico funcional					x		Cualitativo nominal	1.0-70pts 2.7-100pts

“Comportamiento clínico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el Servicio Nacional de Neurocirugía del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022”. Dra. Haney Bolaños

			encontrado posterior al tratamiento del tumor.						
		Complicaciones Post Tratamiento	Presencia de eventos patológicos desencadenados secundariamente al tumor o al tratamiento.				x		Cualitativo nominal 1.Sin complic 2.Sepsis 3.Fístula 4.Radionecrosis 5.Hidrocefalia
		Recrecimiento	Reaparición y crecimiento de tejido tumoral en el sitio donde ya se había tratado.	x					Dicotómica 1.Si 0.No
		Período de aparición de recrecimiento	Tiempo en meses en el que aparece la recidiva.	x					Cualitativa nominal 1.Antes de 6 meses 2.Despues de 6meses
		Estado final del paciente	Evento de finalización de la vida biológica del paciente.	x					Dicotónica 1.muerto 0.vivo
Correlacionar el estado clínico prequirúrgico, el grado de resección quirúrgica y el esquema		Relación estado clínico prequirúrgico y pronóstico del paciente		x					
		Relación grado de resección quirúrgica y		x					

terapéutico coadyuvante con el pronóstico clínico observado.	pronóstico del paciente									
	Relación esquema terapéutico coadyuvante y pronóstico del paciente		x						Numeral	
Evaluar el tiempo de supervivencia en los pacientes.	Sobrevida de los pacientes en meses de seguimiento	Mediante los gráficos de Kaplan Meier se determinará de manera estadística el período de tiempo en meses en que un paciente espera sobrevivir posterior al diagnóstico de esta enfermedad.	x						Numeral	___ meses de seguimiento posterior al tratamiento

8.5 Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Datos e Información

La presente investigación se adhiere al *Paradigma Socio-Crítico*. De acuerdo a esta postura, todo conocimiento depende de las prácticas de la época y de la experiencia. No existe, de este modo, una teoría pura que pueda sostenerse a lo largo de la historia. Por extensión, el conocimiento sistematizado y la ciencia se desarrollan de acuerdo a los cambios de la vida social. La praxis, de esta forma, se vincula a la organización del conocimiento científico que existe en un momento histórico determinado. A partir de estos razonamientos, la teoría crítica presta especial atención al contexto de la sociedad. (Pérez Porto, 2014)

En cuanto al enfoque de la presente investigación, por el uso de datos y análisis de la información cuantitativa; así como por su integración y discusión holística-sistémica de diversos métodos y técnicas cuantitativas de investigación, esta investigación se realiza mediante la aplicación del Enfoque Filosófico Positivista. (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014, págs. 532-540)

A partir de la integración metodológica antes descrita, en el presente estudio se aplicarán las siguientes técnicas cuantitativas y cualitativas de investigación:

8.5.1 Técnicas Cuantitativas de Investigación

Técnicas Descriptivas

1. Las estadísticas descriptivas para variables de categoría (nominales u ordinales).
2. Las estadísticas descriptivas para variables numéricas (discretas o continuas).
3. Gráfico para variables dicotómicas, individuales o en serie.
4. El análisis de frecuencia por medio del análisis de contingencia.

Técnicas de Asociación / Correlación / Independencia

1. Correlación Pearson = Univariada Paramétrica.
2. Correlación de Spearman = No Paramétrica.
3. Tau_c de Kendall = No paramétrica
4. V de Cramer = No paramétrica

Técnicas de Regresión

Se deben realizar los Análisis Inferenciales específicos o prueba de Hipótesis Específicas, de acuerdo al compromiso establecido en los objetivos específicos, tal como:

Modelos de Kaplan y Meier (Índice de supervivencia).

8.5.2 Técnicas Cualitativas

Observación clínica, entrevista a pacientes y a familiares, análisis documental.

8.6 Procedimientos para la Recolección de Datos e Información

Los análisis estadísticos antes referidos, descriptivos, de asociación, de causalidad y predictivos, según el compromiso definido en los objetivos específicos de la presente investigación, se realizarán de acuerdo a los procedimientos descritos en Pedroza y Dicovski (2006).

Mediante la revisión de expedientes médicos se recolectó la información relacionada a características sociodemográficas, abordaje diagnóstico-terapéutico y algunos datos de evolución y seguimiento del paciente con glioblastoma. La observación clínica permitió evaluar el estado neurológico de los pacientes usando la Escala de Glasgow y Karnofsky al ingreso.

Previo consentimiento, se realizaron entrevistas a pacientes y familiares contactados por vía telefónica y/o consulta externa de seguimiento, según sea el tiempo de evolución desde el post tratamiento, con el fin de aplicar la Glasgow Outcome Scale, y utilizar este valor como indicio de la evolución post terapéutica del paciente. Esta escala fue aplicada ya que la escala pronóstica Karnofsky no fue evaluada en los pacientes post tratamientos, no se encontró en los expedientes. Se utilizó además la fecha de diagnóstico de los pacientes estipulada en el expediente para determinar la cantidad de días que el paciente se mantuvo en seguimiento y contrastarlos con las distintas terapias brindadas, divididas en cirugía sola, cirugía + radioterapia; cirugía + radioterapia + quimioterapia con Temozolomide.

8.7 Plan de Tabulación y Análisis Estadístico

8.7.1 Plan de Tabulación

Para el diseño del plan de tabulación que responde a los objetivos específicos de *tipo descriptivo*, se limitará solamente a especificar los cuadros de salida que *se presentaran según el análisis de frecuencia y descriptivas de las variables a destacar*. Para este plan de tabulación se determinarán primero aquellas variables que ameriten ser analizadas individualmente o presentadas en cuadros y gráficos.

Para el diseño del plan de tabulación que responde a los objetivos específicos de *tipo correlacional*, se realizarán los *Análisis de Contingencia* que corresponda, según la naturaleza y calidad de las variables a que serán incluidas. Por tanto, los cuadros de salida se limitarán a especificar la Tabla de Contingencia con porcentajes de totales y la Tabla de Probabilidad de las *Pruebas de Correlación y Medidas de Asociación que sean necesarias realizar*. Para este plan de tabulación se determinarán aquellas variables que van a relacionarse por medio del Análisis de Contingencia, para esto se definirán los cuadros de salida, según el tipo de variable y las escalas de clasificación predefinidas, por ejemplo, escala Likert.

8.7.2 Plan de Análisis Estadístico

A partir de los datos que sean recolectados, se diseñará la base datos correspondientes, utilizando el software estadístico SPSS, v. 29 para Windows. Una vez que se realice el control de calidad de los datos registrados, serán realizados los análisis estadísticos pertinentes.

De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables (*cuantitativas o cualitativas*) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos. Serán realizados los análisis descriptivos correspondientes a: (a) para las variables nominales transformadas en categorías: El análisis de frecuencia, (b) para las variables numéricas (continuas o discretas) se realizarán las estadísticas descriptivas, enfatizando en el Intervalo de Confianza para variables numéricas. Además, se realizarán gráficos del tipo: (a) pastel o barras de manera univariadas para variables de categorías en un mismo plano cartesiano, (b) barras de manera univariadas para variables dicotómicas, que permitan describir la respuesta de múltiples factores en un mismo plano cartesiano, (c) gráfico de cajas y bigotes, que describan en forma clara y sintética, la respuesta de variables numéricas, discretas o continuas.

Se realizarán los *Análisis de Contingencia* para estudios correlacionales, definidos por aquellas variables de categorías *que sean pertinentes*, a las que se les podrá aplicar las Prueba exacta de Fisher y la determinación del χ^2 cuadrado, las cuales permiten demostrar la correlación lineal entre variables de categorías, mediante la comparación de la probabilidad aleatoria del suceso, y el nivel de significancia pre-establecido para la prueba entre ambos factores, de manera que cuando **$p \leq 0.05$** se estará rechazando la hipótesis nula planteada de $p = 0$. Los análisis estadísticos antes referidos, se realizarán de acuerdo a los procedimientos descritos en Pedroza y Dicovski (2006).

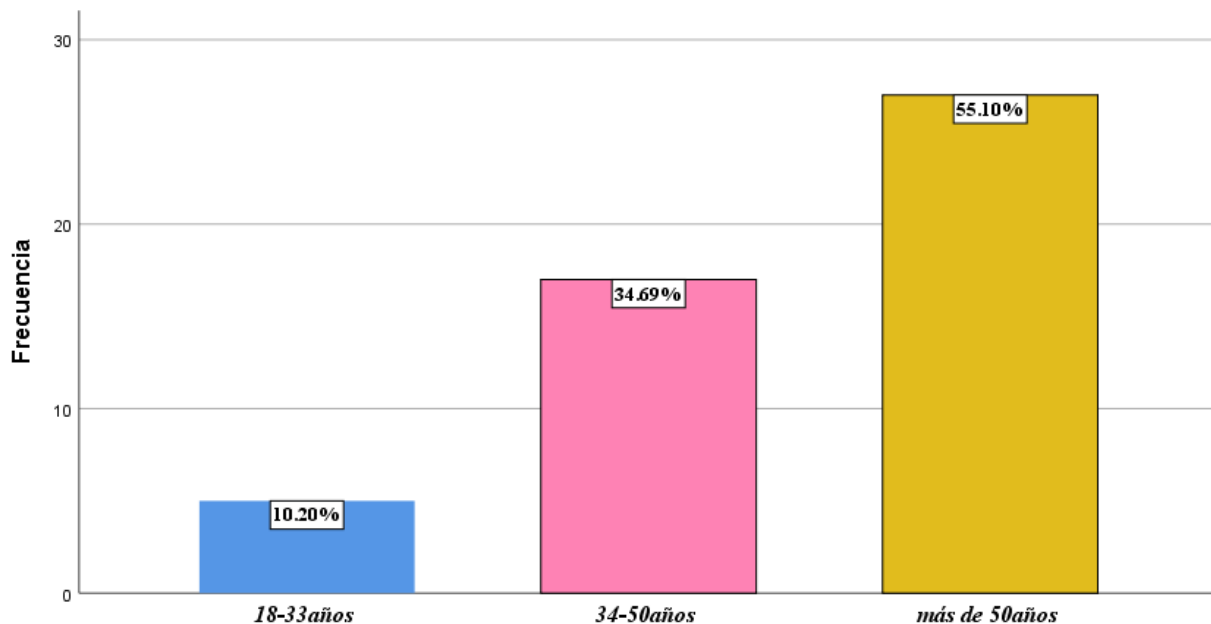
De acuerdo a la demanda definida en los objetivos específicos, para estudios analíticos y predictivos, para determinar los Índices de Sobrevida de acuerdo a la Prueba de Kaplan y Meier.

9. Resultados

9.1 Características sociodemográficas y cuadro clínico prequirúrgico de los pacientes manejados por glioblastoma

El presente estudio incluyó un total de 49 pacientes, que fueron diagnosticados y manejados por glioblastoma en el HEALF en el periodo de julio 2018 a julio 2022. El grupo etáreo con mayor cantidad de pacientes fue el de más de 50 años, con el 55.1%; siendo más de la mitad del sexo masculino con el 55.1%. (Ver Tabla – 2)

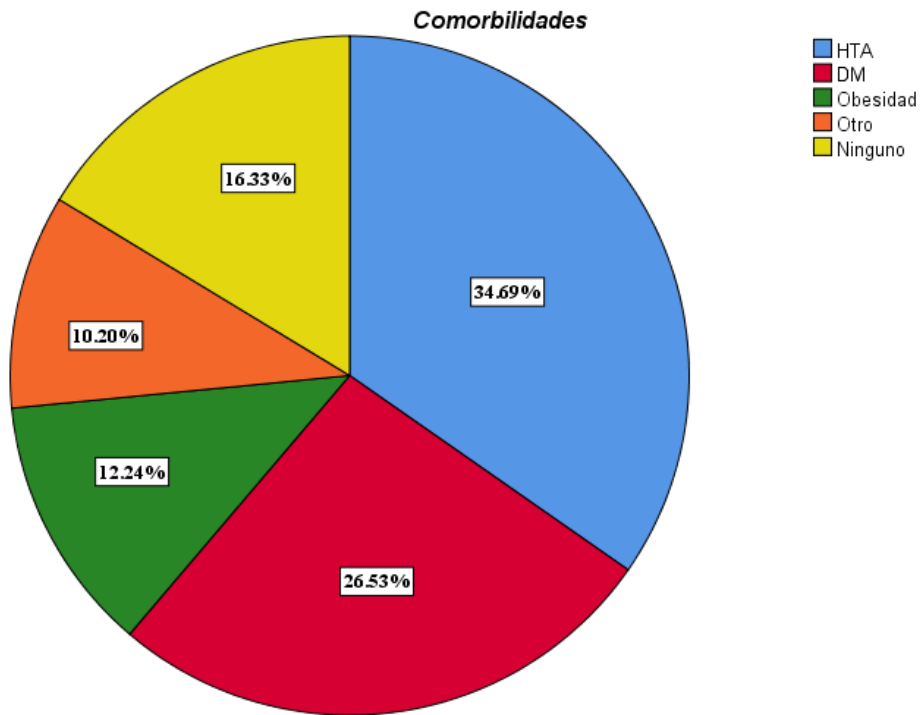
Gráfico – 1 Edad de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022



Con respecto a las comorbilidades, la de mayor frecuencia fue la HTA con el 34.69% y la Diabetes Mellitus en segundo lugar. (Ver Gráfico 2). El síntoma inicial de relevancia de los pacientes fue la cefalea con el 49%, seguido de hemiparesia. (Ver Tabla – 3)

El 65.3% de los pacientes se encontraban en un estado de conciencia de 13 – 15 puntos en la escala de Glasgow antes de la cirugía; (Ver Tabla - 4) y con respecto a la escala de Karnofsky, el 73.5% de los estudiados se encontraba en el grupo de 70 – 100 puntos. (Ver Tabla – 5)

Gráfico – 2 Comorbilidades de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022



9.2 Hallazgos radiológicos, características del procedimiento quirúrgico y tratamiento coadyuvante realizado en los pacientes manejados por glioblastoma

Lo encontrado con respecto a los hallazgos radiológicos, específicamente la localización del tumor a nivel de lóbulos cerebrales fue que, en orden de frecuencia, se encontraba a nivel frontal, seguido del temporo-occipital, con el 36.73% y 24.49% respectivamente. (Ver Gráfico – 3)

El tipo de abordaje terapéutico administrado al paciente fue Quirúrgico + Radioterapia en el 51% de los casos y recibieron Temozolomide + radioterapia + cirugía el 34.7% de los mismos. (Ver Tabla – 6)

En la variable tipo de procedimiento quirúrgico efectuado para tratar el tumor, se encontró que se realizó resección subtotal en el 85.7% de los pacientes. (Ver Tabla – 7)

Se registró el uso de Temozolomide como quimioterapia adyuvante en el 22.45% de los pacientes. (Ver Gráfico - 4)

Gráfico – 3 Localización del tumor en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

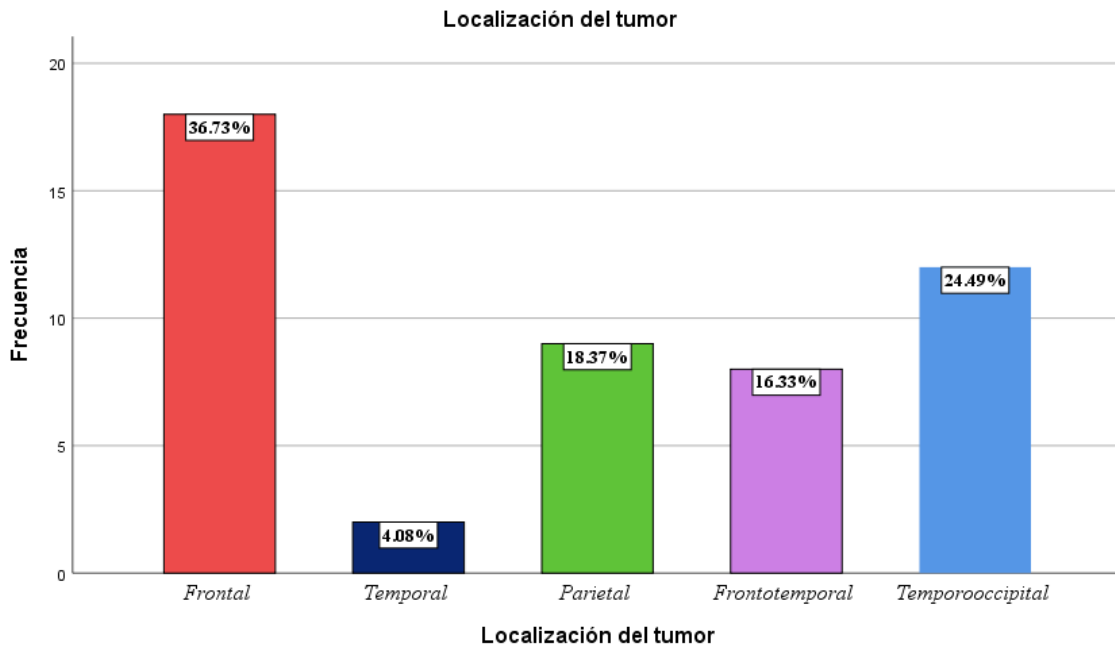
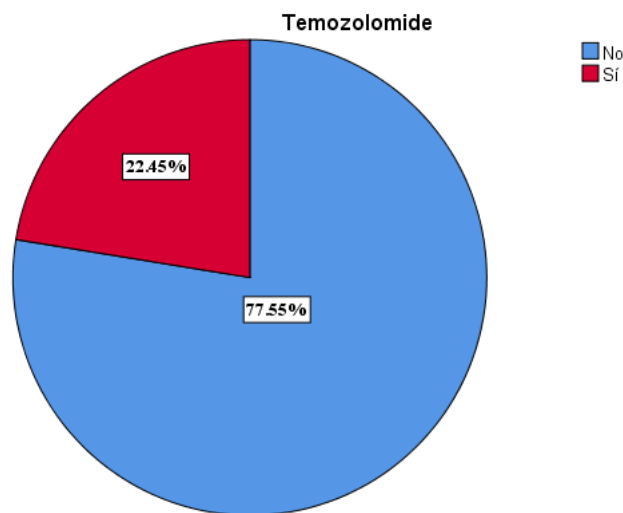


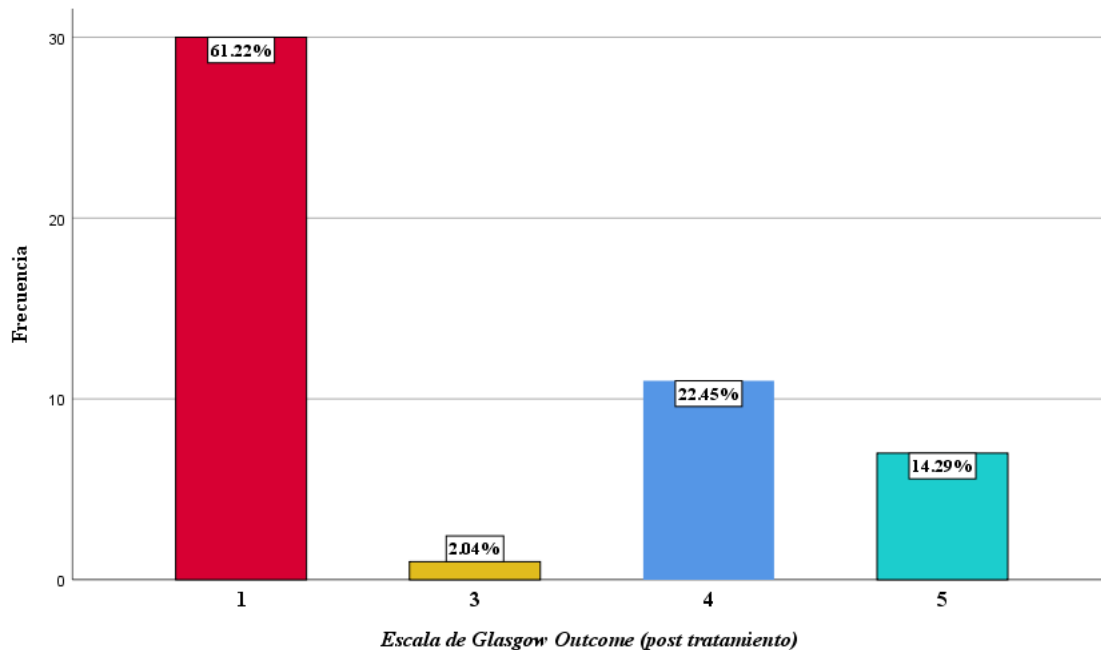
Gráfico – 4 Uso de Temozolomide en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022



Para el calibre de la terapia radiante medida en Grays administrada para tratar el tumor en los pacientes con glioblastoma se encontró que al 75.5% de los pacientes del estudio se les administró un régimen de 60/30 Gy. (Ver Tabla – 8)

La Escala Glasgow Outcome (GOS) post tratamiento se utilizó para evaluar el estado final de los pacientes en diferentes momentos del estudio durante 1 año y se obtuvo como resultado que un 61.2% de los casos falleció durante el seguimiento en el estudio y hubo adecuada recuperación en este periodo post tratamiento en el 14.29%.

Gráfico – 5 Glasgow Outcome Scale post tratamiento en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022



El estado funcional evaluado post tratamiento con la escala Karnofsky fue de 70 – 100 puntos en el 71.4% de los casos. (Ver Tabla – 9) En cuanto a las complicaciones observadas post tratamiento, el 30.6% no presentó y la más frecuente, cuando hubo, fue la sepsis. (Ver Tabla – 10)

La recidiva tumoral se encontró en 77.6% de los pacientes investigados; (Ver Tabla – 11) y el 63.3% de los casos se encontró en estudios de imagen realizados antes de los 6 meses de evolución. (Ver Tabla – 12)

9.3 Correlación entre el estado clínico prequirúrgico, el grado de resección quirúrgica y el esquema terapéutico coadyuvante; con el pronóstico clínico observado

Se realizó correlación con la prueba Tau_c de Kendall para una variable de categoría y otra ordinal entre la escala Karnofsky pre-quirúrgico y el Glasgow Outcome Scale post tratamiento, en la que el coeficiente de correlación aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.283$; el cual es mayor que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$. Esto indica que se obtuvo una respuesta estadística no significativa; por lo tanto, la prueba Tau_c de Kendall demostró que no existe

correlación entre el puntaje de Karnofsky inicial y el pronóstico post tratamiento en este estudio. Al aplicar la prueba para Karnofsky y Estado final del paciente, se obtuvo un valor de $p = 0.476$, demostrando que no hay correlación entre estas variables.

Al aplicar la medida de correlación Spearman entre el tipo de abordaje o resección quirúrgica y el Glasgow Outcome Scale post tratamiento, el coeficiente de correlación aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.426$; el cual es mayor que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$. Esto indica que se obtuvo una respuesta estadística no significativa; por lo tanto, la prueba de correlación de Spearman demostró que no existe correlación entre el tipo de resección y el pronóstico post tratamiento en este estudio.

Cuando se analizó el tipo de abordaje terapéutico y el Glasgow Outcome Scale post tratamiento, el coeficiente de correlación aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.501$; el cual es mayor que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$. Esto indica que se obtuvo una respuesta estadística no significativa; por lo tanto, la prueba de correlación de Spearman demostró que no existe correlación entre el tipo de resección y el pronóstico post tratamiento en este estudio. Al aplicar el coeficiente de correlación V de Cramer para tipo de abordaje terapéutico y estado final del paciente, se obtuvo valor de $p = 0.644$, mayor que el nivel crítico de comparación descartando correlación entre ambas variables.

Se realizó correlación con la prueba Tau_c de Kendall para uso de Temozolomide y el Glasgow Outcome Scale post tratamiento, en la que el coeficiente de correlación aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.789$; el cual es mayor que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$. Esto indica que se obtuvo una respuesta estadística no significativa; por lo tanto, la prueba Tau_c de Kendall demostró que no existe correlación entre el usar Temozolomide y el pronóstico post tratamiento en este estudio. (Ver Tabla – 13)

9.4 Evaluación del tiempo de supervivencia en los pacientes del estudio

Al culminar el periodo de estudio se observó una mortalidad del 61.2%, habiendo más eventos de muerte en el grupo de tratamiento Quirúrgico + radioterapia con el 32.6%. En ese mismo grupo, de mayor número de pacientes (51%), se puede evidenciar que los casos censurados fueron 9.

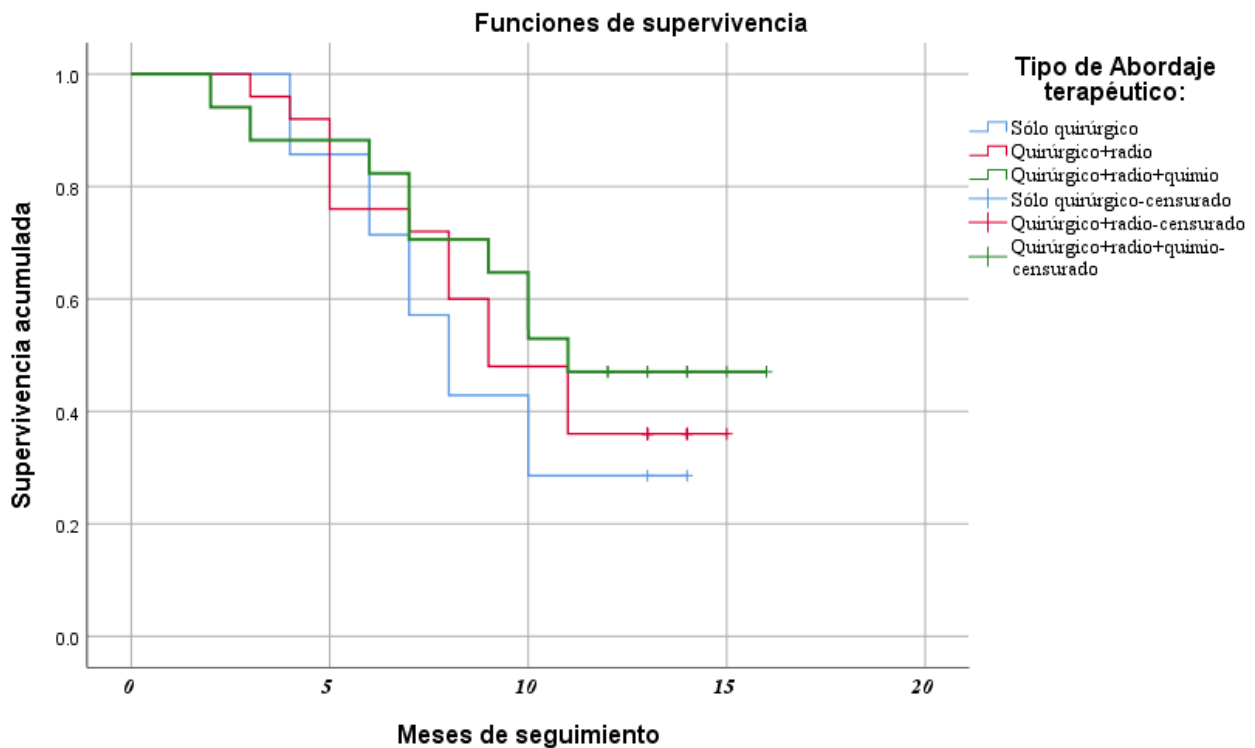
Nos referimos a casos censurados con un total en este estudio de 19 (38.7%), que representan aquellos pacientes que pueden tener la condición de vivos durante el periodo de seguimiento en este trabajo investigativo; o bien, pudieron haberse perdido del estudio por no aceptar contribuir al mismo, o cambiar de domicilio, o haberse perdido el expediente completo para su monitoreo en

consulta externa; o simplemente, haber fallecido sin poder captarlos y comprobar su estado al final de la investigación. NO hace alusión estricta a que continúan viviendo. (Ver Tabla – 14)

La significancia estadística de la prueba Log – Rank obtenida fue de $p = 0.609$, que acepta la hipótesis nula; es decir, no se encuentra en este estudio relación entre el tipo de tratamiento administrado y la supervivencia.

El promedio de supervivencia de los pacientes en el estudio fue de 10.65 meses; agrupándose los de mayor supervivencia en el grupo de quirúrgico + radioterapia + quimioterapia (Temozolomide), con 11.35 meses. Es decir, el tratamiento mencionado es más efectivo en proporcionar mayor supervivencia en este medio. (Ver Gráfico – 6)

Gráfico – 6 Curvas de Supervivencia general de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022



10. Discusión de Resultados

Para Tamimi, AF. (2017), el Glioblastoma (GBM) se diagnostica principalmente a una edad más avanzada, con una mediana de edad de 64 años en el momento del diagnóstico. La incidencia aumenta con la edad, alcanzando un máximo entre los 75 y los 84 años y desciende después de los 85 años.

Lo anterior es semejante a lo encontrado en el presente estudio ya que el grupo etéreo con mayor cantidad de pacientes fue el de más de 50 años; siendo más de la mitad del sexo masculino. Así mismo, Sturm et al (2014), refieren que la incidencia de GBM es mayor en hombres que en mujeres, manteniendo concordancia con lo encontrado.

Para GBM primarios, continúa Sturm et al (2014), la incidencia es más alta en los hombres con una relación hombre : mujer de 1 : 0.33; mientras que la tasa de los GBM secundarios es más alta en las mujeres con una relación hombre-mujer de 0.65:1. Ohgaki H (2013), reafirman que la mayoría de los GBM (90%) son primarios y los pacientes con GBM primario tienden a ser mayores (edad media = 55 años) que aquellos con GBM secundario (edad media = 40 años).

Hurtado García, JM (2020), en esta misma área de estudio, concluyó que el glioblastoma fue más frecuente en mujeres que en varones, distinto a lo reportado en este trabajo. La edad promedio en sus conclusiones fue de 50 años, totalmente similar a lo que se reporta en esta casuística.

Osejo Cantarero, AL (2021), pudo evidenciar un comportamiento bifásico en grupos de edad de 26 a 30 años y mayores 51 años principalmente del sexo masculino.

Con respecto a las comorbilidades, la de mayor frecuencia fue la HTA seguida de la Diabetes Mellitus. El síntoma inicial de relevancia de los pacientes investigados fue la cefalea y la hemiparesia. En la evaluación clínica de los pacientes incluidos por Hurtado García, JM (2020), se observó que presentaron una escala de Glasgow normal al momento de su ingreso y motivo de consulta más frecuente fue la cefalea, coincidiendo con este estudio. Algo semejante reporta Merchant TE (2002), indicando que los dolores de cabeza, las convulsiones, la pérdida de memoria y los cambios de comportamiento son los síntomas más comunes. En su informe también son comunes la pérdida de movimiento o sensibilidad en un lado del cuerpo, una disfunción en el lenguaje y trastornos cognitivos.

La gran mayoría de los pacientes de este estudio se encontraban con un estado de conciencia inicial de 13 – 15 puntos en la escala de Glasgow y con respecto a la escala de Karnofsky, el 73.5% de los estudiados se encontraba en el grupo de 70 – 100 puntos. Se comportaron igual los pacientes en el reporte de Osejo Cantarero, AL (2021).

Según Natarajan (1989), la evaluación del estado funcional a través de la puntuación de la Escala de Karnofsky al momento de las primeras manifestaciones clínicas, es de utilidad para predecir el pronóstico: sobrevivida a los 18 meses de los pacientes diagnosticados con Glioblastomas y puntuación de Karnofsky mayor de 70 es de 34%. Para Osejo Cantarero, AL (2021), los pacientes

deberían encontrarse generalmente con un puntaje mínimo requerido como criterio de entrada para el estudio (KPS de 70).

Explica Chakrabarti, I. et al (2015), el GBM se localiza más comúnmente en la región supratentorial (lóbulo frontal, parietal temporal y occipital), con la mayor incidencia en el lóbulo frontal, lóbulos múltiples (tumores superpuestos), seguido de los lóbulos parietal y temporal. Lo encontrado en esta Tesis con respecto a los hallazgos radiológicos, específicamente la localización del tumor a nivel de lóbulos cerebrales fue a nivel frontal, seguido del temporo-occipital, con el 36.73% y 24.49% respectivamente. Para Hurtado García, JM (2020), suelen estar localizados en el lóbulo frontal izquierdo.

Para Babu R. et al (2013) la localización supratentorial es prevalente en pacientes mayores (62-64 años) y la localización cerebelosa es rara (0,4-3,4%) en este grupo de edad.

Explica, Hurtado García (2022), que el primer paso en el tratamiento de los glioblastomas es la cirugía. Afirma Sughrue (2011), que la extensión de la resección juega un papel clave en el estado de supervivencia global y el rendimiento de los pacientes con GBM.

El tratamiento estándar de los gliomas malignos, según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), consiste en cirugía con la máxima resección posible y radioterapia (RT) complementaria. En este trabajo investigativo, al examinar la variable tipo de procedimiento quirúrgico efectuado para tratar el tumor, se encontró que se realizó resección subtotal en el 85.7% de los pacientes.

El tipo de abordaje terapéutico administrado al paciente en este estudio fue Quirúrgico + Radioterapia en el 51% de los casos y recibieron Temozolomide + radioterapia + cirugía el 34.7% de los mismos.

La eficacia de la RT en el control de estos tumores no es tan obvia, aunque ha sido probada en diferentes ensayos aleatorizados. La administración de dosis cercanas a 60 Gy con fraccionamiento convencional en 6 semanas, es la pauta estándar. Los incrementos de dosis no han modificado de momento la supervivencia de forma significativa.

Para el calibre de la terapia radiante medida en Grays administrada para tratar el tumor en los pacientes con glioblastoma se encontró que al 75.5% de los pacientes del estudio se les administró un régimen de 60/30 Gy.

En 1993, Fine en su metaanálisis, muestra la eficacia de la quimioterapia adyuvante mejorando la supervivencia de estos pacientes en un 8% a los dos años. En estos resultados se registra el uso de Temozolomide como quimioterapia adyuvante en el 22.45% de los pacientes.

Para McMillan, Tom et al (2016), el uso extensivo del Glasgow Outcome Scale (GOS) durante 40 años ha llevado al interés en el desarrollo de medidas compuestas que incluyen el GOS para mejorar la evaluación del cerebro resultante después de la lesión. La Escala Glasgow Outcome (GOS) post tratamiento se utilizó para evaluar el estado final de los pacientes en diferentes momentos del estudio durante 1 año y se obtuvo como resultado que un 61.2% de los casos falleció durante el seguimiento en el estudio y hubo adecuada recuperación en este periodo post tratamiento en el 14.29%.

En cuanto a las complicaciones observadas post tratamiento, el 30.6% no presentó y la más frecuente, cuando hubo, fue la sepsis.

Para Hurtado García (2022), la aparición de la recidiva suele ser alrededor de 4 meses. En este estudio, la recidiva tumoral se encontró en 77.6% de los pacientes investigados y el 63.3% de los casos se encontró en estudios de imagen realizados antes de los 6 meses de evolución.

La escala Karnofsky pre-quirúrgico y el Glasgow Outcome Scale post tratamiento; así como el estado final del paciente, no mostraron correlación.

No se demostró correlación entre el tipo de abordaje o resección quirúrgica y el Glasgow Outcome ni entre el estado final del paciente. Tampoco hubo correlación entre estos parámetros pronósticos y el tipo de abordaje terapéutico.

Se administró Temozolomide a 11 pacientes y de ellos murieron 7 de ellos, después de los 12 meses de seguimiento. Se realizó correlación entre el uso de Temozolomide y el Glasgow Outcome Scale post tratamiento; así como con el estado final del paciente y se demostró que no existe correlación entre el usar Temozolomide y el pronóstico post tratamiento en este estudio.

Al respecto de factores relacionados al pronóstico, Méndez-Aguilar & Vera-Ponce (2020) encontraron que la edad, el estado funcional, el tratamiento quirúrgico, el tratamiento adyuvante y el grado del tumor son factores pronósticos de supervivencia global en pacientes con glioma de alto grado; en contraste para la supervivencia libre de progresión los factores pronósticos fueron la edad, tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante y el grado del tumor. En su estudio de un total de 278 pacientes, la supervivencia global para el tumor de IV grado fue de 15.7 meses

Al culminar el periodo de estudio se observó una mortalidad del 61.2%, habiendo más eventos de muerte en el grupo de tratamiento Quirúrgico + radioterapia con el 32.6%. En ese mismo grupo, de mayor número de pacientes (51%), se puede evidenciar que los casos censurados fueron 9.

Nos referimos a casos censurados con un total en este estudio de 19 (38.7%), que representan aquellos pacientes que pueden tener la condición de vivos durante el periodo de seguimiento en este trabajo investigativo; o bien, pudieron haberse perdido del estudio por no aceptar contribuir al mismo, o cambiar de domicilio, o haberse perdido el expediente completo para su monitoreo en consulta externa; o simplemente, haber fallecido sin poder captarlos y comprobar su estado al final de la investigación. NO hace alusión estricta a que continúan viviendo.

La significancia estadística de la prueba Log – Rank obtenida fue de $p = 0.609$, que acepta la hipótesis nula; es decir, no se encuentra en este estudio relación entre el tipo de tratamiento administrado y la supervivencia.

El promedio de supervivencia de los pacientes en el estudio fue de 10.65 meses; agrupándose los de mayor supervivencia en el grupo de quirúrgico + radioterapia + quimioterapia (Temozolomide), con 11.35 meses. Es decir, el tratamiento mencionado es más efectivo en proporcionar mayor supervivencia en esta patología.

11. Conclusiones

11.1 Se estudió 49 pacientes, en su mayoría con 50 años de edad a más; siendo varones más de la mitad; con HTA más frecuentemente; presentando cefalea y hemiparesia como síntoma inicial de relevancia y en 13 – 15 puntos en la escala de Glasgow. El 73.5% de los estudiados se encontraba en el grupo de 70 – 100 puntos en la escala de Karnofsky.

11.2 Los glioblastomas se localizaban principalmente en el lóbulo frontal, seguido del temporo-occipital; lográndose resección subtotal en el 85.7% de los casos.

El abordaje terapéutico administrado fue Quirúrgico + Radioterapia en un poco más de la mitad de los pacientes y recibieron Temozolomide + radioterapia + cirugía, menos del 40% de los mismos. A la gran mayoría de los pacientes se les administró un régimen de radioterapia de 60/30 Gy. Según Glasgow Outcome Scale (GOS) post tratamiento, el 61.2% de los pacientes falleció durante el seguimiento; habiendo más eventos de muerte en el grupo de tratamiento Quirúrgico + radioterapia. Se obtuvo adecuada recuperación solamente en el 14.29%. Cuando hubo complicación, la más frecuente fue la sepsis.

El recrecimiento tumoral se encontró en 3 cuartas partes de los pacientes y ocurrió antes de los 6 meses de evolución.

11.3 La escala Karnofsky pre-quirúrgica, el tipo de abordaje o resección quirúrgica, el tipo de abordaje terapéutico y el uso de Temozolomide; no mostraron correlación con el Glasgow Outcome Scale post tratamiento ni con el estado final del paciente.

11.4 El promedio de supervivencia de los pacientes en el estudio fue de 10.65 meses; agrupándose los de mayor supervivencia en el grupo de quirúrgico + radioterapia + quimioterapia (Temozolomide), con 11.35 meses.

12. Recomendaciones

12.1 Al Ministerio de Salud:

- Continuar la coordinación inter institucional entre servicios de Neurocirugía, Oncología Médica, Radio Oncología y Patología para el abordaje conjunto de los pacientes con tumores cerebrales primarios.
- Procurar el equipamiento, activación de tecnologías de radioterapia existentes, instrumental quirúrgico y material de reposición periódica para el tratamiento del paciente neuro oncológico en los distintos niveles de atención involucrados.

12.2 A nivel Hospitalario:

- Continuar el desarrollo del protocolo de manejo del paciente con Tumores del SNC, fortaleciendo los procesos con investigación científica analítica y experimental clínica, que promueva la adopción de terapias más óptimas de tratamiento quirúrgico, oncológico y radioterapéutico.
- Asegurar el monitoreo al paciente en la consulta ambulatoria con escalas pronósticas documentadas post operatorias y post tratamiento adyuvante, en el expediente clínico; que permita la realización de estudios investigativos de mejor nivel de profundidad científica.
- Mantener el seguimiento cálido, estrecho y continuo de los pacientes afectados por glioblastoma.

12.3 A Nivel de Atención Primaria:

- Mejorar la captación temprana y oportuna, así como el seguimiento de los pacientes con síndromes regionales cerebrales y de hipertensión intracraneal, para la detección temprana de tumores primarios y metastásicos del SNC.

13. Bibliografía

American Brain Tumor Association (ABTA) Glioblastoma y astrocitoma maligno. Brochure. 2018. Departamento de neurocirugía y neurología del CedarsSinai Medical Center, Los Angeles, California

Babu R, Sharma R, Karikari IO, Owens TR, Friedman AH, Adamson C. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. *J Clin Neurosci*. 2013;20:1117–21.

Castañeda, Carlos A, Casavilca, Sandro, Orrego, Enrique, García-Corrochano, Pamela, Deza, Pedro, Heinike, Hugo, Castillo, Miluska, Belmar-Lopez, Carolina, & Ojeda, Luis. (2015). Glioblastoma: Análisis molecular y sus implicancias clínicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 32(2), 316-325. Recuperado en 16 de enero de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000200017&lng=es&tlng=es.

Chakrabarti I, Cockburn M, Cozen W, Wang YP, Preston-Martin S. A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974–1999. *Cancer*. 2005;104:2798–06.

Coasaca-Torres, J & Alzamora-Jiménez, A. Glioblastoma multiforme de larga sobrevida sin recurrencia, reporte de caso.[Artículo de Caso]. 2018; 18(2):81-87. DOI 10.25176/RFMH.v18.n2.1290

Ciril Rozman Borstnar & Francesc Cardellach.Farreras Rozman. *Medicina Interna*: 2020 , 19e. Elsevier.

Hurtado García, José Miguel (2020) Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con diagnóstico de Glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenin Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019. Otra thesis, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.

Karavitaki N, Brufani C, Warner J, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:397-409.

Konar SK, Maiti TK, Bir SC, Kalakoti P, Bollam P, Nanda A. Predictive factors determining the overall outcome of primary spinal glioblastoma multiforme: An integrative survival analysis. *World Neurosurg*. 2016;86:341–8.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug;114(2):97-109.

McMillan, Tom; Wilson, Lindsay; Ponsford, Jennie; Levin, Harvey; Teasdale, Graham; Bond, Michael (2016). The Glasgow Outcome Scale — 40 years of application and refinement. *Nature Reviews Neurology*, (), -. doi:10.1038/nrneurol.2016.89

- Méndez-Aguilar, Paul, & Vera-Ponce, Victor Juan. (2020). Factores pronóstico de supervivencia en adultos por gliomas de alto grado en un Hospital de Lima, Perú. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 20(3), 452-463. <https://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i3.3170>
- Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA, et al. Craniopharyngioma: The St. Jude Children's Research Hospital experience, 1984-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:533-542.
- Meza-García, Carlos Francisco, Reynaga-Ornelas, Luxana, Rodríguez-Medina, Rosa María, Dávalos-Pérez, Adriana, & Pérez-Reyes, Sara Patricia. (2022). Panorama epidemiológico de las neoplasias encefálicas con tratamiento quirúrgico en un hospital de tercer nivel en Guanajuato, México. *Sanus*, 7, e246. Epub 05 de diciembre de 2022. <https://doi.org/10.36789/revsanus.vi1.246>
- Natarajan, M. M. (1989). National survey of patterns of care for brain tumors patient. *J. Neurosurgery*, 826- 836.
- Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19:764–72. [PubMed]
- Osejo Cantarero, Ana Lucía (2021) Experiencia en el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados con Tumores Cerebrales, evaluados en la sesión Oncológica interdisciplinaria del Servicio de Neurocirugía del Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca, período Enero 2019-Enero 2021. Otra thesis, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
- Sands SA, Milner JS, Goldberg J, et al. Quality of life and behavioral follow up study of pediatric survivors of craniopharyngioma. *J Neurosurg Pediatr*. 2005;103:302-311.
- Sanford R. Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg*. 1994;21(suppl 1):39-43.
- Sturm D, Bender S, Jones DT, Lichter P, Grill J, Becher O, et al. Pediatric and adult glioblastoma: Multiform (epi) genomic culprits emerge. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):92–107. [PMC free article] [PubMed]
- Sughrue ME, Rutkowski MJ, Chang EF, Shangari G, Kane AJ, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT. Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: are prophylactic anticonvulsants indicated? Clinical article. *J Neurosurg*. 2011 Mar;114(3):705-9. doi: 10.3171/2010.5.JNS091972. Epub 2010 Jun 25. PMID: 20578801.
- Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Sep 27. Chapter 8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470003/> doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8
- Teasdale, G. M., Pettigrew, L. E., Wilson, J. T., Murray, G. & Jennett, B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *J. Neurotrauma* 15, 587–597 (1998).
- Yang I, Sughrue ME, Rutkowski MJ, et al. Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies. *Neurosurg Focus*. 2010;28(4):E5.

14. Anexos

Tabla – 1 Glasgow Outcome Scale

Grado	Descripción
1	Muerte
2	Estado vegetativo (incapaz de interactuar con el medio que le rodea)
3	Discapacidad severa (puede obedecer órdenes; incapaz de vivir independientemente)
4	Discapacidad moderada (capaz de vivir independientemente; incapaz de volver al trabajo o a la escuela)
5	Buena recuperación (capaz de volver al trabajo o a la escuela)

Tabla – 2 Pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022, según sexo

	Frecuencia	Porcentaje válido
Masculino	27	55.1
Femenino	22	44.9
Total	49	100.0

Tabla – 3 Síntoma inicial de relevancia en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Cefalea	24	49.0	49.0
Convulsiones	8	16.3	65.3
Hemiparesia D/I	17	34.7	100.0
Total	49	100.0	

Tabla – 4 Puntuación según escala de Glasgow del coma pre quirúrgico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
3-8pts	5	10.2	10.2
9-12pts	12	24.5	34.7
13-15pts	32	65.3	100.0
Total	49	100.0	

Tabla – 5 Escala de Karnofsky pre quirúrgico de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0-70pts	13	26.5	26.5
70-100pts	36	73.5	100.0
Total	49	100.0	

Tabla – 6 Tipo de abordaje terapéutico administrado a los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sólo quirúrgico	7	14.3	14.3
Quirúrgico+radio	25	51.0	65.3
Quirúrgico+radio+quimio	17	34.7	100.0
Total	49	100.0	

Tabla – 7 Tipo de procedimiento quirúrgico efectuado para tratar a los pacientes con Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Resección total	7	14.3	14.3
Resección subtotal	42	85.7	100.0
Total	49	100.0	

Tabla – 8 Calibre de la terapia radiante medida en Grays administrada para tratar el tumor en los pacientes con glioblastoma

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
60/30	37	75.5	75.5
116 Gray	12	24.5	100.0
Total	49	100.0	

Tabla – 9 Escala de Karnofsky post tratamiento de los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0-70	14	28.6	28.6
70-100	35	71.4	100.0
Total	49	100.0	

Tabla – 10 Complicaciones observadas en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sin complicaciones	15	30.6	30.6
Sepsis	14	28.6	59.2
Fístula	4	8.2	67.3
Radionecrosis	10	20.4	87.8
Hidrocefalia	6	12.2	100.0
Total	49	100.0	

Tabla – 11 Recrecimiento tumoral observada en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	11	22.4	22.4
Si	38	77.6	100.0
Total	49	100.0	

Tabla – 12 Recidiva tumoral observada según tiempo de evolución en los pacientes tratados por Glioblastoma en el servicio de Neurocirugía del HEALF en el periodo de Julio 2018 a Julio 2022

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Antes de 6 meses	31	63.3	63.3
Después de 6 meses	18	36.7	100.0
Total	49	100.0	

Tabla – 13 Correlación entre el estado clínico prequirúrgico, el grado de resección quirúrgica y el esquema terapéutico coadyuvante, con el pronóstico clínico observado post tratamiento

		Escala de Glasgow Outcome (post tratamiento)		Tipo de abordaje quirúrgico:
Rho de Spearman	Escala de Glasgow Outcome (post tratamiento)	Coefficiente de correlación	1.000	-.116
		Sig. (bilateral)	.	.426
		N	49	49
		Escala Karnofsky prequirúrgico		Escala de Glasgow Outcome (post tratamiento)
Tau_c de Kendall	Escala Karnofsky prequirúrgico	Coefficiente de correlación	1.000	.144
		Sig. (bilateral)	.	.283
		N	49	49
		Tipo de Abordaje terapéutico:		Escala de Glasgow Outcome (post tratamiento)
Rho de Spearman	Tipo de Abordaje terapéutico:	Coefficiente de correlación	1.000	.098
		Sig. (bilateral)	.	.501
		N	49	49
		Temozolomide		Escala de Glasgow Outcome (post tratamiento)
Tau_c de Kendall	Temozolomide	Coefficiente de correlación	1.000	.036
		Sig. (bilateral)	.	.789
		N	49	49

Tabla – 14 Supervivencia general de los pacientes manejados por glioblastoma en HEALF, según tipo de abordaje terapéutico

Resumen de procesamiento de casos

Tipo de Abordaje terapéutico:	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Sólo quirúrgico	7	5	2	28.6%
Quirúrgico+radio	25	16	9	36.0%
Quirúrgico+radio+quimio	17	9	8	47.1%
Global	49	30	19	38.8%

Media^a

Tipo de Abordaje terapéutico:	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Sólo quirúrgico	9.000	1.355	6.344	11.656
Quirúrgico+radio	10.120	.836	8.482	11.758
Quirúrgico+radio+quimio	11.353	1.185	9.030	13.676
Global	10.653	.674	9.333	11.973

Tabla cruzada Escala Karnofsky prequirúrgico*Estado final del paciente

Recuento

		Estado final del paciente		Total
		Vivo	muerto	
Escala Karnofsky prequirúrgico	0-70pts	4	9	13
	70-100pts	15	21	36
Total		19	30	49

Tabla cruzada Tipo de abordaje quirúrgico:*Estado final del paciente

Recuento

Tipo de abordaje quirúrgico:		Estado final del paciente		Total
		Vivo	muerto	
Tipo de abordaje quirúrgico:	Resección total	3	4	7
	Resección subtotal	16	26	42
Total		19	30	49

14.1 Ficha de recolección de datos



UNAN Managua

Ficha de Recolección de Datos

Objetivo General: Determinar el pronóstico clínico de los pacientes operados por glioblastoma en el servicio de neurocirugía del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, en el período de julio 2018 a julio 2022.

Número de Ficha: _____ Fecha: _____ Número de Expediente: _____

Marque con una “X”, SOLO UNA DE LAS OPCIONES.

I. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes operados por glioblastoma en el servicio de neurocirugía del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el período de julio 2018 a julio 2022.

Nombres y Apellidos del paciente _____ (variable nominal codificada)

Edad (años) (cualitativa nominal categoría)

1) 18-19años ___; 2) 20-33 años ___; 3) 34-50años ___; 4) más de 50años ___

Sexo: (cualitativa nominal categoría)

1) Femenino ___; 2) Masculino ___

Comorbilidades: (cualitativa nominal categoría)

1) HTA ___; 2) DM ___ 3) Obesidad ___ 4) Otro ___

Sintomatología inicial: (cualitativa nominal categoría)

1) Cefalea ___; 2) Convulsión ___; 3) Vómito ___ 4) Hemiparesia D/I ___ 5) Otro ___

Glasgow prequirúrgico: (variable cualitativa nominal)

1) 3-8 ___; 2) 9-12 ___; 3) 13-15 ___

Karnofsky pre tratamiento

1) 0-70 ___; 2) 70-100 ___;

II. Identificar los hallazgos radiológicos, características del procedimiento quirúrgico y tratamiento coadyuvante realizado a los pacientes objeto de estudio.

Localización del tumor (Cualitativa nominal)

- 0) Frontal
- 1) Temporal
- 2) Parietal
- 3) Occipital
- 4) Frontotemporal
- 5) Temporoparietal
- 6) Temporooccipital
- 7) Bifrontal

Tipo de abordaje terapéutico (Cualitativa nominal)

- 0) Solo quirúrgico
- 1) Quirúrgico +radioterapia

- 2) Quirúrgico + radioterapia+ quimioterapia

Tipo de abordaje quirúrgico (Dicotónica)

- 1) Resección total
- 2) Resección subtotal

Tipo de abordaje quimioterapéutico (Dicotómica)

- 0) Temozolamida
- 1) No recibió

Tipo de radioterapia (Dicotómica)

- 1) 60-30 Grays
- 0) 116 Grays
- 1) 120 Grays0.Inadecuada evolución (1-3GOS)
- 2) Buena evolución (4-5GOS)

Glasgow outcome scale post tratamiento (Dicotómica)

- 1) Inadecuada evolución (1-3GOS)
- 2) Buena evolución (4-5GOS)

Karnofsky post tratamiento

- 2) 0-70 ___; 2) 70-100 ___;

Complicaciones(Cualitativa nominal)

- 1) Sepsis
- 2) Fístula
- 3) Radionecrosis
- 4) Hidrocefalia
- 5) Sin Complicaciones

Recidiva(Dicotómica)

- 1) Si
- 2) No

Período de recidiva(Dicotómica)

- 1) Antes de 6 meses
- 2) Despues de 6meses

Fallecimiento (Dicotómica)

- 1) Si
- 2) No

III. Correlacionar el estado clínico prequirúrgico, el grado de resección quirúrgica y el esquema terapéutico coadyuvante con el pronóstico clínico observado.

IV. Evaluar el tiempo de supervivencia en los pacientes.

Fecha de diagnóstico (Cuantitativa discreta)

- 0) dd/mm/aaaa. Estado final del paciente: muerto (1), censurado (0)

Tiempo en meses de seguimiento desde el diagnóstico hasta la fecha actual (Numeral)

- 1) ___ meses

¡Muchas Gracias!

14.2 Cronograma de actividades.

N°	ACTIVIDADES	FECHA Y PLAZO	
		DESDE	HASTA
01.	Delimitar el tema de investigación.	Enero 2022	Febrero 2022
02.	Fundamentación epistemológica del problema de investigación.	Febrero 2022	Marzo 2022
03.	Plantear el problema de investigación, justificación, objetivos generales y específicos, hipótesis	Abril 2022	Mayo 2022
04.	Redactar el marco teórico y diseño metodológico.	Junio 2022	Julio 2022
05.	Defensa de protocolo de investigación.	Julio 2022	Julio 2022
06.	Corrección y mejoramiento del protocolo de investigación.	Agosto 2022	Septiembre 2022
07.	Recopilación de datos en departamento de estadísticas	Septiembre 2022	Noviembre 2022
08.	Procesamiento de la información	Diciembre 2022	Enero 2023
09.	Análisis y procesamiento de los resultados.	Enero 2023	Enero 2023
10.	Elaboración del informe final	Enero 2023	Enero 2023
11.	Primera corrección del informe final	Enero 2023	Enero 2023
12.	Segunda corrección del informe final	Enero 2023	Febrero 2023

14.3 Presupuesto

N°	ACTIVIDADES	COSTO CÓRDOBAS	OBSERVACIONES
01.	Fotocopias de ficha de recolección de datos (promedio 50)	500	Aproximado del total según muestra.
02.	Internet mensual	1200	Promedio de factura mensual.
03.	Tinta para impresora Epson L365	3500	Costo de cartuchos, una ocasión.
04.	Transporte (combustible)	3500	Aproximado gasto mensual.
05.	Papelería	1000	Incluye materiales como lapiceros, hojas, carpetas etc.
06.	Equipos electrónicos (energía eléctrica)	500	Promedio de factura mensual.
07.	Viáticos de alimentación.	500	Gasto de alimentación personal.
08.	Impresión y empastado de tesis	4,000	Finalización del proceso de tesis.
09.	TOTAL	14700	