

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES PREDICTORES DE FRAGILIDAD Y SU IMPACTO  
EN LA EVOLUCIÓN POSTQUIRÚRGICA DEL PACIENTE CON TUMOR CEREBRAL**

---

Patricia Torres Pérez. San Sebastián. 2020



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN A LA FRAGILIDAD Y A LOS TUMORES CEREBRALES</b> .....	5
<b>1.1. INTRODUCCIÓN AL CONCEPTO DE FRAGILIDAD</b> .....	5
<b>1.1.1. MODELOS DE FRAGILIDAD Y ESCALAS DE DETECCIÓN</b> .....	7
<b>1.1.2. CAUSAS Y FACTORES PREDISONENTES DE FRAGILIDAD</b> .....	15
<b>1.1.3. INTERVENCIONES EN EL MANEJO DE LA FRAGILIDAD</b> .....	20
<b>1.1.4. LA FRAGILIDAD EN EL ÁMBITO AMBULATORIO Y HOSPITALARIO</b> .....	23
<b>1.2. INTRODUCCIÓN A LOS TUMORES CEREBRALES</b> .....	25
<b>1.2.1. DEFINICIÓN E INCIDENCIA DE LOS TUMORES CEREBRALES</b> .....	25
<b>1.2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES (OMS 2016)</b> .....	26
<b>1.2.3. CARCINOGENÉISIS Y FACTORES DE RIESGO</b> .....	29
<b>1.2.4. ANATOMÍA CEREBRAL. SÍNTOMAS Y SIGNOS DEL TUMOR CEREBRAL</b> .....	34
<b>1.2.5. DIAGNÓSTICO MEDIANTE NEUROIMAGEN</b> .....	39
<b>1.2.6. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO TUMORAL</b> .....	48
<b>1.2.7. PRINCIPALES ALTERACIONES MOLECULARES. APORTACIÓN DIAGNÓSTICA, MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO</b> .....	50
<b>1.2.8. TUMORES CEREBRALES MÁS FRECUENTES</b> .....	55
<b>1.2.8.1. METÁSTASIS</b> .....	55
<b>1.2.8.2. MENINGIOMAS</b> .....	60
<b>1.2.8.3. TUMORES GLIALES</b> .....	64
<b>1.2.9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR CEREBRAL</b> .....	72
<b>1.2.10. CIRUGÍA EN EL PACIENTE FRÁGIL CON TUMOR CEREBRAL</b> .....	85
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	88
<b>3. METODOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	90
<b>3.1. METODOLOGÍA Y VARIABLES A ESTUDIO</b> .....	92
<b>3.2. VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD Y AUTONOMÍA: ESCALAS UTILIZADAS</b> .....	92
<b>3.2.1. ESCALA DE BARTHEL</b> .....	93

3.2.2.	ESCALA DE KARNOFSKY.....	93
3.2.3.	ÍNDICE DE FRAGILIDAD DE TILBURG.....	93
3.2.4.	ÍNDICE DE FRAIL.....	94
3.2.5.	GAIT VELOCITY O TEST DE VELOCIDAD DE LA MARCHA.....	94
3.3.	SEGUIMIENTO.....	94
3.4.	VARIABLES DE ESTUDIO.....	95
4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	97
5.	RESULTADOS.....	98
5.1.	ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	98
5.1.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO GENERAL.....	98
5.1.1.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y HáBITOS DE VIDA DEL PACIENTE.....	100
5.1.1.2.	FARMACOTERAPIA.....	101
5.1.1.3.	COMORBILIDADES.....	102
5.1.1.4.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PREOPERATORIAS.....	103
5.1.1.5.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POSTOPERATORIAS.....	103
5.1.1.6.	INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA Y PATOLOGÍA TUMORAL.....	104
5.1.1.7.	COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.....	105
5.1.1.8.	TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO Y RADIOTERÁPICO.....	106
5.1.1.9.	MORTALIDAD.....	106
5.1.1.10.	ESCALAS PREOPERATORIAS: KARNOFSKY, BARTHEL, I. TILBURG, FRAIL Y GAIT VELOCITY	107
5.1.1.11.	ESCALAS POSTOPERATORIAS: KARNOFSKY, BARTHEL, I. TILBURG, FRAIL Y GAIT VELOCITY	108
5.1.2.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO POR SUBGRUPO TUMORAL: TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS.....	110
5.1.2.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y HáBITOS DE VIDA DEL PACIENTE.....	110
5.1.2.2.	FARMACOTERAPIA.....	112
5.1.2.3.	COMORBILIDADES.....	113

5.1.2.4.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PREOPERATORIAS.....	115
5.1.2.5.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POSTOPERATORIAS .....	115
5.1.2.6.	INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA Y PATOLOGÍA TUMORAL .....	116
5.1.2.7.	COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS .....	117
5.1.2.8.	TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO Y QUIMIOTERÁPICO POSTOPERATORIO .....	119
5.1.2.9.	MORTALIDAD .....	119
5.1.2.10.	ESCALAS PREOPERATORIAS: KARNOFSKY, BARTHEL, I. TILBURG, FRAIL Y GAIT VELOCITY	120
5.1.2.11.	ESCALAS POSTOPERATORIAS: KARNOFSKY, BARTHEL, I. TILBURG, FRAIL Y GAIT VELOCITY	121
5.2.	ESTUDIO ANALÍTICO .....	124
5.2.1.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO COMPARATIVO POR SUBGRUPO TUMORAL.....	124
5.2.2.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PACIENTES FRÁGILES.....	128
5.2.3.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO COMPARATIVO DE COMPLICACIONES, MORTALIDAD Y AUTONOMÍA SEGÚN ESCALAS DE FRAGILIDAD .....	130
5.2.3.1.	ANÁLISIS CON ESCALA FRAIL:.....	130
	COMPLICACIONES .....	130
	MORTALIDAD .....	131
	AUTONOMÍA .....	132
5.2.3.2.	ANÁLISIS CON EL ÍNDICE DE TILBURG .....	133
	COMPLICACIONES .....	133
	MORTALIDAD .....	134
	AUTONOMÍA .....	134
5.2.3.3.	ANÁLISIS DE LA FRAGILIDAD CON TEST GAIT VELOCITY .....	136
	COMPLICACIONES .....	136
	MORTALIDAD .....	136
	AUTONOMÍA .....	137
6.	DISCUSIÓN.....	139

<b>6.1. EVALUACIÓN PREOPERATORIA Y ANÁLISIS DE LA COHORTE .....</b>	<b>140</b>
<b>6.2. VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS POSTQUIRÚRGICOS .....</b>	<b>144</b>
<b>6.3. EVALUACIÓN MEDIANTE ESCALAS DE AUTONOMÍA Y DE FRAGILIDAD PREOPERATORIA Y POSTOPERATORIA .....</b>	<b>146</b>
<b>6.4. ANÁLISIS DE PACIENTES FRÁGILES Y ASOCIACIÓN CON MARCADORES CLÍNICOS DE FRAGILIDAD.....</b>	<b>149</b>
<b>6.5. CAPACIDAD DE MEDICIÓN DE ESCALAS DE FRAGILIDAD DE EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES FRÁGILES .....</b>	<b>150</b>
<b>6.6. ACTUACIÓN PERIOPERATORIA EN EL PACIENTE CON TUMOR CEREBRAL QUIRÚRGICO: IMPORTANCIA DE MEDIR LA FRAGILIDAD .....</b>	<b>153</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>155</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>156</b>
<b>9. ANEXO .....</b>	<b>187</b>
<b>9.1. ESCALAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO:.....</b>	<b>187</b>
<b>9.2. ABREVIATURAS UTILIZADAS .....</b>	<b>193</b>
<b>10. DECLARACIÓN DE FUENTES DE FINANCIACIÓN .....</b>	<b>194</b>

# 1. INTRODUCCIÓN A LA FRAGILIDAD Y A LOS TUMORES CEREBRALES

## 1.1. INTRODUCCIÓN AL CONCEPTO DE FRAGILIDAD

El envejecimiento paulatino de la población se puede considerar un logro generacional favorecido por la mejora de los cuidados de salud, alimentación, políticas económicas y sociales y en general, gracias al estado de bienestar en el que la calidad de vida del individuo se ha priorizado (OMS, 2016).

Cada vez la población goza de mayor supervivencia y, en consecuencia, hace su aparición un mayor número de patologías de carácter crónico, acompañadas de tratamientos complicados con el consumo por parte del paciente de una gran cantidad de fármacos de difícil manejo o con numerosas interacciones que, en ocasiones, puede suponer un reto al profesional cuando entra un factor desestabilizante del estado fisiológico basal, como puede ser una enfermedad aguda.

En los últimos años, el concepto de fragilidad ha ido cobrando cada vez más relevancia, puesto que es un concepto generalmente asociado al envejecimiento y al declive funcional de la persona, aumentando su vulnerabilidad ante efectos adversos y factores estresantes (Morley y cols, 2013; Robinson y cols, 2015).

La prevalencia de la fragilidad es elevada, y varía de manera significativa en la literatura debido a la multitud de definiciones y escalas de medición de ésta que han surgido en los últimos años y según las características de la población estudiada.

Se estima que la prevalencia de la fragilidad en la población global varía entre un 5,8% y un 27,3% y que la prevalencia de personas con inminente riesgo de volverse frágiles (prefrágiles) estaría entre el 34,6% y el 50,9% (Fried y cols, 2001; Robinson y cols, 2015).

Esta prevalencia aumenta con la edad. Se ha observado que la fragilidad en mayores de 65 años en España, en personas sin discapacidad ni patología médica y que no se encuentran institucionalizadas, alcanzaría unas cifras del 14% al 21%. En personas por encima de los 80 años de edad, la fragilidad alcanzaría el 40-50% (Collard y cols, 2012; Santos-Eggimann y cols, 2009; Díez- Villanueva y cols, 2019; Abizanda y cols, 2013).

Las cifras de fragilidad son también elevadas en pacientes con cáncer, en torno al 43% (Handforth y cols, 2015). También se han relacionado con la fragilidad los siguientes factores predisponentes: tener un bajo nivel educativo, el sexo femenino, ser fumador activo, estar en

tratamiento con terapia hormonal sustitutiva, el estado civil no casado (soltería, divorcio, viudedad), la patología depresiva y la discapacidad intelectual (*Fried y cols, 2001; Van Lersen y cols, 2003; Evenhuis y cols, 2012; Coelho y cols, 2015; Yu y cols, 2020*).

La fragilidad es un concepto amplio y complejo y que no sólo depende de la edad biológica, puesto que existen personas de edad avanzada cuya reserva funcional y fisiológica es adecuada, por lo que no se les podría considerar personas frágiles (*Richards y cols, 2018; Lin y cols, 2016*) Lo que sí se ha evidenciado es que, en individuos frágiles, el riesgo de discapacidad, institucionalización y mortalidad es mayor (*Gobbens y cols, 2017; Amblàs-Novellas y cols, 2017*).

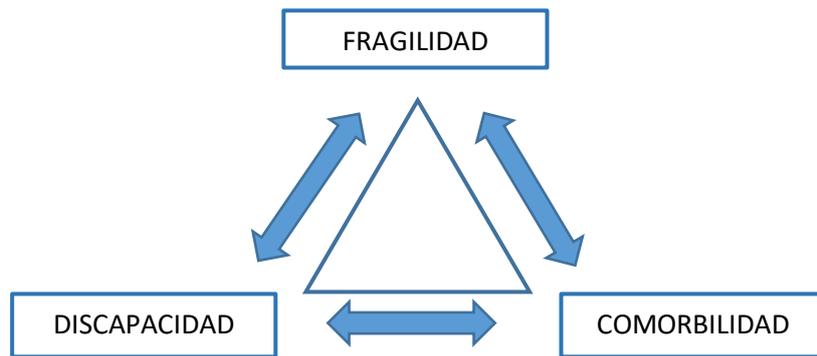
Por todo ello, cada vez este término va generando un mayor interés en la comunidad científica y, como prueban los numerosos artículos científicos y estudios clínicos que aparecen relacionados con este concepto.

Existen múltiples abordajes en el intento de definir el concepto de fragilidad desde que se describió en la última década (*Fried y cols. 2001*). Una de las definiciones más aceptada de fragilidad fue definida por la OMS a partir de un grupo de consenso formado por expertos de seis sociedades internacionales de peso, tanto europeas como estadounidenses (*Morley y cols. 2013; WHO, Clinical Consortium, 2016*).

La fragilidad fue definida como un síndrome clínico, que suele asociarse al envejecimiento, en el que el organismo pierde progresivamente su capacidad fisiológica para adaptarse a factores de estrés, lo que se traduce en la disminución paulatina de sus reservas fisiológicas y en el fallo de múltiples órganos y sistemas, volviéndose vulnerable a efectos adversos y pudiendo desarrollar una mayor dependencia y / o muerte. Se relaciona con estados de comorbilidad y discapacidad, pero es importante diferenciar que estos dos estados no son sinónimos de fragilidad, como en ocasiones se ha utilizado (*Fried y cols, 2004; Díez-Villanueva y cols, 2019*).

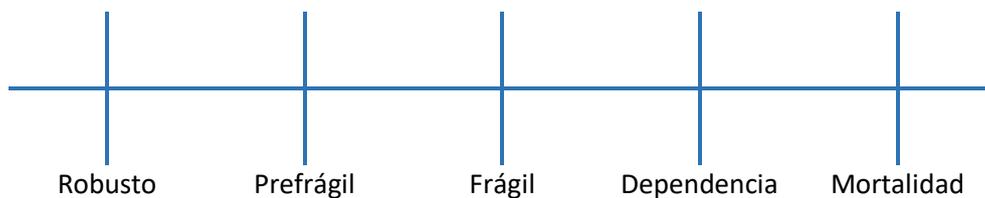
La comorbilidad es la presencia de dos o más enfermedades crónicas y se consideraría un factor etiológico de fragilidad. Por otra parte, la discapacidad sería la pérdida de la capacidad funcional de un individuo para realizar sus actividades diarias, y podría entenderse como un resultado posterior no deseable de la progresión de fragilidad (*Gobbens y cols, 2010*).

De hecho, otra forma de definir la fragilidad es "la condición que precede a la dependencia del cuidado" (*OMS, 2016; Gobbens y cols, 2010; Morley y cols, 2006*).



La presencia de comorbilidades y de la discapacidad acelera la progresión hacia la fragilidad y, así mismo, la comorbilidad y la fragilidad predicen y precipitan la aparición y progresión de la discapacidad (Vermeiren y cols, 2016; Theou y cols, 2013; Fried, 2001 y 2004).

Además, los procesos de pérdida de capacidad funcional que tienen lugar con el proceso de envejecimiento también supondrían una pérdida progresiva de la funcionalidad y, por tanto, mayor riesgo de fragilidad. Al envejecer o al enfermar, personas robustas o prefrágiles se mueven a través de una línea transversal desde un estado robusto hacia la fragilidad y la dependencia e incluso mortalidad en el otro extremo de esa línea.



### 1.1.1. MODELOS DE FRAGILIDAD Y ESCALAS DE DETECCIÓN

Las herramientas de detección de fragilidad que han ido surgiendo en los últimos años son numerosas, siendo muchas de ellas estudiadas en diversas poblaciones muy heterogéneas. Esto dificulta posteriormente su extrapolación al resto de la población, así como lograr unificar los datos y generalizar manejos.

La heterogeneidad de escalas y herramientas dificulta la medición rutinaria de la fragilidad y su integración en la práctica diaria de muchas especialidades médicas. Se ha comenzado a

introducir en algunas especialidades médicas, como cardiología, nefrología, medicina de atención primaria y en algunas especialidades quirúrgicas donde aún está menos estudiada, como cirugía general, urología o cirugía vascular, entre otras.

Aún hoy, no hay consenso sobre qué escala es más adecuada para cada disciplina médica y, para su incorporación, sigue siendo necesario encontrar escalas fiables pero prácticas que sean de realización sencilla y que consuman escaso tiempo al profesional.

A continuación, se describen algunas de las escalas de medición más conocidas y que se han utilizado para identificar a los pacientes mayores con más riesgo y avanzar en investigación sobre el tema.

En la identificación de la fragilidad, se diferencian dos vertientes fundamentales que la definen mediante el uso de herramientas diagnósticas específicas y validadas.

La primera consideraría la fragilidad como un estado físico en el que la persona que cumpliera sus criterios tendría un fenotipo frágil: el síndrome fenotípico de la fragilidad o *Índice de Fried*, descrito por primera vez por Linda Fried y cols. (*Fried y cols, 2001*).

La otra vertiente, la consideraría el resultado del acúmulo de déficit biológicos acompañado de pérdida de capacidades funcionales: modelo del déficit acumulativo o *Índice de Fragilidad*, definido por Rockwood en el año 2004 (*Rockwood y cols, 2004*).

Siguiendo estos dos modelos conceptuales de fragilidad (Fragilidad fenotípica y el Índice de fragilidad por acumulo de déficits), se han propuesto otras escalas útiles y validadas, incluidas las elegidas para realizar el presente estudio: **Escala FRAIL, Índice de Fragilidad de Tilburg y el Test de la Velocidad de la Marcha.**

La primera se eligió por su fiabilidad, rapidez, sencillez y capacidad para predecir efectos adversos (*Morley y cols, 2012; Malmstrom y cols, 2014; Makary y cols, ; Chong y cols, 2017*), la segunda, por ser extensa, completa y recoger factores psicosociales (*Gobbens y cols, 2010*) y el Test de la Velocidad de la Marcha por asociarse fuertemente con la pérdida de autonomía, tan importante en los pacientes frágiles, que parece ser un potente predictor independiente de los criterios de fragilidad (*Rothman 2008; Odonkor y cols, 2013*).

### ÍNDICE DE FRIED

Linda Fried definió el síndrome clínico de fragilidad o síndrome fenotípico de fragilidad (*Fried y cols, 2001*), basándose en una serie de datos obtenidos del Cardiovascular Health Study, estudio americano de cohortes prospectivo que recogió numerosos datos de una serie de 5.317 hombres y mujeres de 65 o más años.

Con estos datos estableció cinco criterios para conformar el Índice de Fried: la disminución de la masa corporal (dada por una pérdida de peso corporal del 10% en el último

año sin intencionalidad), el cansancio (autorreferenciado), la debilidad (medida con un dinamómetro, cuando la fuerza de prensión manual es menor del 20% basal), la lentitud en la marcha (15 feet o 4,5 m: menor del 20% ajustado por sexo y altura) y la actividad física escasa (menor del 20% en kilocalorías a la semana y ajustado por edad y sexo).

Según el cumplimiento de estos criterios descritos, se obtendrían tres tipos de personas según su estado fenotípico basal: robusto, cuando no cumplía ningún criterio; prefrágil cuando cumplía entre 1 y 2; frágil si cumplía tres o más criterios. Esta escala añade, además, una tercera situación intermedia o prefrágil en la cual las personas, sin ser aún frágiles, sí presentaban riesgo de progresar a un estado frágil.

Fried y cols. observaron que la fragilidad se asoció con la raza afroamericana, el tener un nivel educativo e ingresos bajos, peor salud y unas tasas más altas de comorbilidad y discapacidad, puntualizando la relación estrecha entre estas dos últimas y la fragilidad.

Este fenotipo de fragilidad descrito fue predictivo de caídas incidentales, empeoramiento de discapacidad, hospitalización y de mortalidad.

#### [ÍNDICE DE FRAGILIDAD O FRAILTY INDEX o CSHA FRAILTY INDEX](#)

Por otro lado, el otro enfoque en la definición de fragilidad consistiría en la acumulación de una serie de déficit biológicos recogidos en el Frailty Index o Índice de Fragilidad propuesto por Kenneth Rockwood (*Rockwood y cols, 2004*).

Para definir este índice se recogieron datos del estudio prospectivo Canadian Study of Health and Aging (CSHA), que incluía a 9.008 participantes y comparaba diversos factores que evaluaban la capacidad física y funcional de esas personas.

Esta escala estudiaría los déficits relacionados con signos o síntomas de enfermedades o deficiencias que pueda presentar la persona, y así el estado de fragilidad se calcularía en función del número de déficits acumulado. Cuando aparece un déficit se puntuaría con 1 punto y las respuestas negativas con 0 puntos. El número de ítems recogido es de 70 y mediante evaluación clínica se recogen la presencia de enfermedades, la capacidad de desenvolverse en las actividades de la vida diaria y signos físicos y neurológicos. Se calcularía mediante el cociente entre déficits presentes y el total de déficits cuantificados.

Este estudio demostró la relación entre fragilidad y edad, efectos adversos, comorbilidades, aumento del aislamiento social, pero, sobre todo, la fragilidad apareció como un predictor importante del riesgo de institucionalización y muerte.

## OTRAS ESCALAS DE DETECCIÓN DE FRAGILIDAD

A partir de estas dos vertientes, han proliferado las herramientas para definir y evaluar la fragilidad, la mayoría de ellas siguiendo el modelo de acúmulo de déficits.

### ESCALA FRAIL O FRAIL INDEX

La escala de FRAIL o FRAIL Index fue obtenida a partir de una cohorte de 998 personas afro-americanas de una comunidad de 49 a 65 años y participantes del African American Health Study (Morley, Malmstrom, Miller, y cols, 2012).

Recoge los siguientes criterios de fragilidad: Fatiga (Fatigue), Resistencia (Resistance), Valoración de la marcha (Ambulation), Comorbilidades (Illnesses) y Pérdida de peso del 5% o mayor en los últimos doce meses (Loss of Weight), es decir, F.R.A.I.L. Las preguntas afirmativas puntuarían 1 y las negativas 0 (Score 1= sí y Score 0= No).

Se evalúa mediante entrevista clínica, mediante preguntas directas: "¿tiene dificultades para subir un tramo de 10 escalones solo, sin descansar y sin ayudas?"; "¿tiene alguna dificultad para caminar varios cientos de metros solo y sin ayudas?".

Las comorbilidades consideradas son: hipertensión, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar crónica, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, asma, artritis, accidente cerebrovascular y enfermedad renal. Cinco o más enfermedades puntúan 1, hasta cuatro enfermedades se puntúa cero. De esta forma, el paciente se clasifica como: robusto, con cero puntos; Prefrágil, entre uno y dos puntos y Frágil, entre tres y cinco puntos.

La escala FRAIL parece tener una alta sensibilidad y especificidad. Parece haber demostrado su concordancia con otras escalas de fragilidad, incluida la escala FRIED con gran similitud a ésta en su clasificación. Es además más factible de realizar por ser más rápida y sencilla que otras escalas (Valdatta y cols, 2019; Maxwell y cols, 2018; Chong y cols, 2017; Gleason y cols, 2017).

### ÍNDICE DE FRAGILIDAD DE TILBURG (TFI)

El Índice de Fragilidad de Tilburg (TFI) se describió mediante un estudio transversal aleatorizado realizado en Holanda por Gobbens y colaboradores, mediante la comparación de dos poblaciones de 245 y 234 personas respectivamente, residentes en la comunidad y mayores de 75 años (Gobbens y cols, 2010).

Esta escala de fragilidad incluye factores físicos, psicológicos y sociales. Se ha visto que, cuando se incluyen variables psicosociales, aumenta la identificación de pacientes frágiles (Collard y cols, 2012; Gobbens y cols, 2017).

En este modelo, los aspectos físicos recogidos serían: sentirse físicamente sano, la pérdida de peso involuntaria, dificultad para caminar o mantener el equilibrio, peor audición, peor

visión, tener pérdida de fuerza en las manos y el cansancio autorreferido. Los aspectos psicológicos serían: tener problemas de memoria (cognición), síntomas depresivos, ansiedad y la capacitación para enfrentarse a los problemas. Además, se recogen factores sociales entre los que se encuentran: la convivencia en soledad, las relaciones sociales y el soporte social con el que cuenta el paciente. El Índice de Tilburg recoge estos 15 ítems con un score de 0 a 1 mediante respuestas afirmativas o negativas, con puntuación de cero o de un punto según el ítem. El punto de corte sería 5, siendo el 15 el de mayor fragilidad.

#### TEST DE LA VELOCIDAD DE LA MARCHA

Este test evalúa la actividad física de la persona y es capaz de predecir el deterioro funcional y la mortalidad precoz en personas de edad avanzada (*Afilalo y cols, 2010*).

Consiste en contabilizar el tiempo (en segundos), que tarda el paciente en recorrer una distancia predeterminada (normalmente cuatro metros), en línea recta a ritmo normal y sin ayuda (velocidad espacio recorrido [m]/ tiempo [s]).

Se considera como punto de corte de marcha lenta, una velocidad de la marcha inferior a 0,8 m/s. Una velocidad de marcha inferior a 0,6 m/s predeciría episodios adversos graves en ancianos, mientras que una velocidad de marcha inferior a 1 m/s predice mortalidad y de hospitalización.

Evaluar la velocidad de la marcha en la práctica clínica, puede ser recomendable como cribado inicial para identificar a los pacientes que puedan necesitar una evaluación adicional como, por ejemplo, aquellos con mayor riesgo de discapacidad futura o con riesgo de caídas (*Rothman y cols, 2008; Viccaro y cols, 2011*).

#### CSHA CLINICAL FRAILTY SCALE O DE ROCKWOOD MODIFICADA

Surgió ante la necesidad de disponer de una herramienta de uso más sencillo para ser aceptada en la práctica clínica (*Rockwood y cols, 2005*).

Para ello se desarrolló una escala clínica con 7 puntos y se utilizaron para la evaluación 2305 pacientes de edad avanzada que participaron en el Canadian Study of Health and Aging.

Se recogen los siguientes ítems teniendo en cuenta el estado físico, la práctica de ejercicio diario de acuerdo a su rango etario, la autonomía y la presencia de enfermedades y su manejo.

En los primeros ítems: Very fit, Well y Managing Well, se incluirían personas robustas y activas en distintos grados, con ausencia de enfermedades o correctamente manejadas de manera autónoma. En los siguientes ítems se irían sumando la aparición de enfermedades y pérdida de autonomía, progresando a los estados de: Vulnerable, Mildly Frail, Moderately Frail, Severely Frail (cuando la dependencia es completa).

Se realizó un seguimiento durante 5 años, comparándose después con la capacidad predictiva del Frailty Index y otras escalas demostrando que eran muy similares, con una fuerte capacidad predictiva de mortalidad y riesgo de institucionalización en personas mayores de 65 años.

### ÍNDICE DE FRAGILIDAD SOF

Otro instrumento para evaluar la fragilidad muy utilizado en la clínica por su relativa sencillez es el Índice de Fragilidad SOF y que se desarrolló a partir del Estudio de fracturas osteoporóticas (SOF). Se describió en un estudio observacional prospectivo de 765 participantes de viviendas comunitarias en el estudio MOBILIZE Boston, todos ellos de edad avanzada, y se comparó con los datos obtenidos del Cardiovascular Health Study (*CHS, Fried y cols, 1991*).

Esta escala recoge tres sencillos criterios: pérdida de peso ( $\geq 5\%$  en tres años), incapacidad para levantarse cinco veces de una silla, y responder negativamente a la pregunta “¿Se siente lleno de energía?”. Paciente frágil sería el que presenta dos o tres de estos criterios, prefrágil uno de ellos y robusto, ninguno.

Se ha demostrado que es una escala sencilla y útil, con la misma capacidad predictiva que otras escalas de fragilidad validadas. Con ella se puede predecir: caídas recurrentes, fracturas de cadera, riesgo de hospitalización, discapacidad y mortalidad (*Kiely y cols, 2009*).

### SHARE FRAILTY INSTRUMENT o SHARE – Fit

Santos-Eggiman y sus colaboradores se basaron en el modelo de clínico de fragilidad de Fried para realizar un estudio de prevalencia de fragilidad (*Santos-Eggimann y cols, 2009*).

El principal objetivo de este grupo fue aplicar un modelo fenotípico teórico (Fried) describiendo cinco ítems muy similares a este modelo: agotamiento, pérdida de peso, debilidad, velocidad de la marcha, actividad física, pero adaptándolas a entrevistas que realizarían a un grupo de población específica, población europea mayor de 50 años del estudio SHARE (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe). Este extenso estudio poblacional recogió datos sobre salud, envejecimiento y jubilación en una población de mayores de 50 años (18,227 personas), durante el año 2004. Participaron los siguientes países europeos: Austria, Dinamarca, Finlandia, Francia, España, Italia, Grecia, Suecia, Suiza y Alemania.

Posteriormente y en base a estos trabajos, Romero - Ortuno y cols crearon y validaron la escala SHARE Frailty Instrument (SHARE- Fit) con el fin de detectar fácilmente y de manera rápida a los pacientes mayores en riesgo de fragilidad y que representarían a esa población concreta de europeos mayores de 50 años.

Continuaron con los datos del estudio SHARE durante los años 2004 y 2005 que incluyeron a 17,304 mujeres y 13,811 hombres pertenecientes a doce países europeos. Esta entrevista actualmente sigue en curso, recogiendo datos sobre salud, situación socioeconómica y red social y familiar a unas 140.000 personas participantes de 50 años o más de hasta veintisiete países, incluyendo Israel (<http://www.share-project.org>).

El Instrumento de fragilidad SHARE fue validado al compararlo con un índice de fragilidad (modelo de 70 ítems del Frailty Index o Flix) basado en una evaluación geriátrica integral (CGA). Demostraron que era un instrumento más sencillo e igual de fiable como instrumento predictivo de mortalidad en la población europea mayor de 50 años que vive en comunidad y, por tanto, una potente herramienta utilizable desde atención primaria para identificar y prevenir fragilidad y discapacidad, ante el problema del envejecimiento poblacional y el elevado coste sanitario asociado a ésta (Romero-Ortuno y cols, 2012).

Se vio, así mismo, que los factores socio-económicos, como por ejemplo la educación, podrían influir en la fragilidad, lo que justificaría esa diferencia entre países en la prevalencia de personas frágiles y prefrágiles.

#### VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL O COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT

La valoración geriátrica integral (VGI o CGA) es una valoración de la fragilidad multidimensional que abarca las esferas clínica, funcional, cognitiva, social y nutricional y se considera una de las herramientas de diagnóstico de fragilidad y de situación general más certeras y fiables. Esta escala persigue la mejoría del deterioro funcional y cognitivo, prevenir la discapacidad, mejorar la calidad de vida del paciente, disminuir la mortalidad y gestionar de manera adecuada los recursos, fundamental en el manejo del paciente geriátrico (Stenberg y cols, 2011; Handforth y cols, 2015). Para su aplicación, se requiere de personal especializado cualificado, generalmente un médico de atención primaria, un geriatra o personal del medio hospitalario.

La valoración geriátrica integral recoge:

- Valoración clínica (anamnesis y exploración física): mediante entrevista e historia clínica, antecedentes médicos, quirúrgicos, personales y valoración nutricional. Aquí se incluirían los síndromes geriátricos como: incontinencia urinaria, caídas o síndrome confusional, entre otros. Se realizaría una exploración física, se incluirían pruebas complementarias realizadas y tratamiento farmacológico actualizado.
- Valoración funcional: mediante distintas escalas de medición del desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria, autonomía, marcha (Barthel, Lawton, Katz).

- Valoración cognitiva: se incluye la valoración de la situación cognitiva, (Test de Pfeiffer, mini-exámen cognoscitivo de Lobo, Escala de Deterioro Global de Reisberg, Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE)), así como la afectiva (detección de la depresión y la ansiedad).
- Valoración de los recursos sociales: apoyo familiar y social, necesidad de recursos domiciliarios, barreras arquitectónicas (Escala OARS de recursos sociales, Escala de Philadelphia (Philadelphia Geriatric Center Morale Scale)).

Se ha demostrado que su utilización para la detección de las personas frágiles, tras un ingreso hospitalario, aumentaría las opciones de que estas personas sobrevivan a largo plazo y en sus domicilios al disminuir la mortalidad y la necesidad de reingreso (hospitalario o en institución) (*Pialoux y cols, 2012*). En atención primaria aún no existen suficientes estudios con datos consistentes que avalen su utilización de manera sistemática. Se recomienda no realizarla en pacientes con buena funcionalidad o con déficit funcional muy severo y tampoco durante estancias hospitalarias de corta estancia, al no haberse demostrado su eficacia en estos casos (*Diez-Villanueva y cols 2019*).

Debido a la gran cantidad de variables que la conforman y la hacen tan completa, requiere un consumo importante de tiempo en su aplicación. Por ello, se han desarrollado escalas derivadas de esta más simplificadas con el fin de que pueda ser utilizada por médicos no geriatras con menor consumo de tiempo, como la Escala Edmonton-Frail.

#### [EFS \(EDMONTON FRAIL SCALE\)](#)

Es una herramienta que surgió para simplificar la escala VGI en personas hospitalizadas (*Rolfson y cols, 2006*).

Se valora mediante entrevista clínica al paciente, mediante preguntas sobre las nueve esferas: cognición, estado de salud general, independencia funcional, apoyo social, uso de medicación, nutrición, estado de ánimo, continencia y rendimiento funcional. La escala se puntúa en un rango de 0 a 17 y, según los resultados, los pacientes se clasifican en frágiles >5 y no frágiles < o = a 5. A mayor puntuación, mayor fragilidad. Entre los valores  $6 \leq n \leq 11$  puntos sería una persona frágil vulnerable, y fragilidad severa entre  $12 \leq n \leq 17$ .

Es una escala que ha demostrado una gran utilidad como instrumento diagnóstico y que se ha asociado con varias condiciones geriátricas tales como: independencia, consumo de fármacos, estado de ánimo, situación mental, funcional y estado nutricional (*Dent y cols, 2016; Perna y cols, 2017*).

## ÍNDICE FRÁGIL- VGI

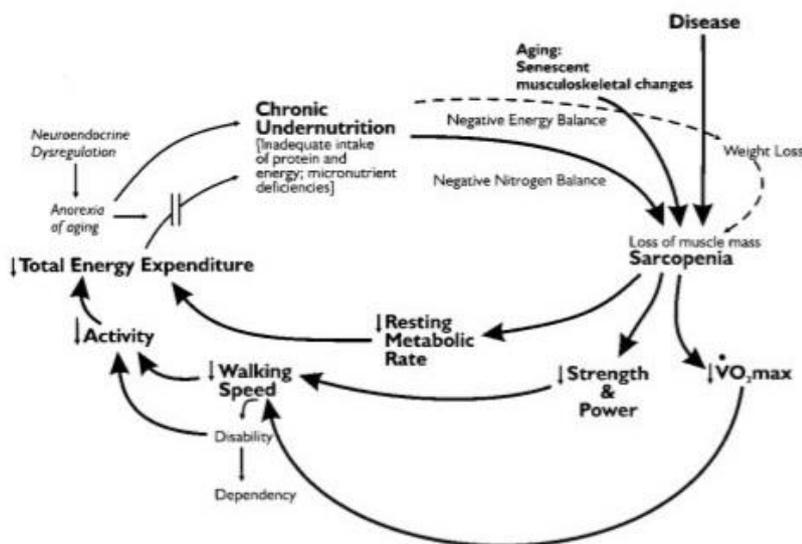
Otra escala derivada de la VGI, es el índice Frágil-VGI que, valorando diferentes esferas siguiendo el modelo de VGI reduce el tiempo de utilización, simplifica su uso y demuestra validez en detección de fragilidad y predicción de mortalidad (Amblás-Novellás, 2016).

Se describió mediante un estudio longitudinal prospectivo de cohortes de 590 pacientes de avanzada edad (media de 86 años), ingresados en un Servicio de Geriátrica de un Hospital de Agudos durante un año para realizar un estudio de supervivencia.

Recoge la situación funcional de dependencia (ABVD), situación nutricional (malnutrición), el deterioro cognitivo, estado emocional (Síndrome depresivo o ansiedad), situación social, síndromes geriátricos (delirium, caídas, úlceras, polifarmacia, disfagia), síntomas graves (dolor, disnea) y enfermedades (cáncer, respiratorias, cardíacas, neurológicas, digestivas, renales).

### 1.1.2. CAUSAS Y FACTORES PREDISONENTES DE FRAGILIDAD

La fragilidad tiene su origen en una base biológica subyacente (fragilidad fenotípica, modelo de Fried) y viene definida por un círculo de fallos en la regulación energética, con relaciones estrechas entre varios factores que interaccionan entre ellos y se potencian de manera no lineal. Así, la presentación clínica sería el resultado de la mala regulación de varios sistemas fisiológicos, que provocarían un aumento de la vulnerabilidad hasta desencadenar un estado de fragilidad en el individuo.



Ciclo de fragilidad de Fried y Waltson, 2001.

Por otro lado, la fragilidad considerada como estado de vulnerabilidad multidimensional (fragilidad por acúmulo de déficits, Mitnitsky y Rockwood), sería el resultado de una compleja interacción de factores biológicos, pero también cognitivos, médicos, funcionales y sociales. Todos estos múltiples factores causales o predisponentes serían intrínsecos al paciente y a su biología (reserva funcional y capacidad intrínseca de reparación): antecedentes médicos, psicológicos, nivel educativo y hábitos de vida (actividad física y nutrición). Pero también influirían factores externos al paciente: sociales, ambientales y económicos, ya que se observa variabilidad en la fragilidad según el país en el que viva cada individuo (Yu y cols, 2020; Cameron y cols, 2013).

La edad sería un factor predisponente, pero no causal. En la fragilidad influye el proceso fisiológico del envejecimiento, añadiendo fallos progresivos y paulatinos de múltiples órganos y sistemas, pero también hay un proceso que no depende sólo de la edad sino también de la reserva fisiológica de cada individuo. La edad, así como las comorbilidades y la discapacidad, se asocian a la fragilidad, pero no son suficientes para diagnosticar ésta. Así, influiría una carga genética sumada a factores externos de diversa índole, pero también la presencia de enfermedades podría acelerar esa pérdida de reserva fisiológica (Waltson y cols, 2002; Theou y cols, 2013 y 2018).

Debido a esto, muchos autores están de acuerdo en dividir la fragilidad por su causalidad. Por un lado, la fragilidad en sí misma en ausencia de enfermedad, que generalmente viene determinada por la edad biológica y el proceso natural de envejecimiento, y, por otro lado, la fragilidad en el contexto de una enfermedad. En general, los problemas de salud interaccionan, se acumulan y desarrollan efectos adversos de diferente naturaleza y gravedad, a veces tardan en dar signos y estos problemas de salud son larvados y subclínicos (Afilalo y cols, 2014).

Así, cuando los sistemas fisiológicos se mantienen en equilibrio el individuo es robusto. Sin embargo, estos sistemas van acumulando errores hasta alcanzar un volumen crítico de fallos, en parte asociado a la edad, en parte asociado a la situación clínica, así como a factores psicosociales y otros factores externos negativos. En dicho momento, la vulnerabilidad se va incrementando hasta llegar a perderse la capacidad de equilibrio y resistencia, apareciendo los síntomas clínicos de fragilidad (Vermeiren y cols, 2017).

## Fallo multisistema en la Fragilidad y biomarcadores

Entre los sistemas fisiológicos más sensibles a estos cambios se encuentra el sistema musculoesquelético. El fallo de este sistema es extremadamente importante en la fragilidad, ya que se asocia con osteopenia, pérdida de masa muscular y debilidad y, por tanto, con un elevado riesgo de pérdida de funcionalidad con afectación de la movilidad, marcha y equilibrio en el individuo (*Morley y cols, 2001*).

Puede ser debida a los cambios fisiológicos relacionados con la edad, ya que en el proceso de envejecimiento el balance de producción ósea se altera, con una disminución de la formación ósea y un aumento de su reabsorción. También es debida a cambios hormonales, inflamatorios con aumento de las citoquinas proinflamatorias, en especial la TNF $\alpha$ , y la interleuquina 6 (los miocitos son altamente sensibles a esta), pero también influyen otros factores externos, como los sociales y los hábitos de vida: sedentarismo, malnutrición, dieta pobre en calorías, vitaminas o hipoproteicas (*Leng y cols, 2002; Wei y cols, 2018; Ye y cols, 2018*).

El funcionamiento alterado del sistema cardiovascular también se ha asociado a fragilidad y puede empeorar los síntomas de fatiga y debilidad (Insuficiencia cardiaca, anemia). Los cambios en el sistema cardiovascular incluirían alteración en la coagulación, dislipemia y cambios ateroscleróticos con alteración de la elasticidad arterial y disfunción endotelial (*Tamura y cols, 2018; Ferrucci y cols, 2018*).

La activación de la cascada de la coagulación, con elevación de factores como el factor VIII, fibrinógeno y dímero D, provocarían situaciones de procoagulabilidad con el consiguiente riesgo de eventos adversos trombotogénicos (*Díez-Villanueva y cols, 2016*).

La asociación entre el estado de fragilidad y la pérdida de la regulación del sistema inmune, también está ampliamente demostrada. Se ha evidenciado en analíticas séricas de personas frágiles una elevación en los niveles de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina 6 (IL-6), la interleuquina 10 (IL-10) o la proteína C reactiva, así como cambios celulares con aumento de glóbulos blancos y monocitos (*Álvarez-Satta y cols, 2020; Sergio y cols, 2008*).

La elevación de estos factores parece estar relacionada con la afectación del músculo esquelético, hiporexia, deterioro de la cognición y además contribuiría a la aparición de anemia. Ésta última se debe a que la presencia de IL-6 y ese estado de inflamación crónica, afectan al metabolismo del hierro y su distribución, con lo que se vería a su vez alterada la producción de hemoglobina.

La alteración del sistema inmune se reflejaría, así mismo, en una respuesta pobre o inadecuada ante procesos infecciosos o ante vacunaciones, como se ha observado en estudios sobre VIH o en respuesta a la vacuna contra el virus influenza (*Andrew y cols, 2017*).

El sistema endocrino también se ve afectado en situaciones de fragilidad, con evidencia de deficiencias hormonales como la disminución de la hormona del crecimiento, la aparición de un exceso de cortisol en sangre y un aumento de la resistencia a la insulina (*Abizanda y cols, 2010*).

El factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) parece ser el mediador más importante para el crecimiento muscular y óseo. Un descenso en su producción con presencia disminuida de éste en la circulación y los tejidos musculoesqueléticos, tendría un papel fundamental en el desarrollo de sarcopenia e, indirectamente, de fragilidad (*Cappola y cols, 2003*).

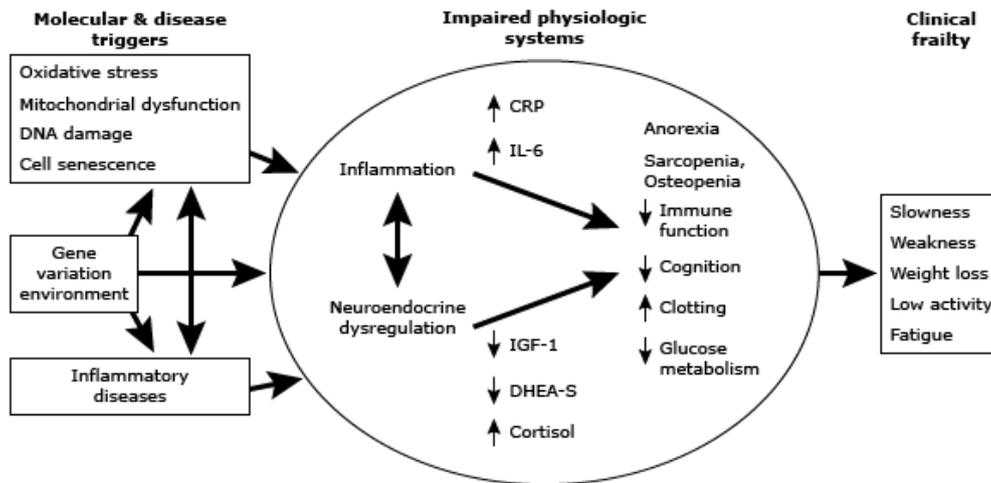
Así mismo, existe una disminución los esteroides sexuales, tanto androgénicas como estrogénicas (como la hormona dehidroepiandrosterona sulfato) (*Abizanda y cols, 2010*).

La alteración de estos sistemas interrelacionados conduciría a una pérdida directa de la masa muscular, puesto que son elementos que participan en el mantenimiento del músculo. Así mismo, serían responsables de la activación de las cascadas de inflamación (*Maggio y cols, 2014*).

Entre los signos de estrés oxidativo, existe evidencia de alteraciones en sistemas relacionados con la edad, como el sistema renina-angiotensina.

Otro signo de estrés oxidativo es la disfunción mitocondrial. Se cree que las mitocondrias desempeñan también un papel importante en la aparición de la sarcopenia y los estados inflamatorios, ya que son elementos celulares productores de energía mediante la producción del Adenosin trifosfato o ATP, necesaria, entre otras funciones imprescindibles, para la adecuada contractilidad muscular (*Ferrucci y cols, 2018*).

A continuación, se incluye un resumen de los sistemas y vías principales que se han asociado a la presencia de fragilidad física.



Hypothesized model of frailty and adverse health outcomes (Watson y cols, 2006).

Se ha observado que el estado cognitivo y el estado emocional son elementos determinantes de la vulnerabilidad y la respuesta a factores de estrés, por lo que existe una vertiente que incluye en la fragilidad el estado cognitivo y psicosocial (Gobbens y cols, 2010).

En diversos artículos se considera la fragilidad como una manifestación de un deterioro cognitivo, pero se está comenzando a considerar el deterioro cognitivo como un elemento de fragilidad por sí misma, es decir, se habla de una fragilidad cognitiva. La fragilidad cognitiva sería una manifestación clínica con presencia de fragilidad física y deterioro cognitivo, pero sin presencia de demencia, aunque sí puede precipitar esta (Grande y cols, 2019; Aguilar-Navarro y cols, 2019).

El deterioro cognitivo por sí mismo parece ser un factor determinante en la vulnerabilidad de las personas de avanzada edad. En un número elevado de personas frágiles (22%) se observa algún tipo de deterioro cognitivo en diversos grados. Además, la presencia de deterioro cognitivo en una persona frágil, la hace más susceptible a tener mayores efectos adversos, aumentando el riesgo de mortalidad, institucionalización y de discapacidad en el anciano (Ávila-Funes y cols, 2009; Gobbens y cols, 2010; Bagnall y cols, 2013).

En los últimos años se han evidenciado factores que influirían de manera determinante en la reserva cognitiva individual, como el nivel educativo, el tipo de actividad laboral, apoyo y tejido social, realización de actividades intelectuales estimulantes y el ejercicio físico (Ávila-Funes y cols, 2011; De Jesús y cols, 2018; Ye y cols, 2018).

El estado psicosocial también está empezando a tener una cierta relevancia en el síndrome de la fragilidad. De hecho, las enfermedades del estado anímico también se asocian con aumento de la vulnerabilidad por influir de manera patológica en la capacidad de respuesta y superación del estrés del individuo. Muchas veces suelen asociarse a una disminución de las

habilidades cognitivas y sociales. Estas serían susceptibles de mejorar ante una correcta detección y planes de intervención (*Vaughan y cols, 2015; Van der Vorst y cols, 2018*).

Distintos estudios están revelando que las vías biológicas citadas con anterioridad e implicadas en la fragilidad física del individuo, también producirían daño neuronal. Los procesos fisiopatológicos de estrés oxidativo, disfunción de sistemas, inflamación crónica, alteraciones vasculares como la aterosclerosis, con depósitos de proteínas y detritus tóxicos metabólicos, parecen estar implicadas en el deterioro cerebral asociado a estados de fragilidad cognitiva y psicosocial (*Álvarez-Satta y cols, 2020*).

Por todo lo anteriormente expuesto, cada vez se tiene más en consideración el incluir el deterioro cognitivo y el estado anímico en la definición, en herramientas diagnósticas y terapéuticas de fragilidad (*Sunita y cols, 2020*).

### **1.1.3. INTERVENCIONES EN EL MANEJO DE LA FRAGILIDAD**

La fragilidad es un proceso que puede ser dinámico y reversible, por lo que puede ser prevenible y susceptible de modificarse con una serie de intervenciones. Con ellas se puede tratar de frenar la progresión hacia la fragilidad e incluso revertirse, pero siempre que no se acompañe de una incapacidad severa (*Abizanda y cols, 2013; Cameron y cols, 2013; Czubor y cols, 2019*).

En el manejo de la fragilidad es importante, además de descartar enfermedades subclínicas que puedan agravar la fragilidad, detectar cuáles son los sistemas que están fallando en su regulación. En cuantos más sistemas consigamos actuar, más eficaces seremos a la hora de planificar, prevenir riesgos y realizar intervenciones sobre los procesos potencialmente reversibles. Si además conseguimos mejorar esa reserva biológica del paciente frágil, podremos mejorar su situación general (*Waltson y cols, 2018; Klepin y cols, 2013*).

La mayoría de las situaciones que desencadenan potencialmente fragilidad y que pueden ser tratables serían la inactividad física, la polifarmacia (el tratamiento de comorbilidades con varios fármacos), la malnutrición y el estado depresivo. Son situaciones tratables, pero además potencialmente reversibles. En estas situaciones, además del tratamiento correcto es muy importante la educación del individuo.

El ejercicio físico en estos momentos sería la mejor intervención y la única terapia específica para prevenir y tratar la fragilidad que ha demostrado resultados positivos y satisfactorios. Se ha evidenciado que las personas con buena forma física, tendrían hasta un 80% menos de riesgo de ser frágiles comparados con sujetos sedentarios (*Ávila-Funes y cols, 2011*;

*Theou y cols, 2014; Pan y cols, 2019*). También se ha demostrado la eficacia de los ejercicios aeróbicos (como caminar) en la prevención del deterioro cognitivo en los ancianos no frágiles, y que los ejercicios de resistencia contribuirían a la mejora de la plasticidad funcional cerebral y de la función ejecutiva. El volumen, intensidad y variación de la actividad física, practicada de manera regular, se asocia con mejoría en el procesamiento, memoria, agilidad mental, función ejecutiva y función cognitiva general (*Ye y cols, 2018*). Se cree que esta influencia en la fragilidad sería a través de la mejora de la plasticidad cerebral, las reservas estructurales cerebrales y el flujo sanguíneo.

Potenciar el ejercicio físico adaptado a la edad, situación basal y capacidades de la persona mediante un programa de ejercicios dirigidos (rehabilitadores, fisioterapeutas), especialmente aquellos ejercicios de fuerza dirigidos a mejorar la potencia muscular parecen preservar la reserva física de la persona. Son beneficios directos del ejercicio físico: el lograr la mejoría de la movilidad y la fuerza, la marcha y el equilibrio, así como el mantenimiento de la masa ósea y muscular y el bienestar psicológico de la persona (*Casas Herrero e Izquierdo y cols, 2012; Fairhall y cols, 2012; Theou y cols, 2014; Pahor y cols, 2014*).

La polifarmacia es un elemento importante asociado a la fragilidad, ya que puede ser causa de ésta en sí misma, o agravarla (*Coelho y cols, 2015*). Para disminuir su impacto negativo en lo posible, es necesario tener actualizado el tratamiento farmacológico habitual de los pacientes frágiles. Reevaluar y retirar los fármacos innecesarios, revisar las indicaciones de éstos y las dosis administradas (utilizar la menor dosis terapéutica), y, si es posible, utilizar otras alternativas más seguras (control con dieta, por ejemplo). Considerar los efectos adversos de los medicamentos también puede disminuir el riesgo de fragilidad, ya que algunos de los síntomas pueden no ser de la enfermedad y sí efectos secundarios de dichos fármacos (*Turner y cols, 2014; Abizanda y cols, 2010*).

La malnutrición y el bajo peso corporal están estrechamente relacionados con la fragilidad, al ser causa importante de debilidad y fatiga por pérdida directa de masa muscular y ósea (*Wei y cols, 2018; Goisser y cols, 2016*).

Ante un individuo con signos de malnutrición, hay que descartar de inicio una serie de patologías que puedan ser la causa fundamental de ésta. Las patologías que pueden ser causa de malnutrición, entre otras, serían: patología digestiva que provoque malaabsorción, patología infecciosa, neurológica que impida una correcta alimentación (disfagia, trastorno cognitivo, demencia, infarto), trastornos psicológicos o psiquiátricos (anorexia o bulimia, depresión, drogadicción, esquizofrenia), problemas socioeconómicos o dietas escasas en nutrientes y proteínas.

Hasta ahora en las definiciones fenotípicas sólo se observaba la pérdida de peso significativa, pero, en los últimos años, diversos estudios han correlacionado fuertemente la presencia de la obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), con la limitación en la movilidad y la fragilidad, sobre todo en combinación con la sarcopenia (obesidad sarcopénica) (Morley y cols, 2000).

Es importante tener en cuenta la existencia de situaciones de fragilidad sin datos de enfermedad (enfermedad subclínica), por lo que hay autores que recomiendan evaluar a todas las personas de la comunidad a partir de la edad de 70 años o con pérdida de peso superior al 5%, generalmente desde atención primaria. Identificar a estas personas en riesgo de vulnerabilidad (prefragilidad) nos permitiría adelantarnos a estas enfermedades subyacentes, prevenir el estado frágil y evitar futura discapacidad (Morley y cols, 2013).

La posible existencia de enfermedades subclínicas, nos obligaría a buscar, siempre que se evalúe la fragilidad, parámetros que nos descubran patologías que puedan estar en su fase inicial y que además puedan empeorar ese estado prefrágil o frágil. Así, el cribado de la fragilidad, podría usarse como posible marcador predictivo de enfermedad (Asano y cols, 2009; Abizanda y cols, 2010).

Existen múltiples patologías médicas o psicológicas que pueden tener signos y síntomas de fragilidad, como la pérdida de peso o la fatiga, entre otros. A la hora de establecer un diagnóstico diferencial, habría que pensar en patología oncológica, estados anímicos depresivos, enfermedades reumatológicas como vasculitis o enfermedades reumáticas. Otras enfermedades a considerar serían de índole endocrinológica y hormonal, como la diabetes o las alteraciones tiroideas (tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo), enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad arterial coronaria o la enfermedad vascular periférica. La insuficiencia renal o la patología hematológica que curse con anemia, también provocarían estos síntomas (Waltson y cols, 2002; Finn y cols, 2015; Maggio y cols, 2016).

Pensar también en déficits nutricionales, patología infecciosa o incluso en enfermedades neurológicas tipo Parkinson, demencia vascular o infartos cerebrales.

Muchas de estas enfermedades podrían diagnosticarse y tratarse, con lo que se aliviarían los síntomas de fragilidad e, incluso, pudiendo revertirse ese estado de fragilidad.

Para el diagnóstico es imprescindible una anamnesis y exploración física. En ocasiones y según la sospecha, puede ser necesario la realización de pruebas de imagen o de laboratorio. En ésta última, además de extraer un hemograma completo, puede ser útil la realización de pruebas hepáticas, búsqueda de hipovitaminosis en especial de vitaminas B12 o D o estudio de hormonas tiroideas.

#### 1.1.4. LA FRAGILIDAD EN EL ÁMBITO AMBULATORIO Y HOSPITALARIO

Desde el punto de vista sanitario, los trabajadores nos enfrentamos a un cambio profundo en la manera de abordar la enfermedad, en el manejo del tratamiento y en el cuidado de las personas enfermas.

Ante este volumen creciente de población mayor, el principal objetivo entre los profesionales sería la identificación de aquellas personas frágiles o en riesgo de fragilidad en la comunidad, con el fin de prevenir y retrasar, en parte, dicho declive.

Se ha visto que la fragilidad aumenta el riesgo de efectos adversos en la población mayor, en general, tanto en procesos agudos como en procesos crónicos: caídas y fracturas, mayor pérdida funcional y riesgo de institucionalización. Por todo ello, y como ya recomiendan varios expertos, una estrategia de prevención eficaz podría ser la realización de pruebas de fragilidad a personas mayores de 70 años desde Atención Primaria (*Morley y cols, 2013; Abizanda y cols, 2010; Romero-Ortuno y cols, 2010; Islam y cols, 2014; Clegg y cols, 2016*).

En el ámbito hospitalario, la fragilidad se ha relacionado, además, con un mayor tiempo de estancia hospitalaria, readmisiones al alta, mayor tasa de complicaciones y síndromes asociados con envejecimiento, riesgo de caídas, discapacidad y aumento de la morbilidad y de la mortalidad (*Turner y cols, 2014; Chong y cols, 2017; Rothenberg y cols, 2019*).

En los casos en los que la enfermedad está presente, la fragilidad no se manifiesta únicamente en individuos de edad avanzada, sino también: en estados de desnutrición, de inmunosupresión, en patologías inflamatorias o autoinmunes añadiendo, además, los factores estresantes agudos derivados de las herramientas diagnósticas y terapéuticas cuando los pacientes son sometidos a pruebas invasivas y tratamientos agresivos, como: quimioterápicos o cirugías. Existen diversos estudios que tienen en cuenta la fragilidad y su asociación con complicaciones o respuesta a tratamientos, en su mayoría desarrollados por departamentos clínicos (Geriatría y Oncología, especialmente). En ellos, se ha demostrado que la fragilidad influye en el manejo, pronóstico y funcionalidad de los pacientes. Parece, pues, un factor determinante en la aparición de efectos adversos en los pacientes hospitalizados (*Vermeiren y cols, 2017; Chong y cols, 2017; Richards y cols, 2018; Silva-Obregón y cols, 2020*).

De hecho, es frecuente que veamos cómo la situación basal y funcional en el paciente hospitalizado se deteriora progresivamente según se prolonga su ingreso, sin conseguirse, en una parte importante de los casos, volver a su estado previo al alta hospitalaria, precisando

ayuda ante la aparición de cierto grado de dependencia o, empeorándola si ya tenía previamente.

Así mismo, el ingreso prolongado también puede desencadenar la descompensación de comorbilidades previas o aparición de patologías agudas que empeoren el estado basal del paciente y puedan convertirle en paciente frágil. Se ha evidenciado que la pérdida de capacidad funcional tras un ingreso hospitalario puede alcanzar hasta un 90% de las personas mayores. En un porcentaje de hasta un 10% no presenta recuperación posterior tras el alta (*Abizanda y cols, 2010 y 2013; Theou y cols, 2013*).

La fragilidad es un concepto que se tiene que ir integrando en la praxis diaria de los servicios sanitarios en los que se atienden a pacientes de estas características: Geriátrica, Medicina de Atención Primaria, Medicina Interna o servicios Oncológicos, puesto que identificar a las personas vulnerables dentro de los pacientes hospitalizados podría permitir actuar y desarrollar estrategias específicas e individualizadas para detener o retrasar ese avance e, incluso, mejorar y revertir esa situación de vulnerabilidad y mejorar el curso de la enfermedad.

## 1.2. INTRODUCCIÓN A LOS TUMORES CEREBRALES

### 1.2.1. DEFINICIÓN E INCIDENCIA DE LOS TUMORES CEREBRALES

Los tumores cerebrales son neoplasias del sistema nervioso central (SNC) que se desarrollan por el acúmulo descontrolado de células del tejido nervioso (tumores primarios) o bien de células de otras localizaciones que llegan al sistema nervioso por diseminación, llamados tumores secundarios o metastásicos.

La incidencia de los tumores del sistema nervioso central varía según el tipo histológico celular y su distribución etaria. En la población adulta la incidencia del tumor cerebral en EEUU es de 23-29, 9 por 100.000 habitantes por año y, de ellos, un tercio son tumores malignos (7,08) y el resto benignos (16,33) (*CBTRUS Statistical Report; Ostrom y cols., 2019*). En España, según datos de los registros poblacionales de cáncer, los tumores primarios del SNC representan un 2% del total del cáncer en el adulto y hasta casi un 15% en los niños menores de 15 años (*SEOM*). A partir de los 45 años aumenta la incidencia de los tumores cerebrales, según aumenta la edad, siendo el pico máximo de incidencia a los 50 años.

Por grupos histológicos, y en adultos, los tumores más frecuentes son las metástasis (2,8-10 x 100.000 habitantes por año, (*CBTRUS*) y hasta 14 x 100.000 habitantes por año en otras series (*Schroeder y cols, 2020*), seguidas de los meningiomas (7.79-8.05 por 100.000 habitantes por año) y los gliomas de alto grado como el glioblastoma (2.42 –3.26 por 100.000 habitantes por año).

Los cánceres que con mayor frecuencia metastatizan en el cerebro son los de origen pulmonar (39-56%), seguidos de los tumores de mama (13-30%), el melanoma maligno (8-11%), los tumores renales (2-6%) y los tumores gastrointestinales (6%) (*Schroeder y cols, 2020; Gavrilovic y cols, 2005; Fox y cols. 2011; ABTA; Barnholtz-Sloan y cols, 2004*).

En la población pediátrica, las enfermedades que se diseminan con mayor frecuencia al SNC son la leucemia y el linfoma. Los tumores primarios cerebrales, en cambio, rara vez se diseminan fuera del sistema nervioso ocasionando metástasis (*Dang y cols, 2017; Fox y cols. 2011; ABTA; Barnholtz-Sloan y cols, 2004*).

Excluyendo las metástasis, los gliomas representan el 30% de todos los tumores cerebrales primarios. En el caso de los gliomas de bajo grado, serían los tumores más frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes de 20-30 años, superando a las metástasis.

El siguiente grupo tumoral primario en frecuencia son los meningiomas (del 35 al 40%), seguidos de los tumores hipofisarios que representan del 15 al 20%. Otros tumores primarios serían el linfoma primario del sistema nervioso central (2 al 3%) y el craneofaringioma (1%), mucho menos prevalentes.

Teniendo en cuenta la malignidad, el tumor primario maligno más frecuente en la población adulta es el glioblastoma (14,6% de todos los tumores primarios) porque aumenta en proporción a la edad, siendo muy prevalente en personas mayores de 75 años. La supervivencia de este tumor está entre un año y cinco años (39.3% y 5.5% respectivamente). El tumor benigno más frecuente es el meningioma.

Según la incidencia por sexo, las mujeres tienen con mayor frecuencia tumores cerebrales primarios en comparación con los hombres (25,84 frente a 20,82). Puede ser debido, probablemente, a que los meningiomas son más frecuentes en las mujeres y los tumores malignos, como el glioblastoma y las metástasis cerebrales, discretamente superiores en hombres.

Por raza también se observan diferencias: Los blancos tienen tumores cerebrales con mayor frecuencia que los negros (23,50 frente a 23,34), los no hispanicos frente a los hispanicos (23,84 frente a 21,28). (*Ostrom y cols. 2019; Contreras y cols. 2017; SEOM, 2020; Wrensch y cols 2002*).

### **1.2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES (OMS 2016)**

La clasificación de los tumores cerebrales, recogida y elaborada por la Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization, WHO*), se ha definido en base a las características histológicas e inmunohistoquímicas de la célula tumoral de origen, observada al microscopio con una serie de tinciones celulares clásicas, como la hematoxilina eosina (*Louis y cols, 2016*).

Los tumores pueden tener su origen en las distintas estructuras del cerebro y sus cubiertas y provenir de distintos tipos celulares como: células neuroepiteliales que incluyen neuronas y la glia, células meníngeas, células de los vasos sanguíneos, células de las vainas nerviosas, de las células de las líneas germinales, dando lugar a distintos grupos tumorales que se agrupan en función de su origen, su histología y sus similitudes moleculares.

Atendiendo a las características histológicas, se identifican cuatro grados tumorales que continúan utilizándose para valorar el tratamiento y pronóstico tumoral:

**Grado I:** son tumores con baja capacidad de proliferación y en los que, generalmente, la extirpación quirúrgica es curativa.

**Grado II:** son tumores de naturaleza infiltrativa. Puede haber recurrencias tumorales tras ser extirpados quirúrgicamente en su totalidad, a pesar de que también presentan tasas bajas de proliferación celular.

**Grado III:** tumores con evidencia de malignidad, con signos de atipia nuclear y cierta actividad mitótica. En estos grados y en la mayoría de los tumores, suele complementarse la cirugía con tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.

**Grado IV:** con características de malignidad, elevado índice mitótico, necrosis, presentan un gran potencial infiltrativo y suelen crecer de forma agresiva, rápida y con mala evolución de la enfermedad. Pueden diseminarse de forma local o por el neuroeje.

*(Louis y cols, Who, 2016).*

Este grado histológico aún se utiliza para predecir la evolución pronóstica y la respuesta al tratamiento, junto con otros factores de buen pronóstico como: la edad del paciente (joven) y el estado basal. Son también factores de buen pronóstico: la localización tumoral cortical, la sintomatología de larga evolución y sin focalidad neurológica, un tamaño tumoral pequeño y la extensión de la resección quirúrgica.

Atendiendo al grado, la supervivencia aproximada de los tumores Grado II sería mayor de 5 años, la de los tumores grado III entre 2 y 3 años y, la del grado IV, depende mucho de la presencia de factores de mal pronóstico y de la respuesta al tratamiento. En el glioblastoma, que es el tumor cerebral más maligno (IV), la supervivencia está entre un año y cinco años (39.3% y 5.5% respectivamente). En cambio, en los tumores benignos, la supervivencia a los 5 años es mayor del 91,5% *(Ostrom y cols, 2019).*

Durante los últimos años, se han realizado cuatro revisiones de los tumores del sistema nervioso central recogidas en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO) en las que se han ido incorporando nuevos conceptos.

En la cuarta publicación, en 2016, la clasificación se reorganiza de forma novedosa, al sumarse a los subtipos histológicos y los grados, el estudio de la genética molecular.

Esto ha dado lugar a la aparición de nuevas entidades tumorales (glioma difuso de la línea media H3 K27M-mutante), a la reorganización de otras (ependimomas, meduloblastomas) e, incluso, a la desaparición de algunos tumores (gliomatosis cerebri, astrocitoma protoplásmico o fibrilar).

En la nueva clasificación de la OMS del 2016 de los tumores del sistema nervioso central (*Louis y cols, 2016*), se recogen los siguientes tumores y sus grados según factores histológicos y moleculares: astrocitomas difusos y tumores oligodendrogiales, otros tumores astrocíticos, tumores ependimarios, otros gliomas, tumores del plexo coroideo, tumores neurogliales y neuronales, tumores de la región pineal, tumores embrionarios, tumores de los nervios paraespinales y craneales, meningiomas, tumores mesenquimales no meningoteliales, tumores melanocíticos, linfomas, tumores histiocíticos, tumores de las células germinales, síndromes tumorales familiares, tumores de la región selar y tumores metastásicos.

Los marcadores moleculares se han integrado al diagnóstico tumoral, junto con los parámetros histológicos, aumentando la capacidad diagnóstica y permitiendo ampliar el conocimiento del origen y desarrollo de tumor, especialmente en los gliomas (gliomagénesis). El tener una definición molecular puede permitir desarrollar terapias específicas contra determinada mutación genética. Esto permite afinar los tratamientos, valorar la probable respuesta terapéutica y, además, mejorar la capacidad pronóstica de la evolución de la enfermedad de manera más certera (*Iuchi, Sugiyama y cols, 2018*).

Así, en general, una alteración genética concreta con una buena respuesta terapéutica tiene mucha mayor capacidad predictiva que el grado en sí mismo (*Monga y cols, 2017*). Por ejemplo, para algunos tumores de grado IV, el poseer una genética molecular favorable y buena respuesta al tratamiento permite prolongar supervivencias hasta más de 5 años, en comparación con otros tumores del mismo grado (meduloblastomas: hasta un 60% están vivos a los 5 años).

### 1.2.3. CARCINOGENESIS Y FACTORES DE RIESGO

#### Carcinogénesis

La carcinogénesis es el proceso de transformación de una célula normal en una célula maligna, debido a la interacción compleja de diversos factores tanto internos (genéticos) como externos (ambientales).

Múltiples estudios muestran que los factores genéticos tienen un papel fundamental en el desarrollo de los tumores cerebrales. Existe una susceptibilidad genética ante factores que provocan una serie de alteraciones moleculares y acúmulo de errores en la célula que conllevan una pérdida de la capacidad de reparación del ADN, incapacidad para la detoxificación de genes alterados y un aumento de la sensibilidad a las mutaciones, entre otros cambios. Todos estos fallos alterarían la pérdida de capacidad de regulación de la división celular. La célula, entonces, a pesar de haber llegado al límite máximo de acúmulo de fallos, es incapaz de entrar en su fase apoptótica y morir, escapando a los mecanismos normales de regulación.

En el ciclo vital de una célula normal sana, la regulación de su crecimiento y diferenciación a distintos tipos de tejido es controlada por protooncogenes. Estos pueden ver alterada su expresión dando lugar a oncogenes que, a su vez, expresan la producción de una cadena de proteínas alterada que puede transformar a la célula en patológica (*Wrensch y cols, 2002*).

Otro mecanismo de malignización celular se produciría mediante la inactivación de la expresión de los genes supresores tumorales, es decir, se perdería la capacidad de activar mecanismos celulares de protección a genes alterados los cuales serían capaces de producir en la célula transformaciones malignas (pérdida del gen p53 en los gliomas de bajo grado) (*Hanahan, Weinberg y cols, 2011*).

La sobreexpresión de factores de crecimiento endotelial que favorecerían la implantación, nutrición y dispersión de las células tumorales (amplificación del gen EGFR en los glioblastomas) es otro elemento que juega un papel esencial en la carcinogénesis (*Ostrom, 2018; Wang y cols, 2004*).

El ADN está continuamente expuesto a insultos o agresiones tanto externas (radiaciones, tóxicos, etc.) como interna (sustancias tóxicas derivadas del metabolismo celular normal). Existen diversos mecanismos para la identificación reparación y reversibilidad de los daños hacia la cadena de ADN mediante genes reparadores de los nucleótidos que componen dicha cadena.

Diversas investigaciones han identificado polimorfismos genómicos en la reparación de la cadena de ADN celular, que se asocian con una mayor susceptibilidad a la aparición de tumores, como es el caso de la metilación del promotor del gen MGMT en los gliomas (*Wang y cols, 2004; Yanhong, 2009; Liu y cols, 2017*). La proteína O-6-methylguanina-DNA methyltransferasa (MGMT) está codificada por el gen MGMT del cromosoma 10q26 y es una de las más conocidas implicadas en la reparación del ADN. Se encarga de realizar una maniobra de metilación (transferencia de metilo) en la cadena con el fin de eliminar agentes alquilantes que son dañinos para el DNA.

Se ha constatado que el estado de metilación del gen promotor de esta proteína se asocia con diversos tipos de cáncer: carcinoma oral, gástrico y con el glioblastoma cerebral (en especial el polimorfismo rs12917). En éste último tumor, el estado de metilación del gen promotor nos permite predecir la respuesta al tratamiento del tumor mediante quimioterapia y, por tanto, su pronóstico (*Zhiguo, 2018*). En dos tesis doctorales realizadas en el Hospital Donostia/UPV no se ha confirmado dicha conclusión.

Algunos de los polimorfismos asociados a un incremento en la predisposición de gliomas son: el rs3212986, el rs13181 y el rs25487 de los genes reparadores del DNA ERCC1, ERCC2 y XRCC1. Otros polimorfismos son el rs12917 del gen MGMT, el rs1136410 del gen PARP1, el rs1805377 del gen XRCC4 y el rs1800067 del ERCC4 (*Fahmideh y cols, 2014; Liu y cols, 2017*).

En el caso de las metástasis cerebrales, la célula presenta diversas mutaciones y sufre cambios epigenéticos hasta transformarse en tumoral, pero debe pasar además por otras fases para conseguir implantarse en el cerebro y franquear la barrera hematoencefálica.

Tras su transformación a célula cancerosa, acompañada de los procesos de proliferación descontrolada y angiogénesis (producción de sus propios vasos sanguíneos para su alimentación), la célula tumoral debe invadir el estroma del tejido tisular normal y penetrar en los vasos sanguíneos o los vasos linfáticos, accediendo al torrente circulatorio o linfático, distribuyéndose por el organismo e implantándose a través de la red capilar, en distintos tejidos (diseminación o siembra hematogena).

Así, a través del sistema arterial, la célula tumoral accedería a la aurícula izquierda del corazón y, a través de la arteria aorta, se distribuiría por la red de vasos arteriales hasta llegar a los capilares cerebrales pudiendo implantarse en el tejido cerebral (metástasis cerebral). (*Gavrilovic y cols, 2005*).

## **Factores de riesgo de desarrollar un tumor cerebral**

Los factores ambientales y genéticos pueden influir en el desarrollo de diversos tipos de cáncer. Con respecto a la aparición de los tumores cerebrales, los factores de riesgo con una asociación causal demostrada son: los **factores genéticos** en determinadas enfermedades familiares asociadas a tumores cerebrales conocidas como **síndromes genéticos familiares raros** (<5%, ya que generalmente los tumores cerebrales son esporádicos) y la **exposición a radiaciones ionizantes**.

### **Síndromes genéticos familiares**

Las enfermedades con transmisión genética familiar que predisponen a la aparición de tumores cerebrales son infrecuentes y se conocen como síndromes genéticos familiares.

A continuación, se describen algunos de ellos (*Contreras y cols, 2017; Who Louis y cols, 2016*).

- **Síndromes tumorales familiares**

- **Neurofibromatosis tipo I.**

Incidencia de 1/3.000 nacimientos. Es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante y se produce por una mutación en el gen NF1 en el cromosoma 17q11.2.

Asocia neurofibromas con gliomas (del nervio óptico, astrocitoma difuso o anaplásico o glioblastoma), tumores sarcomatosos, tumores neuroendocrinos, tumores hematopoyéticos (leucemia), lesiones óseas no tumorales (escoliosis, macrocefalia, pseudoartrosis), lesiones oculares (nódulos de Lisch), alteraciones en el SNC (epilepsia, hidrocefalia, trastornos del desarrollo y del aprendizaje), lesiones vasculares (displasia/hiperplasia fibrovascular), lesiones cutáneas (manchas de café con leche).

- **Neurofibromatosis tipo II.**

Incidencia 1- 25.000/40.000 nacimientos. 50% de los casos son esporádicos, sin historia familiar previa. Enfermedad autosómica dominante que se produce por una mutación en el gen NF2 en el cromosoma 22q12.

Asocia neurofibromas con Schwannomas vestibulares bilaterales generalmente, así como schwannomas en otras localizaciones, meningiomas, gliomas y otras lesiones no tumorales como hamartomas, alteraciones oculares (cataratas, hamartomas retinianos) y neuropatías.

- **Schwannomatosis.**

Incidencia de 1/40.000-80.000 hab. Generalmente es esporádica, pero puede haber formas familiares de transmisión autosómica dominante (10-15%). Se produce por inactivación del gen NF2 por mutaciones en el cromosoma 22q (línea germinal SMARCB1 y LZTR1).

Se caracteriza por la presencia de múltiples schwannomas (espinales, cutáneos y craneales) y múltiples meningiomas (craneales y espinales).

- **Enfermedad de Von Hippel-Lindau.**

Incidencia anual de 1 caso /36.000-45.500 hab. Transmisión autosómica dominante por mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral VHL en el cromosoma 3p25-26.

Se caracteriza por la aparición de tumores del SNC y de la retina (hemangioblastomas), tumores renales (de células claras renal), de la glándula suprarrenal (feocromocitoma), tumores pancreáticos (neuroendocrinos), tumores del saco endolinfático y del epidídimo (cistoadenoma papilar).

- **Esclerosis tuberosa.**

Incidencia de 1/25.000-40.000 nacimientos. Autosómica dominante causada por mutación del gen TSC1 en cromosoma 9q o por el gen TSC2 en el cromosoma 16p.

Se caracteriza por la presencia de neoplasias benignas neurales y extraneurales: hamartomas y astrocitomas subependimarios de células gigantes en SNC y, en tejido extraneural, angiofibromas cutáneos, fibromas subungueales, rabiomiomas cardíacos, pólipos intestinales, linfangioleiomiomatosis pulmonar y angiomiolipomas renales.

- **Síndrome de Li- Fraumeni.**

La incidencia de esta enfermedad es de 1/ 5.000-20.000 nacimientos (17% de los cánceres familiares). Es autosómica dominante y se produce por una mutación en la línea germinal del gen supresor tumoral TP53 del cromosoma 17p13.

Típicamente presentan carcinomas de mama, sarcomas de partes blandas, carcinomas de la glándula suprarrenal y osteosarcomas óseos. En el SNC son frecuentes los astrocitomas, glioblastomas, meduloblastomas y los tumores del plexo coroideo.

- **Síndrome de Cowden.**

Incidencia de 1/200.000. Enfermedad autosómica dominante por mutaciones en el gen PTEN.

Se caracteriza por la aparición de lesiones mucocutáneas y hamartomas múltiples, así como la predisposición a desarrollar tumores mamarios, tiroideos, endometriales, renales y colónicos.

- **Síndrome de Turcot.**

Es un síndrome caracterizado por la presencia de poliposis y tumores cerebrales y está formado por dos entidades distintas: el síndrome 1 (BTP1) síndrome del déficit de la reparación cancerosa y el síndrome 2 (BTP2) o poliposis adenomatosa familiar. La primera tiene una incidencia de 1/200 hab. Es autosómica dominante y se origina por mutación de dos de los alelos de uno de los 4 genes reparadores (MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6). Se caracteriza por manchas café con leche, consanguinidad y predisposición a la aparición de tumores hematológicos, cerebrales y gastrointestinales. Los tumores cerebrales son frecuentemente gliomas malignos. Otros descritos son oligodendrogliomas, astrocitomas pleomórficos y gliomas de bajo grado.

En el síndrome BTP2, se produce por mutaciones en el gen supresor tumoral APC. Es autosómica dominante y se caracteriza por la predisposición a la aparición de meduloblastomas cerebrales y al desarrollo de tumores colorrectales (responsable del 1% de ellos), osteomas, fibromatosis, cáncer de tiroides y hepatoblastomas.

- **Síndrome de carcinoma de células basales Nevoides o síndrome de Gorlin.**

Enfermedad autosómica dominante por mutación en los genes: PTCH1 en cromosoma 9q22 (la mutación más frecuente), PTCH2 en cromosoma 1p34 y el gen SUFU en cromosoma 10q24. La incidencia es de 1 caso/ 57.000 hab.

Se caracteriza por la aparición de meduloblastomas y diversas lesiones tumorales benignas y malignas: carcinomas basocelulares de la piel, quistes odontogénicos, disqueratosis palmares y plantares, calcificaciones intracraneales y macrocefalia, entre otras alteraciones.

- **Síndrome de predisposición tumoral rabdoide**, caracterizado por la predisposición a desarrollar este tipo tumoral, generalmente en la infancia. Se produce por pérdida de uno de los alelos del gen SMARCB1 o del gen SMARCA4.

### **Exposición a radiación ionizante**

La **exposición a radiación ionizante** (tras terapias) y la **supresión del sistema inmune** (en el caso de linfomas cerebrales) son los otros dos factores causales sobre los que hay evidencia.

Existe una relación directa causal demostrada entre radiación ionizante y los tumores cerebrales. Diversos estudios evidencian que, pacientes en la infancia expuestos a radiación ionizante en tratamientos radioterápicos, desarrollaron tumores cerebrales en los años posteriores (10-15 años). Los tumores radioinducidos más frecuentes son los meningiomas, gliomas y schwannomas (*Neglia y cols, 2006; Braganza y cols, 2012*).

Existen algunos estudios, sin fuerte evidencia, que relacionan los gliomas con historia de alergias o enfermedades atópicas que podrían sugerir la influencia de factores inmunológicos en su aparición y progresión. Sugieren que las alergias y condiciones autoinmunes podrían estar inversamente relacionadas con el riesgo de aparición de gliomas y meningiomas, es decir, que pacientes con asma, enfermedades atópicas o rinitis alérgicas presentan menos riesgo de aparición de gliomas. (*Schlehofer y cols, 1999; Wiemels y cols, 2002; Schoemaker y cols, 2006; Zhang y cols, 2017; Scheurer y cols, 2011*).

Otros factores de riesgo que también se han sugerido como posible asociación causal con tumores cerebrales serían: la exposición a factores ambientales y endógenos como virus, otros tipos de radiación, agentes carcinógenos químicos o dietéticos (*Wrensch y cols, 2002*).

## **1.2.4. ANATOMÍA CEREBRAL. SÍNTOMAS Y SIGNOS DEL TUMOR CEREBRAL**

### **ANATOMÍA CEREBRAL**

El sistema nervioso central (SNC) es un tejido blando y delicado, muy rico en vasos sanguíneos y formado por células nerviosas llamadas neuronas y por células gliales que se encargan de dar soporte a éstas.

Anatómicamente, está conformado por dos hemisferios cerebrales, el tronco del encéfalo, el cerebelo y la médula espinal. Se encuentra rodeado por unas envolturas de membranas fibrosas denominadas meninges y bañado por el líquido cefalorraquídeo que lo protege, lubrica y nutre. Todo ello se encuentra a su vez protegido por unas estructuras óseas: la columna vertebral y el cráneo (*Rothon y cols, 2007*).

En el SNC se producen, desarrollan e integran los principales circuitos necesarios para la vida en el ser humano y su interacción con el medio: las capacidades cognitivas, mentales, la producción del lenguaje, las emociones, el desarrollo de la ejecución de planes, acciones motoras y es indispensable para la dirección, coordinación y correcto funcionamiento del sistema musculoesquelético y de los órganos vitales.

El tejido nervioso neuronal se encarga de recibir estímulos tanto del medio interno como del medio externo, procesar esa información y convertirla en pulsos eléctricos de información que, mediante señales eléctricas y unas moléculas proteicas conocidas como neurotransmisores, se distribuyen por el resto de células del organismo para desencadenar una respuesta adecuada. Además, es responsable del control de funciones vitales, como el funcionamiento del corazón, la respiración, procesos digestivos, el control del flujo sanguíneo, control del sistema endocrino y la consciencia, entre otras (*Youmans y cols, 2017*).

### **SÍNTOMAS Y SIGNOS DEL TUMOR CEREBRAL**

Los síntomas que aparecen en un tumor cerebral dependen de la región cerebral donde se origine éste y son ocasionados por la capacidad infiltrativa y destructiva de las células tumorales en el tejido cerebral (especialmente en tumores agresivos y malignos) o bien, por el efecto compresivo del tumor al crecer.

El crecimiento tumoral empuja el parénquima cerebral adyacente dando síntomas por compresión local o bien por aumento de la presión intracraneal; es decir, elevación de la presión cerebral dentro del cráneo debido a un compromiso de espacio en su interior, por ser éste una cavidad estanca. La aparición aguda o progresiva de los síntomas vendrá condicionada por la agresividad y la velocidad de crecimiento del tumor y por la capacidad de respuesta adaptativa del tejido circundante, ante ese conflicto progresivo de espacio.

El síntoma general más frecuente en los tumores cerebrales es la cefalea. En el 20% de los pacientes la cefalea es la forma de presentación de la enfermedad y hasta el 40-50% de los pacientes desarrollará este síntoma durante el curso de la enfermedad (*Khan y cols, 2020; Valentinis y cols, 2010*).

La cefalea rara vez se presenta aislada. Generalmente, se encuentra acompañada de náuseas y vómitos (40%) (*Forsyth y cols, 1993; Zumel-Marne y cols 2020*).

Por sí sola, tiene escaso poder predictivo a la hora de diagnosticar un tumor cerebral, ya que presenta características muy inespecíficas. En cambio, la cefalea sumada a la presencia de crisis

convulsivas, la pérdida de fuerza y la confusión, sí que tienen un gran poder predictivo diagnóstico (*Ozawa y cols, 2019*).

Las crisis convulsivas pueden aparecer al inicio de la enfermedad tumoral o durante la evolución de ésta, influyendo en su aparición el tipo y grado tumoral y la ubicación del tumor. Son frecuentes en meningiomas y gliomas de alto y bajo grado (40-60%) (*Vecht y cols, 2014*), y algo menos comunes en los tumores metastásicos (10-20%) (*Khan y cols, 2020*).

La alteración en la función cognitiva, como alteraciones del comportamiento (cambios de humor, apatía), de la consciencia (confusión) y de la memoria son relativamente frecuentes (30-45% de los pacientes) (*Khan y cols, 2020*). A veces son cambios tan sutiles, en especial la apatía, que en ocasiones pueden confundirse con depresión u otros trastornos psiquiátricos y se demora su diagnóstico.

Otros síntomas probables del tumor cerebral inespecíficos de escasa sensibilidad diagnóstica son: alteraciones del sueño, vértigo, hiporexia, alteración en la concentración, mareo, fatiga. Existen síntomas, además, que pueden ser consecuencia de complicaciones derivadas del propio tumor: hemorragia, isquemia aguda o trombosis de vasos sanguíneos por invasión o compresión tumoral o por el estado de hipercoagulabilidad presente en los pacientes con cáncer. El tromboembolismo venoso es observado en el 5-10% de los tumores cerebrales malignos (*Key y cols, 2020; Mantia, 2017; Nicola, 2020*).

El cerebro está formado por lóbulos: frontal, parietal, temporal, occipital y ganglios basales. Existen áreas funcionales que se representan anatómicamente en los distintos lóbulos cerebrales, pero esto no es tan exacto, ya que existen funciones representadas en distintas áreas cerebrales, interconexiones entre regiones y cada actividad compleja requiere la activación coordinada de varias áreas para conseguir llevarse a cabo con éxito.

Así, la aparición de focalidad neurológica dependerá de la localización tumoral, la agresividad y capacidad infiltrativa del tumor y si afecta a varias áreas funcionales cerebrales. Se encuentra presente en el 20-40% de los pacientes y la hemiparesia o pérdida de fuerza en un hemicuerpo es la focalidad más frecuente (*Khan y cols, 2020*).

A continuación, se describen brevemente los principales síntomas según las principales áreas funcionales cerebrales afectadas:

## **Lóbulo frontal**

El lóbulo frontal controla principalmente las emociones, el razonamiento, el comportamiento, el habla y el control de los movimientos.

Si existe afectación del **lóbulo frontal** se pueden observar alteraciones conductuales y de personalidad, con respuesta emocional inadecuada (labilidad emocional, apatía, desinhibición), trastorno en la capacidad ejecutiva de movimiento secuenciales complejos con falta de espontaneidad e incapacidad para resolver problemas, pérdida de la capacidad de concentración y atención, apraxia de la marcha. La afectación del lóbulo paracentral ocasionaría pérdida del control vesical con incontinencia, acinesia.

En el giro precentral inferior del lóbulo frontal dominante (en hemisferio izquierdo en el 95% de las personas diestras y en el 30-70% de las personas zurdas) se encuentra el área de Broca. En este lugar, reside la capacidad motora o de expresión del lenguaje por lo que su lesión produciría afasia motora en distintos grados.

La afectación del área frontal precentral motora produciría paresia o pérdida de fuerza contralateral por afectación de la vía piramidal (cara, brazo, pierna, tronco).

La afectación del área motora suplementaria produciría alteración en la planificación, programación e iniciación del control del movimiento por su conexión a los ganglios basales y sistema límbico (*Fang y cols, 2016; Reber y cols, 2019; Tekin y cols, 2002; DasGupta y cols, 2007*).

## **Lóbulo temporal**

En el lóbulo temporal reside fundamentalmente el control de la memoria, el sentido del oído y algunas funciones del lenguaje.

La afectación del **lóbulo temporal** se asocia con trastornos mnémicos, problemas en el reconocimiento de rostros (prosopagnosia), alteraciones del lenguaje (asociativo en lado dominante), con incapacidad para la comprensión del lenguaje hablado (afasia de wernike) o la categorización e identificación de objetos y trastorno de la capacidad auditiva (córtez auditivo) y la percepción visual, al pasar por este lóbulo parte de las radiaciones ópticas. El sistema límbico, que se encuentra en su parte medial y está formado por diversas estructuras interconectadas como el hipotálamo, fórnix, giro cingular, hipocampo, parahipocampo y amígdala, es la base del comportamiento emocional y afectivo. Su lesión puede ocasionar crisis

epilépticas con alucinaciones olfatorias, trastornos de memoria, agresividad o comportamiento antisocial (*Bauman y cols, 2019; Steensberg y cols, 2018; Roxo y cols, 2011*).

### **Lóbulo parietal**

El lóbulo parietal controla la sensibilidad táctil, el dolor, temperatura y algunas funciones del lenguaje.

El daño del **lóbulo parietal** podría ocasionar trastornos de la capacidad sensitiva y la percepción táctil con incapacidad para manejar objetos, así como la pérdida de la capacidad para la integración de información recogida desde diversos sentidos (región somatosensorial primaria) afectándose la postura, el tacto y el movimiento pasivo.

Alteraciones del lenguaje por afectación del área de Wernicke en el giro supramarginal y angular (área de asociación) con incapacidad para la comprensión del lenguaje (afasia de Wernicke). También aparecerían dificultades para nombrar objetos (anomia), para identificar palabras a la hora de desarrollar el lenguaje escrito (agrafia), incapacidad para la lectura (alexia) o para el dibujo de formas y objetos y para la realización de operaciones matemáticas (acalculia).

Puede verse afectada la capacidad para reconocer partes del cuerpo (negligencia) con incapacidad de realizar habilidades personales del autocuidado, reconocer objetos de forma normal (agnosia), negación de los déficits (anosognosia), incapacidad para realizar tareas manuales aprendidas que requieran coordinación por pérdida de conciencia a la hora de realizarlos (apraxia); es decir, pérdida consciente de la ejecución motora.

Afectación de la vía visual por pasar fibras de las radiaciones ópticas (en el campo visual inferior) en la profundidad del lóbulo parietal.

El síndrome de Gerstmann es un síndrome por daño en el lóbulo parietal que consiste en la suma de déficits de agnosia digital (incapacidad para reconocer los dedos de las manos), acalculia y agrafia (*Coslett y cols, 2018; Dieterich y cols, 2018; Caminiti y cols, 2010; García-Larrea y cols, 2018*).

### **Lóbulo occipital**

En el **lóbulo occipital** se ubica la corteza visual por lo que afectación de éste provocaría, sobre todo, defectos del campo visual con incapacidad para reconocer objetos o palabras,

dificultad para visualizarlos de forma definida y correcta, alucinaciones visuales e imposibilidad para reconocer objetos en movimiento.

El Síndrome de Balint es un cuadro complejo por lesión del lóbulo occipital caracterizado por ataxia óptica, apraxia oculomotora y alteración de la atención visual.

### **Tronco del encefalo**

Los tumores que presentan afectación del **tronco del encéfalo, cerebelo o base craneal** pueden producir alteraciones muy graves por afectación en el nivel de alerta (sistema reticular con alteraciones en el nivel de consciencia), en el equilibrio y coordinación por afectación del sistema vestibular y cerebeloso, trastornos deglutorios, de sensorio visual o auditivo (por afectación de los pares craneales), problemas en la regulación del ritmo cardiaco y respiratorio, de la temperatura corporal, trastornos digestivos, trastornos hormonales por afectación del sistema endocrinológico (eje hipotálamo-hipofisario), entre otros (*Sekhar y cols, 2006*).

### **1.2.5. DIAGNÓSTICO MEDIANTE NEUROIMAGEN**

El diagnóstico de tumor cerebral requiere una detallada historia clínica del paciente, una exploración neurológica exhaustiva y un estudio de neuroimagen.

En la historia clínica recogida es importante incluir el tiempo de evolución y los antecedentes personales, a pesar de que la incidencia de tumores hereditarios es escasa. La anamnesis debe contener también preguntas referentes a los hábitos tóxicos (alcohol, tabaco) o enfermedades de base del paciente que puedan indicar un origen secundario a neoplasias que puedan dar implantes cerebrales (cáncer de mama, pulmón, próstata, melanoma).

La presencia de cefalea sin otros síntomas acompañantes, tiene una escasa capacidad predictiva. Aunque las características de la cefalea tumoral son inespecíficas, ante una historia de cefalea atípica, acompañada de otros síntomas o en presencia de focalidad neurológica, es preciso realizar una prueba de imagen para descartar la presencia de una neoplasia cerebral.

Las manifestaciones sintomáticas, la existencia de crisis epilépticas y la aparición de déficits neurológicos exploratorios, como hemos detallado previamente, pueden orientar hacia la presencia de un tumor cerebral y aproximar su localización, en especial cuando afectan a áreas elocuentes que provocan déficits muy específicos (afasia, déficits motores, sensitivos o visuales).

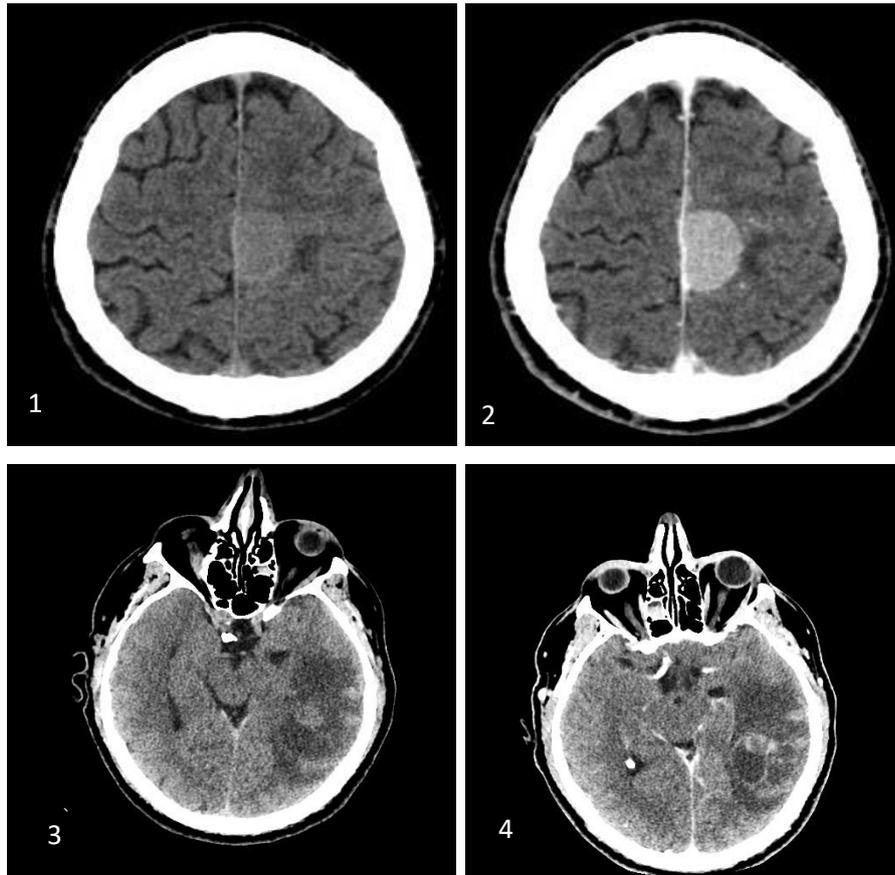
El tumor cerebral es uno de los diagnósticos posibles ante la aparición de esta sintomatología característica, pero hay que tener en cuenta en los diagnósticos diferenciales otras patologías cerebrales posibles con síntomas neurológicos similares: inflamatorias, neurodegenerativas, patología vascular (ictus isquémicos o hemorrágicos cerebrales), patología infecciosa (abscesos entre otros) y que, además, pueden presentar una mayor prevalencia (*Pamir y cols, 2011; Osborn y cols, 2010*).

### **Tomografía computerizada**

La primera prueba indicada para el despistaje diagnóstico es la tomografía computerizada (TC) cerebral, a ser posible con contraste, en la que se podrán identificar la mayoría de las neoplasias cerebrales. De forma grosera, esta prueba permite un cribaje rápido y barato en los servicios de urgencias y de atención primaria. Además, se utiliza para descartar neoplasias primarias en otras localizaciones del cuerpo (TC tórax o body-TC completo) cuando la sospecha inicial es de una tumoración metastásica.

Cuando en la TC se evidencia una neoplasia cerebral, esta no es una prueba sensible para un diagnóstico certero, no permite aventurar el tipo tumoral, su extensión ni tampoco permite planificar una acción terapéutica. En esta circunstancia, la prueba diagnóstica electiva es la resonancia magnética cerebral.

La TC se reserva para el diagnóstico en urgencias y cribaje inicial en pacientes en los que no es posible la realización de una resonancia (marcapasos, prótesis auditivas, pacientes inestables o con claustrofobia severa), cuando es preciso valorar el componente de afectación ósea, para lo cual, es la prueba de mejor resolución.



*TC sin contraste (Fig.1) y con contraste (Fig.2) de tumoración frontal parasagital con captación de contraste intensa y homogénea.*

*Tc craneal sin contraste (Fig.3) y con contraste (Fig.4) de lesión temporal intraaxial con importante edema perilesional (hipodensidad) y captación de contraste en la periferia tumoral.*

*(Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto).*

### **Resonancia magnética cerebral**

La resonancia magnética demuestra una gran especificidad y sensibilidad diagnóstica y es la prueba diagnóstica “gold estándar” en el tumor cerebral (Osborn y cols, 2010p).

Suele incluir contraste endovenoso (gadolinio) ya que la mayoría de las neoplasias presentan una importante captación y el consiguiente realce intenso de la imagen tumoral. Así mismo, permite el estudio de la lesión mediante varias secuencias específicas de difusión y perfusión cerebral. Su interpretación es más compleja que otras pruebas de imagen, por lo que, generalmente, requiere la valoración específica de especialistas en neurorradiología.

Los tumores, dependiendo del tipo histológico, origen, agresividad y ubicación presentarán unas características concretas en la resonancia que puede orientar hacia su diagnóstico.

La resonancia completa el estudio del tumor, indica si es único o múltiple, la capacidad infiltrativa del tejido cerebral circundante o evidencia el edema vasogénico del que se rodea.

Toda esta información que desprende el estudio de resonancia, sumando, además, las mencionadas técnicas de difusión, perfusión y espectroscopia, permite una aproximación diagnóstica muy certera, pero el diagnóstico definitivo se obtiene del estudio anatómico-patológico de las células del tumor. Para ello, es necesario tomar una muestra de la lesión tumoral mediante la realización de una intervención quirúrgica.

A la hora de tomar la decisión terapéutica, la indicación quirúrgica y el tipo de técnica a realizar, así como la planificación de la cirugía, la resonancia magnética es una herramienta fundamental.

La resonancia permite estudiar la localización exacta de la lesión y sus relaciones anatómicas más íntimas con áreas cerebrales que pueden ser especialmente delicadas por su elocuencia (altamente funcionales, como área motora, sensitiva, del lenguaje, áreas visuales, etc).

La imagen proporcionada por la resonancia evidencia de forma precisa la capacidad infiltrativa del tumor y sus probables daños en el tejido cerebral. Muestra la distorsión de las áreas cerebrales afectadas distinguiendo si el daño en el tejido cerebral se debe a la infiltración tumoral real o bien, si se debe al desplazamiento y compresión por la capacidad expansiva del propio tumor o del edema que le rodea. En zonas elocuentes, esto es esencial a la hora de predecir si la lesión neurológica que puede surgir tras la cirugía puede ser transitoria y recuperable (si está en zona adyacente al tumor y el déficit se produce por empuje de la lesión expansiva o por su edema) o puede ser permanente (si se debe a una lesión infiltrante y destructiva que invade el tejido).

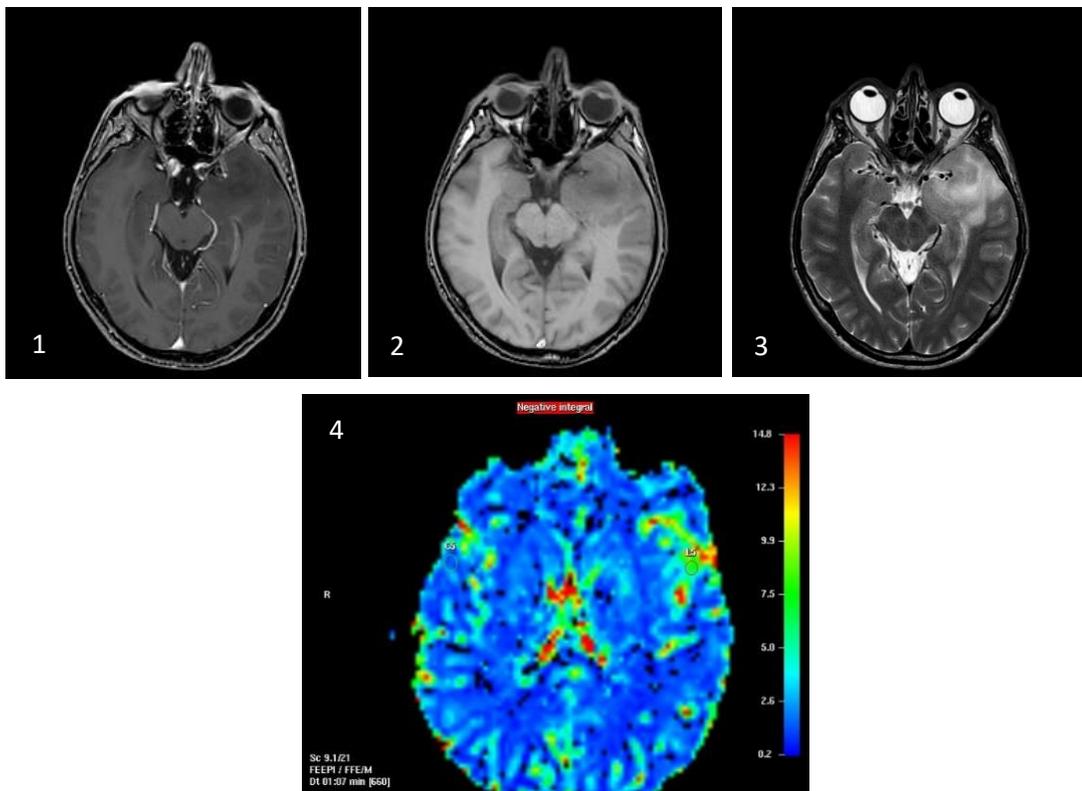
La resonancia permite también planificar el abordaje quirúrgico óptimo; es decir, permite al cirujano trazar el acceso y el recorrido más seguro a través de las regiones cerebrales menos elocuentes hasta llegar a la profundidad del tumor con el fin de minimizar el riesgo de producir un déficit neurológico posterior.

Toda esta información, en su conjunto, es vital porque va a definir la actitud terapéutica más adecuada e individualizada para cada paciente y para cada tipo de tumor.

La indicación quirúrgica y el tipo de intervención que se va a realizar va a estar condicionada por la accesibilidad a la lesión, si el tumor va a ser susceptible de ser extirpado de forma completa y si esta resección va a ser posible realizarla con seguridad y con las mínimas secuelas posibles; es decir, el objetivo es la resección completa máxima y segura.

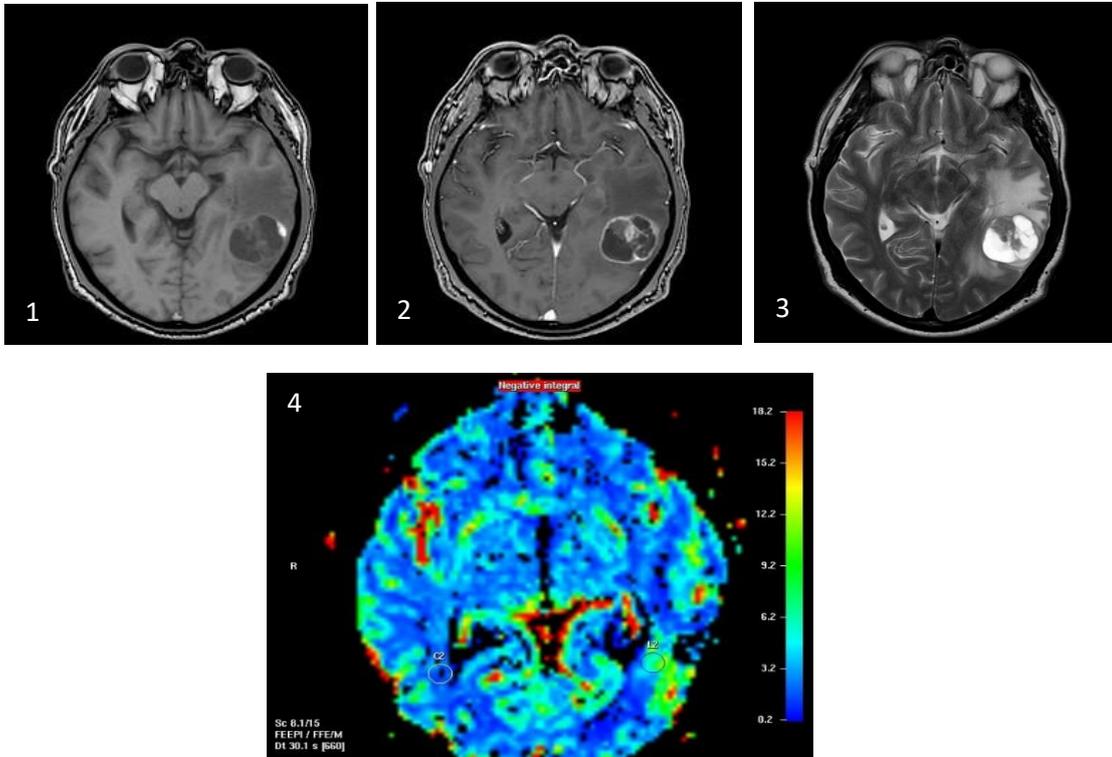
Siempre que el tumor sea abordable y accesible, se tratará de resecar completamente ya que es el primer tratamiento efectivo de la mayor parte de las neoplasias cerebrales y, en aquellos benignos, la cirugía es potencialmente curativa.

Existen situaciones en las que la resección quirúrgica completa del tumor puede dar lugar a secuelas invalidantes y permanentes que empeoren la calidad de vida del enfermo por destruir regiones elocuentes (área del lenguaje o motora, pudiendo ocasionar parálisis o afasia al enfermo). En estos casos, en los que sólo va a ser posible realizarse una resección tumoral parcial, puede ser preferible replantearse el abordaje y realizar otras técnicas menos lesivas (biopsia, radioterapia, radiocirugía) o bien, dejar un mínimo resto tumoral adyacente a estructuras elocuentes o vitales (nervios craneales, grandes vasos) que se tratará posteriormente con tratamientos adyuvantes (radioterapia).



RM en T1 sin contraste gadolinio (Fig.1), T1 con contraste (Fig.2), secuencia T2 FLAIR (Fig.3) y estudio de perfusión de tumor temporal izquierdo de características compatibles con tumor glial de bajo grado (Fig.4).

(Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto).



RM en T1 sin contraste gadolinio (Fig.1), T1 con contraste (Fig.2), secuencia T2 FLAIR (Fig.3) y estudio de perfusión de tumor temporal izquierdo de características compatibles con tumor de alto grado (Fig.4).

(Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto).

### **Resonancia magnética funcional y tractografía con tensor de difusión**

**La resonancia magnética funcional** es una modalidad de resonancia utilizada para localizar una actividad cerebral basada en el flujo sanguíneo cerebral y su nivel de consumo de oxígeno en unas regiones concretas.

Consiste en crear una imagen relacionada con un área elocuente (motora y lenguaje), observando la activación de dicha área por variación en el nivel del consumo de oxígeno, en relación a la ejecución de una actividad sencilla realizada por el paciente en tiempo real.

Así, para observar la activación del área del lenguaje, se le ordena al paciente realizar una actividad sencilla relacionada con éste: nominar palabras, números, colores. Esto mismo se

realiza para delimitar áreas con función motora pidiéndole al paciente que ejecute tareas simples motoras como, por ejemplo, abrir y cerrar una mano.

Estas tareas ejecutivas permiten delimitar en la resonancia áreas relacionadas con el lenguaje o con la región motora y su relación con tumores infiltrativos que puedan afectar a dichas áreas funcionales o estar próximos a ellas y, valorar si va a ser posible llevar a cabo la resección tumoral con seguridad.

Es una herramienta más que complementa el estudio de la lesión y facilita la planificación prequirúrgica ya que esta prueba tiene una baja sensibilidad y especificidad para localizar áreas del lenguaje (del 37-91% y del 64-83% respectivamente); en cambio, más elevada en la localización de las áreas motoras (95-100%). Además, puede dar falsos negativos por la presencia de vasos tumorales anormales y falsos positivos por el edema perilesional (*Krivosheya y cols, 2016*).

Otra técnica de resonancia de gran utilidad para la planificación preoperatoria en aquellos tumores que presentan afectación de áreas funcionales es el **estudio de tractografía con tensor de difusión (DTI)**.

Esta técnica de resonancia consiste en reconstruir el paso de tractos de fibras de asociación de la sustancia blanca, como la vía óptica, tractos relacionados con el lenguaje o que conducen información motora o sensitiva, y que pueden estar distorsionados por el tumor.

La relación real de dichos tractos nerviosos con el tumor permite una correcta ubicación de éstos y evidencia si se encuentran desplazados o infiltrados por el tumor con el fin de reconocerlos y poder preservarlos (*Shields y cols, 2014; Krivosheya y cols, 2016*).

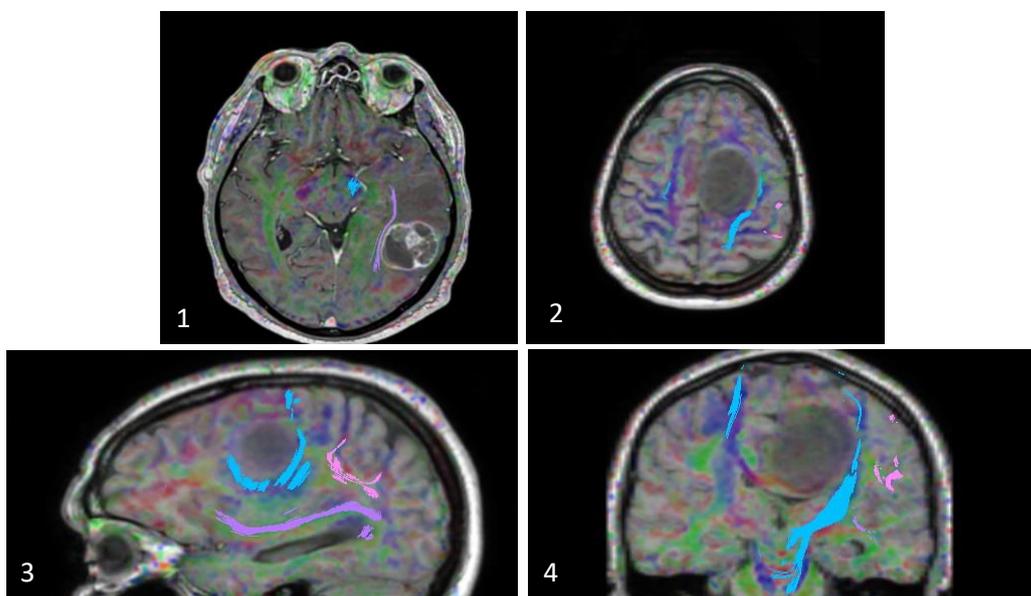


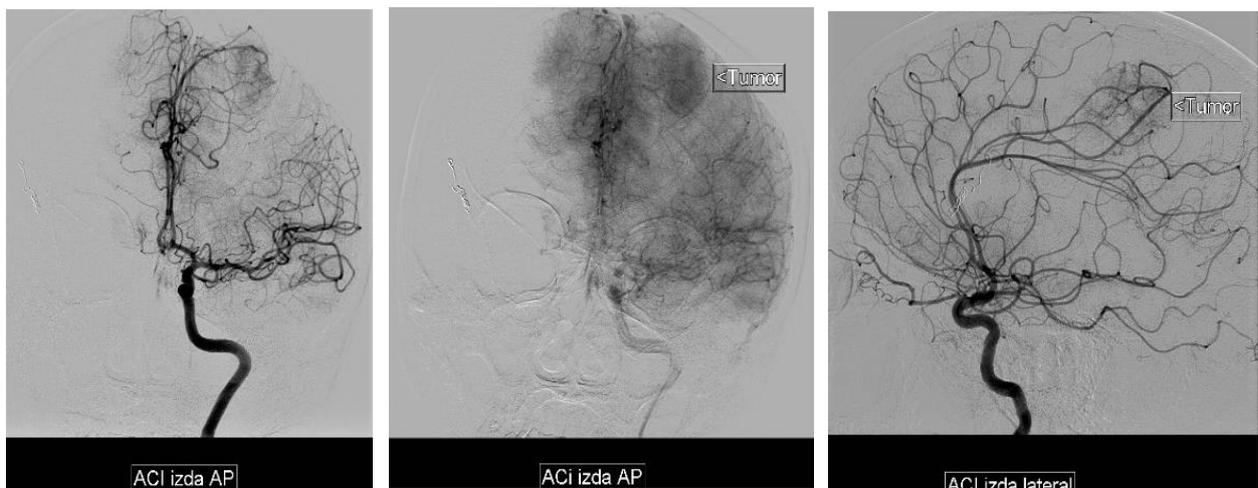
Figura 1: estudio de tractografía del haz FOI y del haz piramidal en imagen de RM axial en tumoración temporal. Figuras 2-4: estudio de tractografía del haz piramidal en relación a tumoración frontal izquierda intraaxial. El haz parece desplazado y no infiltrado por la tumoración (cortes axial, sagital y coronal).

(Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto).

Para completar la planificación quirúrgica puede ser necesario hacer un estudio de los vasos sanguíneos venosos y arteriales cerebrales para valorar la vascularización tumoral y los grandes vasos cerebrales que pueden estar implicados. En ocasiones, el tumor puede distorsionar la anatomía normal y los vasos pueden encontrarse desplazados o incluidos en el tumor. Cuando esto es probable, la realización de estas pruebas complementarias facilita su preservación durante el acto quirúrgico.

Existen diversas técnicas de neuroimagen para el estudio de los vasos cerebrales como la **angiorresonancia, TC con estudio venoso o arterial y la arteriografía cerebral**. Esta última es la que permite la visualización más completa de toda la vascularización arterial y venosa, pero es más invasiva. Para su realización, es preciso la administración de contraste intraarterial mediante la introducción de un microcatéter que se progresa a través del sistema circulatorio hasta visualizarse, mediante radiografías seriadas, el contraste dibujando el árbol vascular cerebral (Pamir y cols, 2011).

Además de ser una técnica diagnóstica, en algunos casos, puede permitir el cierre de vasos aferentes al tumor con el fin de disminuir el aporte sanguíneo tumoral y minimizar el riesgo de sangrado intraoperatorio (en especial en casos de meningiomas de la base craneal, altamente vascularizados).



(Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto).

## **Resonancia magnética y control postoperatorio**

La resonancia cerebral, con estudio de perfusión, permite pronosticar la agresividad tumoral, pero también se utiliza para valorar la respuesta al tratamiento y el pronóstico en tumores gliales de alto grado (Hou y cols, 2019).

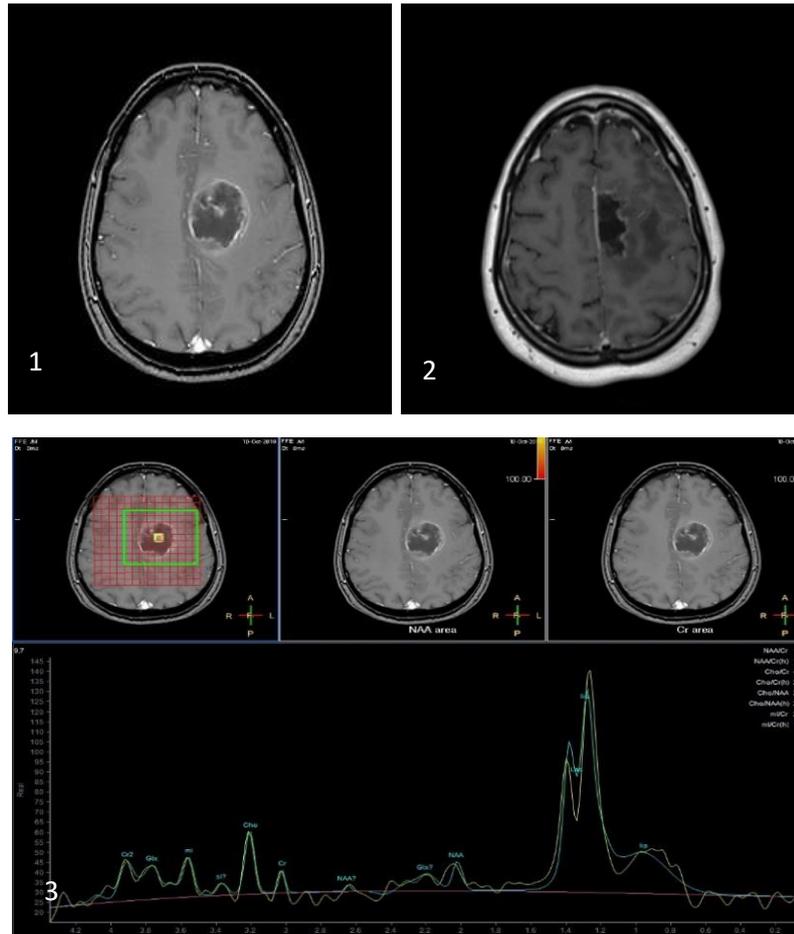
Esta prueba de imagen se ha convertido en una herramienta fundamental en el seguimiento de la evolución posterior de los pacientes con gliomas de bajo grado, gliomas de alto grado, metástasis y diseminación leptomenígea (Mills y cols, 2012).

Tras la resección quirúrgica, gran parte de los tumores malignos son tratados con quimioterapia y radioterapia concomitante. Estos tratamientos producen, con el tiempo, cambios de imagen en el lecho tumoral y su área circundante con aumento de la captación de contraste, que simula crecimiento tumoral sin serlo (pseudoprogresión). Son cambios radiológicos de difícil interpretación y fundamentales a la hora de plantear cambios de actitud terapéutica.

Para interpretar correctamente dichos cambios, se siguen los criterios RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology), incluidos en unas guías de tratamiento actualizadas y desarrolladas por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Americana de Neurooncología (Wen, MacDonald y cols, 2010).

El estudio de RM cerebral, de acuerdo con los criterios RANO, en correlación con la situación clínica del enfermo y su respuesta a la corticoterapia, es fundamental para el seguimiento postoperatorio de los gliomas malignos ya que permite discernir entre enfermedad estable, pseudoprogresión tumoral, respuesta parcial y progresión tumoral.

Con estas líneas de actuación, se trata de facilitar los cambios en la actitud de manejo: desde control de imagen cercano, si parece enfermedad estable o pseudoprogresión tumoral; rescate quirúrgico, si existe progresión de la enfermedad y es posible intervenir la recidiva tumoral; o reiniciar ciclos de quimioterápicos y/o cambiar de línea de tratamiento de éstos si la enfermedad progresa, no es posible reintervenir el tumor y la situación basal del paciente lo permite (Dirven y cols, 2019; Larsson y cols, 2020).



Imágenes de RM preoperatoria (Fig.1) y postoperatoria (Fig.2) en secuencias T1 con contraste gadolinio de tumoración frontal. Resección completa.

La imagen inferior (Fig.3) corresponde al estudio de espectroscopia de dicha lesión tumoral, que muestra características de tumoración de alto grado de malignidad.

(Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto).

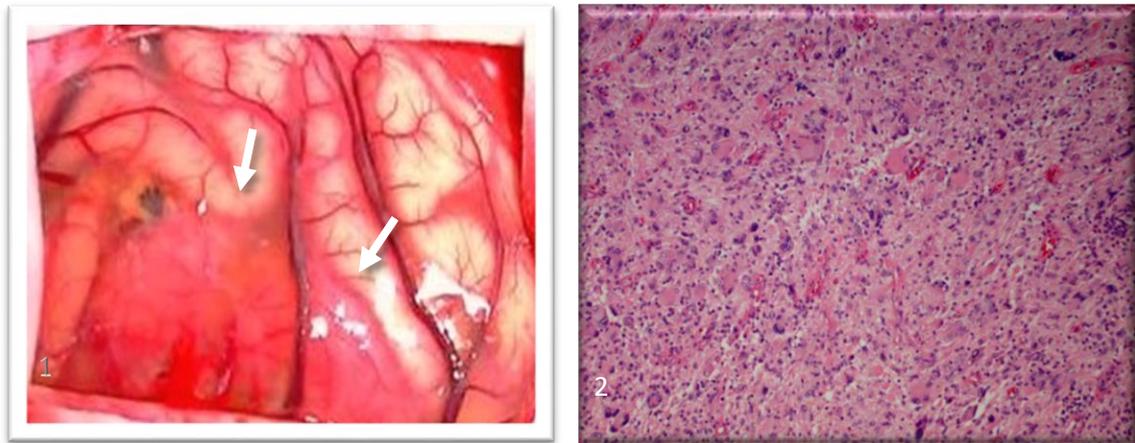
### 1.2.6. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO TUMORAL

Para conseguir el diagnóstico anatomopatológico del tumor, es necesario tomar una muestra tumoral, bien mediante biopsia cerebral o mediante resección tumoral con cirugía abierta (craneotomía).

Cuando el patólogo recibe las muestras del tejido tumoral, éste puede darnos una aproximación diagnóstica mediante visión directa por frotis celular al microscopio óptico/ electrónico o con cortes congelados. Este análisis es grosero y se reserva, de manera

intraoperatoria, a la hora de decidir si es preciso o no continuar con la cirugía, bien para asegurarse la cantidad suficiente de muestra para diagnóstico (biopsia), bien por si hay dudas del tipo tumoral (por tipo histológico en los que la cirugía no es la primera opción terapéutica o esta puede ser más lesiva). En el resto de las situaciones, se realiza un procesado de la muestra mediante tinción y estudio inmunohistoquímico y de genética molecular de las células tumorales obtenidas para llegar a la obtención de un diagnóstico definitivo tumoral.

Según las características inmunohistoquímicas y de genética molecular específicas de cada tipo tumoral, el tratamiento posterior y el pronóstico también será diferente, por lo que permite una adecuada individualización del tratamiento y seguimiento del paciente (ver tema clasificación tumoral).



*Imagen intraoperatoria de tumoración cortical intraaxial (Fig.1). Las flechas blancas dibujan el contorno tumoral.*

*Imagen del análisis anatómo- patológico posterior de las células del mismo tumor con tinción de hematoxilina- eosina (Fig.2).*

*(Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto).*

### 1.2.7. PRINCIPALES ALTERACIONES MOLECULARES. APORTACIÓN DIAGNÓSTICA, MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

- **Mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH).**

La isocitrato deshidrogenasa (IDH) es una enzima del citosol celular que cataboliza la descarboxilación oxidativa del isocitrato  $\alpha$  cetoglutarato y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en la célula normal. La mutación de esta enzima convierte el isocitrato en 2-hidroxiglutarato, que parece actuar como oncometabolito en la tumorigénesis.

La mutación más común es la IDH-1 y se ha visto en más del 70%-80% de los astrocitomas y oligodendrogliomas II y III y en glioblastomas secundarios (típicamente en pacientes jóvenes. Son aquellos que surgen de la transformación de un tumor de bajo grado). La mutación IDH 2 es menos frecuente y suele verse en tumores oligodendrogliales y sólo en el 5% de los glioblastomas primarios (*Hodges y cols 2013; Aquilanti y cols, 2018*).

El estudio de la mutación de esta enzima se recomienda en todos los tumores astrocíticos ya que parece ser un indicador independiente de pronóstico favorable en adultos con gliomas de alto grado (*Choi y Chang, 2020*).

Los pacientes con gliomas, que presentan la mutación IDH (gliomas IDH mutado), se asocian generalmente con una mejor respuesta al tratamiento quimioterápico, presentan una supervivencia libre de progresión mayor y una supervivencia global considerable (93% vivos a los 5 años) que aquellos que no presentan la mutación IDH o IDH-wild- type (51% vivos a los 5 años) (*Monga y cols, 2017; Hodges y cols 2013; Venganzones, Vaquero y cols, 2016*).

- **Codelección en el cromosoma 1p y 19 q.**

La existencia de la codelección 1p19q es un marcador molecular de gran valor que consiste en la combinación de la pérdida del brazo corto del cromosoma 1 y el brazo largo del cromosoma 19. Es específica de los tumores oligodendrogliales.

La mutación 1p19q es la primera mutación genética que ha tenido aplicación clínica en el campo de la oncología. Los tumores que presentan esta codelección tienen un mejor pronóstico que los tumores de un grado histológico equivalente ya que parecen responder mejor al tratamiento combinado de quimioterapia (procarbazina, CCNU y vincristina) y radioterapia. Esto hace que se considere un biomarcador predictivo indispensable en el

pronóstico y la supervivencia de los oligodendrogliomas anaplásicos, tanto en la supervivencia global, como en la supervivencia libre de enfermedad (*Cairncross y cols, 1998; Monga y cols, 2017*).

Esta mutación se asocia fuertemente con la mutación IDH y es casi exclusiva de las mutaciones de ATRX y TP53. Además, la combinación de la mutación IDH y la codelección 1p/19q muestra mejores respuestas al tratamiento (*Monga y cols, 2017*).

- **Marcador molecular ATRX**

El gen ATRX, denominado así por estar ligado al síndrome de talasemia y retardo mental X, se encarga de silenciar determinados genes.

Mutaciones en este gen (mutaciones inactivadoras) se traducen en la pérdida de expresión de la proteína ATRX lo que, a su vez, provoca otras mutaciones como: disfunciones teloméricas o mutaciones IDH y TP53. Es característica de gliomas en adultos jóvenes y adolescentes.

La mutación ATRX está asociada a otras mutaciones como las IDH1 y la TP53, pero es excluyente de la codelección 1p/19q por lo que es utilizada como algoritmo diagnóstico (*Louis y cols, Who, 2016*). Al ser detectada de forma sencilla en tests inmunohistológicos y ser una mutación específica de tumores astrocíticos, permite diferenciarlos de los tumores oligodendrogliales.

Además, es un importante biomarcador pronóstico puesto que se ha observado que los tumores IDH, mutados con pérdida de expresión de la proteína ATRX, tienen una mejor evolución (*Monga y cols, 2017*).

- **Metilación del promotor del gen MGMT**

La enzima O6-metilguanina–DNA metiltransferasa (MGMT) se encarga de reparar el ADN retirando grupos alquilo en la posición O6 de la guanina, que es donde actúan los agentes quimioterápicos alquilantes (como la temozolamida), con lo que revertiría la acción dañina de estos fármacos.

En torno al 40% de los gliomas muestran una alteración epigenética en el promotor del gen de esta enzima que produce su silenciamiento. Esto reduce la expresión de la MGMT con lo que aumenta la quimiosensibilidad a los agentes alquilantes.

En los glioblastomas, tratados con agentes quimioterápicos alquilantes, esta metilación se ha asociado con un aumento significativo de la supervivencia global por lo que es un biomarcador predictivo y pronóstico esencial en estos tumores. Así, los glioblastomas, con MGMT metilado, presentan una supervivencia media de unos 18,2 meses, comparada con los 12,2 meses de aquellos que no presentan la metilación MGMT (*Aquilanti y cols, 2018*).

En el caso de los gliomas de alto grado, muchas veces, la muestra para el diagnóstico se establece mediante biopsia de pequeñas piezas y de una zona concreta del tumor que puede no ser representativa, por lo que, determinar el porcentaje de metilación, puede ser complicado.

Además, existe un porcentaje de glioblastomas que no presentan esta metilación (15%) y muestran una buena respuesta al tratamiento quimioterápico con temozolamida alcanzando supervivencias de hasta dos años, por lo que se han propuesto otros mecanismos que pueden influir, como puede ser la presencia de genotipo rs16906252 T (*Monga y cols, 2017*).

La metilación del promotor MGMT es observada más frecuentemente en los gliomas de bajo grado IDH mutantes, existiendo una correlación entre el fenotipo metilado y la presencia de la mutación IDH. Asimismo, es más frecuente observarlo en aquellos IDH mutados con la codelección 1p19q (casi en el 100% suele existir una hipermetilación del MGMT) que en aquellos sin la codelección (el 86% presentan la hipermetilación MGMT) (*Aquilanti y cols, 2018*).

- **Mutación TERT**

TERT o transcriptasa telomerasa reverse interviene en el mantenimiento de la longitud de los telómeros en los cromosomas que van acortándose en cada división celular.

En algunas células tumorales, existe una activación anómala de la telomerasa lo que conduce a una pérdida del control de la proliferación celular, que se vuelve ilimitada.

Esta activación anormal suele ser producida con más frecuencia por una mutación del promotor del gen TERT.

Las mutaciones en el gen TERT están presentes en distintos tipos de tumores: melanomas, carcinoma de pulmón (no célula pequeña), carcinoma de vejiga y hepático y en glioblastomas.

En torno al 80% de los glioblastomas IDH wild type presentan esta mutación. También se ha identificado en un porcentaje elevado de tumores oligodendrogiales IDH mutantes/con codelección 1p19q.

En los glioblastomas, la presencia de la mutación del promotor TERT se asocia a peor pronóstico, siendo la supervivencia menor en aquellos glioblastomas wild-type con mutación TERT que aquellos wild-type que no la expresan (*Aquilanti y cols, 2018*).

- **Mutación EGFR**

El receptor del factor de crecimiento epidérmico es una glicoproteína transmembrana celular que contiene tirosinkinasa. Esta mutación se encuentra en el 40-50% de los glioblastomas primarios (IDH wild-type).

Su sobreexpresión o amplificación se asocia con un fenotipo más agresivo de glioblastoma, con un peor pronóstico y menor supervivencia.

- **Fusión BRAF fusiones y mutaciones BRAF**

El gen BRAF forma parte del grupo de las proteínquinas que juegan un papel fundamental en la proliferación celular y la supervivencia celular, junto con las proteínas RAS y RAF.

Esta mutación es característica de los gliomas de bajo grado en la edad pediátrica (85% de ellos presentan alteraciones BRAF): 59-90% en los astrocitomas pilocíticos, 80% de los casos de xantastrocitoma pleomórfico, 20% de gangliogliomas y otros astrocitomas difusos pediátricos (mutación BRAFV600E).

#### **Valor pronóstico y manejo clínico:**

El pronóstico tumoral y el manejo postoperatorio del tumor cerebral ha variado profundamente con la nueva clasificación de 2016, en especial en los tumores de origen glial. En ella el grado histológico pierde peso a favor de los factores moleculares de buen pronóstico de cada tipo tumoral que, junto con otros factores como la edad, el estado basal (Karnofsky) y el grado de resección tumoral, permiten individualizar el tratamiento ayudando en la toma de decisiones terapéuticas y afinando el pronóstico del curso de la enfermedad.

Así, a grandes rasgos, y en relación con el pronóstico tumoral, se ha constatado que en todos los gliomas que expresan la mutación IDH el pronóstico varía según el grado histológico.

En el caso del astrocitoma anaplásico IDH- wildtype y el glioblastoma, se encuentran similitudes moleculares y, de hecho, no se observan diferencias en la supervivencia de ambos tumores.

Los oligodendrogliomas, que presentan la codelección 1p/19q, muestran un buen pronóstico y una mayor supervivencia con independencia del grado histológico tumoral (con excepción de aquellos que no tienen esta codelección).

En general, en los glioblastomas secundarios, la presencia de las mutaciones IDH1, la metilación del promotor MGMT y de la codelección 1p19q, son biomarcadores que están fuertemente correlacionados con la supervivencia.

Los pacientes con ambas mutaciones, IDH1 y MGMT metilado, tienen la mejor respuesta al tratamiento quimioterápico con temozolamida, con una media de tiempo libre de progresión tumoral de 13,4 meses. Aquellos pacientes que sólo tienen la mutación IDH 1 responden algo menos a la temozolamida, con una media de tiempo libre de enfermedad de 10,2 meses. Cuando no existen ninguna de las dos mutaciones, nos encontramos con la peor respuesta terapéutica, con tan sólo 6,1 meses (*Iuchi y cols, 2018*).

En pacientes con gliomas de bajo grado, atendiendo al grado histológico, la media de supervivencia es muy variable en función de los factores pronósticos clínicos y la genética molecular. Según los marcadores moleculares, la supervivencia global estaría en torno a los 5-8 años en los pacientes con ambas mutaciones de buen pronóstico (codelección e IDH mutado, tumores oligodendrogiales), en torno a 4-6 años en aquellos con mutación IDH sin la codelección (gliomas astrocitarios) y con tan sólo 20 meses (1,7 años) en los IDH wild-type (*Baumert y cols, 2016; Aquilanti y cols, 2018*).

En más del 80% de aquellos con bajo riesgo, se ha identificado la presencia de factores moleculares de buen pronóstico como la mutación IDH1 o 2 y la codelección 1p19q (*Baumert y cols, 2016*).

### **Valor predictivo y futuro: diseño de estudios clínicos**

Los marcadores moleculares juegan un papel fundamental como indicadores de buen pronóstico recogidos en la clasificación de la WHO de 2016 y han permitido una mejor

comprensión de la patología tumoral y una mejor guía de tratamiento y seguimiento individualizado.

Existen multitud de estudios en curso con el fin de incorporar e identificar nuevos biomarcadores que puedan actuar como dianas terapéuticas, buscando aumentar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad en los pacientes con tumor cerebral.

### **1.2.8. TUMORES CEREBRALES MÁS FRECUENTES**

Como se ha comentado, y como se ha visto reflejado en los datos del presente estudio, los tumores cerebrales más frecuentes en la población adulta son las metástasis, seguidas de los meningiomas y los gliomas. Excluyendo las metástasis, los gliomas representan el 30% de todos los tumores cerebrales primarios.

#### **1.2.8.1. METÁSTASIS**

Las metástasis son los tumores del adulto más frecuentes. Hasta un 20-25% de los pacientes con cáncer desarrollarán metástasis cerebrales, como se ha comentado, especialmente aquellos de origen pulmonar, mama, riñón y melanoma (*Fox y cols, 2011*).

En la mayor parte de los casos, las lesiones metastásicas son lesiones únicas, siendo múltiples en menos del 25% de los casos (*Nguyen y cols, 2007*).

#### **Marcadores tumorales**

El diagnóstico histopatológico de la lesión metastásica vendrá definida por las características de la célula de origen, que mostrará características típicas del tumor de origen primario. Así, por ejemplo, las metástasis renales pueden mostrar una alta red microvascular de vasos dilatados y las metástasis de melanoma, presentar típicamente regiones hemorrágicas con proliferación perivascular.

Las técnicas de inmunohistoquímica y el estudio de los marcadores tumorales permiten identificar ciertas características celulares que ayudan a filiar el origen del tumor y el subtipo tumoral como, por ejemplo, la cytokeratina en los carcinomas metastásicos o el antígeno HMB 45 en los melanomas malignos (*Lim y cols, 2019*).

Otros factores moleculares característicos serían la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en el tumor de mama o la mutación del receptor de crecimiento epidérmico EGFR-1 en el tumor de pulmón (ambos familia de las tirosin quinasas) y que son utilizados como diana en las terapias sistémicas (*Ferguson y cols, 2018*).

### **Clínica**

Debe sospecharse la presencia de una metástasis cerebral en un paciente con antecedente de cáncer y síntomas neurológicos.

El crecimiento tumoral en estas lesiones es rápido y, ocasionalmente explosivo. Además, son lesiones que se acompañan de un importante edema perilesional. Debido a esto, generalmente, producen síntomas neurológicos más severos y de presentación aguda, muchas veces, con clínica de hipertensión intracraneal: cefalea (50%), náuseas, vómitos o, incluso, disminución del nivel de consciencia. Es frecuente que causen crisis convulsivas (20%), trastornos del comportamiento (30%) o que se acompañen de déficits neurológicos (20-40%) (*Ozawa y cols, 2019; Nguyen y cols, 2007*).

Son lesiones extraaxiales (extraparenquimatosas), de este modo, los síntomas que producen son consecuencia de la compresión que ejerce el tumor al crecer sobre las estructuras adyacentes, por lo que la clínica dependerá del lugar donde asienten y el lóbulo afectado (*Khan y cols, 2020*).

En un paciente con metástasis cerebrales, no son infrecuentes los fenómenos trombóticos o las hemorragias intratumorales (*Key y cols, 2019*).

### **Características de imagen**

En las pruebas de imagen de Tomografía computerizada y de Resonancia magnética, las metástasis aparecen como lesiones extraaxiales, que pueden ser múltiples, de morfología nodular bien circunscrita y homogénea y que, generalmente, asientan en la unión cortico-subcortical cerebral.

Suelen captar contraste de forma intensa y se acompañan de un extenso edema perilesional con morfología digitiforme. La captación de contraste suele ser más intensa en la periferia del tumor, con un contenido central hipointenso o hipodenso.

La resonancia magnética con contraste es el estudio más sensible que permite determinar si existe una lesión metastásica única o múltiple y que, junto con la extensión de la enfermedad de origen, será lo que defina la actitud terapéutica a seguir. Por esta razón, ante la sospecha de una metástasis cerebral, es muy importante realizar un estudio de extensión de imagen mediante TC o PET-TC para localizar el tumor primario y descartar la presencia de lesiones metastásicas en otras localizaciones.

### **Factores pronósticos, tratamiento y supervivencia**

El tratamiento de la enfermedad será el específico para el tumor de origen, puesto que la metástasis se considera una enfermedad secundaria sistémica.

La extirpación quirúrgica completa de la metástasis es la primera opción terapéutica si esta es única y accesible. Ocasionalmente, puede estar indicada la biopsia si el diagnóstico de metástasis cerebral en el estudio de imagen es dudoso, o bien, cuando el tumor primario es desconocido (10%). La indicación de la cirugía se verá condicionada por el pronóstico favorable a medio-corto plazo del paciente y, siempre que la enfermedad de origen esté controlada (*Rosenfelder y cols, 2011*).

Se consideran factores de buen pronóstico: un estado basal bueno (Escala de Karnofsky >70), la edad <70 años, la presencia de una a tres metástasis, que la enfermedad sistémica no esté diseminada (cuando el tumor primario está controlado sin existencia de metástasis extracraneales) y determinados subtipos tumorales. En estos pacientes con buen pronóstico, la supervivencia media es de 7 meses a 16 meses, en los mejores casos según el subtipo tumoral y el éxito del tratamiento (*Gaspar y cols, 1997; Minniti y cols, 2011*).

Existen casos en los que la cirugía no es una opción, bien porque existen metástasis múltiples y de pequeño tamaño o inaccesibles, porque el tumor de origen tiene un mal pronóstico, o bien porque el paciente tiene un mal estado basal (Escala de Karnofsky <70). En estas circunstancias, pueden valorarse otras opciones como radioterapia holocraneal paliativa o radiocirugía si el paciente tiene un buen estado basal. En los casos en los que tan sólo puede realizarse tratamiento de soporte, la supervivencia del paciente es de tan sólo 1 o dos meses de media y dependerá del tipo tumoral de origen (*Minniti y cols, 2011*).

Tras la intervención quirúrgica, está indicada la radioterapia holocraneal complementaria. Diversos estudios demuestran que no mejora la supervivencia general de la enfermedad, pero sí disminuye el riesgo de recurrencias o de aparición de nuevos implantes (en

un año, el 53% de los pacientes no muestra progresión de la enfermedad a nivel cerebral) (*Nguyen y cols, 2007*).

La radioterapia se administra bajo la indicación y la supervisión del especialista en Oncología Radioterápica. Consiste en dirigir haces de partículas ionizadas de alta energía contra las células tumorales con el fin de provocar daños en el material genético de la célula tumoral y destruirla.

Para llevarla a cabo, se realiza una planificación previa con una TC cerebral o PET-TC de la zona tumoral, diana donde llegará la mayor dosis de energía. También se tiene en cuenta la zona de la periferia tumoral, donde debe ser menor para minimizar el daño al tejido cerebral sano circundante. Esto se consigue, además, mediante la administración de dosis de radioterapia de forma fraccionada a lo largo de días o semanas, hasta conseguir alcanzar la dosis total.

La dosis total estándar suele ser de 20-30 Gy repartidos en 10 sesiones, pero, tanto la dosis como la técnica utilizada, pueden variar en función del tipo tumoral, el número de lesiones y su localización (*Nguyen y cols, 2007*).

La radiocirugía estereotáctica (SRS) es un tratamiento de radioterapia que consigue enfocar una energía de alta potencia y dirigirla a un área cerebral de pequeño tamaño. Se usan varios sistemas, pero, en el tratamiento de las metástasis cerebrales, suele utilizarse el sistema de gamma knife o el acelerador lineal. La SRS está indicada en pacientes con alto riesgo quirúrgico o como tratamiento adyuvante cuando existen metástasis múltiples de dos a cuatro tumores (aunque en algunos casos se ha utilizado en más de cinco lesiones con éxito) y menores de tres centímetros ya que, a mayor tamaño, mayor neurotoxicidad (*Salvetti y cols, 2013; Yamamoto y cols, 2013*).

El tratamiento con radioterapia puede tener efectos secundarios y toxicidades que serán diferentes según la técnica empleada y la dosis total administrada. Pueden ser agudas, cuando los síntomas aparecen a las horas o días desde el tratamiento y suelen ser: cefalea, malestar o náuseas, aunque también puede existir empeoramiento de los síntomas previos o del déficit neurológico. Generalmente, son transitorias como consecuencia del aumento del edema tumoral y mejoran con tratamiento glucocorticoideo (*Soliman y cols, 2016*).

A veces estos efectos secundarios pueden ser diferidos en el tiempo cuando la clínica aparece en las siguientes seis semanas e, incluso, hasta seis meses después de haber finalizado el tratamiento. La toxicidad tardía puede deberse a la muerte del tejido celular cerebral o

radionecrosis o necrosis por radiación (10%-20%), que es un fenómeno que produce síntomas similares a los del tumor como: déficits neurológicos focales y síntomas por edema cerebral. A veces, puede ser difícil distinguirlo de éste. Su diagnóstico es clínico y radiológico mediante estudio de Resonancia magnética con espectroscopia (*Soliman y cols, 2016; Minniti y cols, 2011*).

Otro efecto secundario a largo plazo en pacientes con metástasis de larga supervivencia es la aparición de un deterioro cognitivo moderado-severo, con un empeoramiento significativo de la calidad de vida del paciente.

El tratamiento quimioterápico en las metástasis cerebrales se reserva en el tratamiento primario para controlar la enfermedad sistémica cuando existe diseminación de esta y cuando el tumor de origen es quimiosensible.

Los tumores que ocasionan con mayor frecuencia metástasis cerebrales y que, además, tienen una mejor tasa de respuesta a las terapias sistémicas, son los de pulmón de célula no pequeña (con mutaciones EGFR o translocación ALK) y los tumores de mama con sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), junto con el melanoma. En los dos primeros, suele indicarse la utilización de dos o tres agentes quimioterápicos o mediante anticuerpos monoclonales e inhibidores de la actividad de la tirosin quinasa, en combinación con radioterapia holocraneal o SRS (*Ferguson y cols, 2018; Lim y cols, 2019*).

En las metástasis cerebrales por melanoma, la inmunoterapia o terapia dirigida seguida de radioterapia SRS (mediante inhibidores de linfocitos CTLA-4, ipilimumab fundamentalmente) ha alcanzado supervivencias de hasta 12 meses, aunque tampoco está exenta de efectos secundarios, como la radionecrosis (hasta 27%) (*Kotecha y cols, 2018; Fang y cols, 2017*).

La quimioterapia puede presentar efectos secundarios según los quimioterápicos utilizados; leves, como: náuseas y vómitos, pérdida de apetito y cansancio o; efectos secundarios moderados, como: disminución del número de las células sanguíneas con leucopenia, anemia, y plaquetopenia, que puede disminuir la capacidad defensiva inmune y aumentar la predisposición a hemorragias.

### 1.2.8.2. MENINGIOMAS

Los meningiomas son los tumores primarios más frecuentes (35%-40% de los tumores primarios) y, además, son los tumores cerebrales benignos más usuales (*Ostrom y cols, 2019*).

Tienen un pico de incidencia de edad a los 40-60 años y es más frecuente en mujeres, debido, posiblemente, a que exista un papel hormonal en el desarrollo de estos tumores (*Muskens y cols, 2019*).

Son de etiología desconocida, excepto en los casos asociados al síndrome hereditario de neurofibromatosis tipo 2 o en determinados casos asociados con radiación ionizante, como haber recibido radioterapia terapéutica en la infancia. En estos casos, pueden verse en la edad pediátrica.

Son tumores que crecen a partir de las células aracnoideas de la duramadre por lo que se pueden desarrollar en cualquier localización del sistema nervioso donde existan aracnoides.

En el cerebro, pueden localizarse a nivel parasagital, adyacente a la hoz cerebral, en la convexidad, en el ala esfenoidal, en el surco olfatorio, supraselar, en la fosa posterior y tentorial (de mayor a menor frecuencia). Ocasionalmente, pueden ser múltiples.

#### **Características histológicas y clasificación OMS:**

Existen numerosos tipos histológicos de meningiomas que se clasifican, de acuerdo con la última revisión de la OMS de 2016, en tres grupos, según criterios morfológicos histopatológicos.

El primer grupo lo conforman los meningiomas grado I de la OMS e incluye los siguientes subtipos: meningotelial, fibroso o fibroblástico, transicional, psammomatoso, angiomaso, microcístico, secretor, metaplásico, rico en linfoplasmocitos. Este grupo, con características histológicas de benignidad, representa el 80-90% de los meningiomas (*Ostrom y cols, 2019*).

El siguiente grupo sería el grado II de la OMS o atípico que incluye los subtipos: meningioma atípico, de células claras y cordoide. En este grado, desde el punto de vista histológico, se observa un aumento de la actividad mitótica (>4 células por campo), invasión del parénquima cerebral y alguna de las siguientes características histológicas relacionadas con malignidad, como: aumento de la celularidad, nucléolos prominentes, focos de necrosis, entre otras.

El último grupo englobaría a los meningiomas grado III de la OMS o anaplásicos (malignos) que incluye: el meningioma anaplásico, el rabdoide y el papilar. Son tumores que muestran claras características histológicas de malignidad e invasión del parénquima cerebral. Son los más infrecuentes, representan menos del 3% de los meningiomas (Louis y cols, 2016).

#### **Biomarcadores moleculares y factores pronóstico:**

La mayor parte de los meningiomas tienen un curso benigno, pero los grado II y grado III, aunque infrecuentes, pueden presentar un rápido crecimiento y un elevado índice de recidivas locales e, incluso, dar metástasis.

Predecir el pronóstico es difícil, ya que son tumores que tienen un curso evolutivo muy prolongado en el que influyen numerosas variables clínicas, histopatológicas y moleculares.

Se han identificado múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas en estos tumores que asocian un peor pronóstico con un curso más agresivo y que se utilizan como biomarcadores, como la presencia de la mutación del promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa humana (TERT). Asimismo, la mutación en el gen oncosupresor PTEN, con una menor expresión de éste y el índice de proliferación celular Ki-67 elevado, parecen asociarse a un peor pronóstico (Ma y cols, 2019).

La proteína estatmina 1 (Stathmin o STMN1) aparecería como un biomarcador íntimamente relacionado con la progresión tumoral. Su sobreexpresión se correlaciona con un meningioma de mayor grado (se expresa más en los grados II y III), con un tiempo libre de enfermedad menor y una mayor tendencia del tumor a la malignización y, por lo tanto, predice un peor pronóstico. Podría ser una molécula diana prometedora en futuras investigaciones para terapias de estos tumores y de otros tumores sólidos (Wang y cols, 2017; Mao y cols, 2018).

En la nueva clasificación de la WHO de los meningiomas se incluye, como criterio de meningioma atípico, la capacidad de infiltración del parénquima cerebral por el tumor. Esta capacidad de invasión del parénquima cerebral (“brain invasión”) no denota malignidad, pero sí parece estar relacionada, cuando se complementa con el grado histopatológico de atipia celular, con la recurrencia tumoral y la mortalidad (Spille y cols, 2016; Louis y cols, 2016).

Un intervalo corto entre la resección quirúrgica y la recurrencia tumoral (que evidencia un rápido crecimiento del tumor), también es un factor predictor pronóstico significativo, ya que se asocia a un mayor grado de malignidad (Cao y cols, 2015).

## **Características de imagen**

En la TC craneal y en la Resonancia magnética cerebral los meningiomas aparecen como lesiones nodulares en íntimo contacto con la duramadre, que captan intensamente el contraste y que pueden estar rodeadas de edema perilesional, a veces poco intenso. Pueden ponerse de manifiesto calcificaciones en la TC. Es frecuente ver en sus límites un engrosamiento y realce dural (signo de la “cola dural”).

Debido a su crecimiento lento, a pesar de poder alcanzar grandes volúmenes, no siempre se acompañan de edema perilesional o, este es escaso, en relación al tamaño tumoral.

Son tumores altamente vascularizados, con importantes aferencias arteriales en gran parte de vasos procedentes de la arteria carótida externa (ramas meníngeas) o de la arteria carótida interna, por lo que la arteriografía diagnóstica y, a veces, prequirúrgica, embolizando algún aporte arterial, puede ser muy útil para la planificación quirúrgica y minimización del riesgo intraoperatorio.

## **Clínica**

Los meningiomas son tumores de crecimiento muy lento, por lo que producen escasos síntomas o son incluso asintomáticos durante mucho tiempo, descubriéndose con frecuencia como hallazgo incidental.

Cuando producen manifestaciones, las más frecuentes son la cefalea y las crisis convulsivas (30%), especialmente los tumores de la convexidad frontal parietal o temporal.

Son lesiones extraaxiales, por lo que producen síntomas por compresión del parénquima cerebral adyacente y, dependiendo de la localización, el tumor ocasionará unos signos u otros (ver clínica por tumor cerebral), incluyendo déficits neurológicos si se asienta sobre el área motora o sensitiva.

En los tumores de la fosa craneal anterior es frecuente que provoquen trastornos psicocognitivos (como el síndrome frontal), que pueden confundirse con depresión o demencia.

Pueden acompañarse de hiperostosis ósea en el hueso adyacente e infiltrar y obstruir estructuras venosas, como los senos duros, produciendo infartos venosos.

Los que se implantan en la base craneal, suelen englobar y afectar a los pares craneales y a grandes vasos sanguíneos, con riesgo de provocar importantes déficits: visuales, sensitivos,

auditivos, deglutorios e, incluso, cuadros isquémicos más o menos severos. Estos tumores son especialmente difíciles de extirpar en su totalidad por la complejidad y el elevado riesgo de lesión neurológica asociada (*Linsler y cols, 2016*).

### **Tratamiento**

En el manejo de los meningiomas, tienen que considerarse una serie de factores con el fin de valorar el riesgo o beneficio de su tratamiento y evitar lesiones neurológicas severas. Deben tenerse en cuenta factores en relación con el paciente, como: la edad, la situación basal, la presencia de comorbilidades; y factores en relación con el tumor como: la ubicación y proximidad a estructuras vitales cercanas, el posible grado tumoral y la posibilidad de recurrencias.

A veces, cuando los tumores son de pequeño tamaño, no dan sintomatología y no muestran características radiológicas de malignidad (crecimiento, edema perilesional...), puede considerarse la opción conservadora mediante resonancias magnéticas seriadas.

La extirpación quirúrgica completa del tumor, junto con la base de implantación dural y las estructuras adyacentes que pueda haber infiltrado, consigue la curación del tumor en la mayor parte de los casos (*Cao y cols, 2015; Spille y cols, 2016*).

Esto no es siempre posible ya que el tumor puede crecer invadiendo o englobando estructuras vitales como: grandes senos venosos, arteriales, estructuras nerviosas, la duramadre de la base craneal o porque infiltra el tejido cerebral adyacente (sobre todo en los grados II y III) y se elevaría drásticamente la morbimortalidad (*Linsler y cols, 2016*).

Otra circunstancia que complica el manejo en los meningiomas es la elevada tasa de recurrencias. Según el grado histológico, el porcentaje total de recurrencias está en torno al 10-25% en los grados I, del 40-50% en los grados II y del 50-95% en los grados III (*Cao y cols, 2015*).

El factor más importante para prevenir las recurrencias es la extensión de la resección quirúrgica, reflejada en la escala de Simpson (1957). En esta escala, según los grados de resección quirúrgica, se pronostica el riesgo de recidiva tumoral, siendo claramente menor en los tumores que son completamente resecados, frente a los que se les realiza una resección parcial o subtotal (recidivas del 10% frente al 30%-40% a los 5 años) (*Simpson y cols, 1957*).

Actualmente y, especialmente en los meningiomas grado I, se ha observado un buen control del tumor, sin que sea preciso extirpar completamente la base de implantación (sobre

todo cuando implican senos venosos), con una mínima tasa de recurrencia y disminución de la morbimortalidad perioperatoria (Otero- Rodríguez y cols, 2017).

Cuando es necesario dejar un pequeño resto tumoral postquirúrgico para preservar estructuras vitales a las que pueda estar adherido el tumor, la recidiva tumoral es altamente probable, especialmente en los grados II y III. En estos casos, puede estar indicada la radioterapia postoperatoria complementaria.

El tratamiento quimioterápico no ha demostrado una alta eficacia. Puede estar indicado en las recidivas, pero, si esto ocurre y el paciente tiene un buen estado funcional, es preferible la reintervención quirúrgica y la extirpación de la recidiva tumoral.

La radiocirugía puede estar indicada en meningiomas de pequeño tamaño inextirpables o en presencia de restos tumorales también de pequeño tamaño (<3 cm) y si existe riesgo quirúrgico elevado por localización tumoral o porque el paciente sea de alto riesgo.

La supervivencia en los meningiomas depende del grado histológico, de las características de malignidad y de la posibilidad de realizar una resección quirúrgica lo más completa posible. En general, son tumores benignos, pero la tasa elevada de recidiva precoz en los grados II y III, cuya reintervención es más complicada y con mayor riesgo quirúrgico, pueden elevar, de manera importante, la morbimortalidad.

### **1.2.8.3. TUMORES GLIALES**

Las células cerebrales neuroepiteliales están formadas por las neuronas y por las células gliales que son las que dan soporte y estructura a las neuronas. Estas células gliales están formadas a su vez por tres tipos celulares: los astrocitos, los oligodendrocitos y las células de microglía. Además, existen en este grupo de soporte otras células especiales denominadas ependimocitos que revisten el sistema ventricular.

Derivados de estas células gliales, se originan los siguientes tumores: astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas.

Según el grado histológico, los gliomas se definen según sus características histopatológicas en: tumores gliales de bajo grado (astrocitoma, el oligodendroglioma y el oligoastrocitoma grados I y II de la WHO) y de alto grado (gliomas anaplásicos grado III de la OMS y el glioblastoma, grado IV de la OMS).

Actualmente y según la clasificación de la OMS (2016), los gliomas se clasifican según la genética molecular del tumor y, no estrictamente, por sus características histológicas. En concreto, la presencia de la mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) define a los gliomas en “**gliomas infiltrantes difusos**” y en “**otros tumores astrocíticos**”.

En el grupo de los “**gliomas infiltrantes difusos**” se encuentran: los **astrocitomas difusos y los tumores oligodendrogliales**. En la nueva clasificación, se han designado a los tumores mixtos oligoastrocitomas como oligodendroglioma u oligoastrocitoma; también, según la presencia de los marcadores moleculares tumorales.

Así encontramos los tipos tumorales mencionados:

- **Oligodendrogliomas:** y dentro de estos: el oligodendroglioma con mutación IDH y codelección 1p/19q (grado II), el oligodendroglioma anaplásico con mutación IDH mutation y codelección 1p/19q (grado III) y el oligodendroglioma NOS.
- **Astrocitomas:** entre los que se encuentran: el astrocitoma difuso IDH- mutado (grado II), el astrocitoma anaplásico IDH- mutado (grado III), el astrocitoma difuso IDH-wildtype y el astrocitoma anaplásico IDH-wildtype.
- **Glioblastomas:** que incluiría: el glioblastoma con IDH- mutado (grado IV) y el glioblastoma IDH-wildtype (grado IV).
- **Glioma difuso** de línea media con mutación H3 K27M (grado IV).
- **Oligoastrocitoma:** oligodendroglioma NOS y oligodendroglioma anaplásico NOS.

En el grupo de “**otros tumores astrocíticos**” se encuentran aquellos tumores más circunscritos y con unas características moleculares concretas y homogéneas.

Son tumores que se clasifican por la presencia de las mutaciones del gen IDH y la existencia de alteraciones en el gen BRAF, que es característico del **astrocitoma pilocítico o el xantoastrocitoma pleomórfico**.

### **Incidencia**

El glioblastoma es el tumor primario más frecuente (25% de los tumores cerebrales) y el más frecuente de los gliomas, en torno al 50%. El segundo en frecuencia sería el astrocitoma, que supone un 10 % de los tumores cerebrales primarios.

La edad de aparición de los gliomas está en el rango de los 40-60 años, su incidencia va aumentando con la edad y son más frecuentes en varones. Los gliomas benignos predominan en la década de los 30 y 40 años y los de alto grado son más frecuentes a partir de los 50 años.

Los tumores oligodendrogiales representan el 4% de los gliomas; habitualmente son benignos en >70% de los casos (grados I y II). Suelen aparecer en la edad de los 40 años y más en varones.

Los tumores ependimarios también son infrecuentes, en torno al 5%. Son característicos de la edad pediátrica o adultos jóvenes (<20 años) y tienen un curso y un pronóstico más benigno.

### **Características histológicas**

Los tumores astrocíticos, desde el punto de vista histopatológico, están compuestos por células con núcleos hipercromáticos alargados e irregulares. Es típico que su citoplasma sea eosinófilo y tenga positividad para la proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Los tumores oligodendrogiales, en cambio, suelen tener células de núcleos redondeados, envueltos por halos perinucleares (*Louis y cols, 2016*).

Según el grado histológico del tumor, la célula presentará marcadores de proliferación celular y de malignidad, como la actividad mitótica aumentada o signos de atipia en el núcleo celular (característico de los tumores grado III).

Otras características de malignidad que definen los tumores grado IV de la OMS serían: la presencia de necrosis celular y la proliferación microvascular.

### **Marcadores moleculares característicos**

El poder pronóstico en los tumores gliales viene definido por la genética molecular más que por el grado histológico. Son característicos en los tumores gliales: la mutación IDH y la codelección 1p19q, la mutación del gen TERT, la mutación ATRX o el grado de metilación MGMT.

Las mutaciones 1p19q, amplificación del gen EGFR o la mutación PTEN serían característicos de los gliomas de alto grado primarios y las mutaciones, asociadas a la pérdida

del P53, ayudarían a diferenciar los gliomas secundarios originados por la progresión (desdiferenciación), a partir de un tumor de menor grado histológico.

### **Características de imagen**

La resonancia magnética es la prueba de imagen de referencia para el diagnóstico tumoral que, junto con el estudio de espectroscopia, ayuda a definir qué características pueden tener significación patológica.

La resonancia es la prueba de imagen más sensible a la hora de diagnosticar los gliomas de grados I y II. Son lesiones infiltrativas, pero de crecimiento muy lento, con mínimo daño neuronal y con escaso efecto de masa, sin compresión de estructuras adyacentes ni desviación de línea media. Además, no presentan habitualmente captación de contraste y no se rodean de edema perilesional. Pueden ser isointensas o hipointensas en T1 y presentan una señal intensa en la secuencia T2 FLAIR.

En cambio, los tumores de alto grado son heterogéneos con áreas de distinta densidad e irregulares, con edema perilesional y con captación de contraste. Con frecuencia presentan áreas quísticas o necróticas centrales (que no captan dicho contraste) y suelen acompañarse de efecto de masa.

La resonancia permite identificar la localización, capacidad infiltrativa y planificar acciones terapéuticas posteriores.

### **Clínica**

Los gliomas de grados I y II son tumores de curso clínico relativamente favorable, con escasos síntomas neurológicos y con lenta progresión. La clínica suele ser gradual y progresiva, dependiendo del grado de malignidad. Muchas veces los pacientes son asintomáticos y debutan con crisis convulsivas, que son el síntoma más frecuente en estos tumores (60%). En menor frecuencia ocasionan déficit focal (20%) (*Vecht y cols, 2014*).

Los tumores oligodendrogiales suelen debutar con crisis convulsivas como síntoma inicial y tener un curso benigno.

Los tumores endocrinos, al estar ubicados próximos al sistema ventricular y ser en su mayoría intracavitarios, suelen provocar clínica de hipertensión intracraneal por hidrocefalia, al provocar obstrucción de la circulación del LCR.

Los tumores gliales de alto grado (III y IV) son infiltrativos y se acompañan de efecto de masa, por lo que pueden debutar con trastornos del comportamiento (hasta un 45-50% de los tumores malignos), provocar un déficit focal con más frecuencia o con signos de hipertensión intracraneal, como: vómitos, cefalea intensa o deterioro del nivel de consciencia.

### **Factores pronósticos, tratamiento y supervivencia en gliomas:**

En los gliomas, la extirpación quirúrgica radical es el primer escalón terapéutico, ya que el grado de extensión de la resección ha mostrado un gran impacto en la supervivencia de estos pacientes (*Sanai y cols, 2011; Duffau y cols 2015; Choi y cols, 2020*).

Además, el grado de resección total influye en los resultados clínicos y en la mejoría de la calidad de vida del paciente, puesto que también afecta a la supervivencia libre de progresión tumoral, si se compara con aquellos pacientes en los que se realiza una resección subtotal del tumor. Se considera resección completa cuando es extirpado más del 95% del tumor (*Sanai y cols, 2011; Taphoorn y cols, 2020*).

**En los gliomas de grado I y II de la WHO**, aún hoy, el tratamiento quirúrgico no está exento de controversia y debe ser cuidadosamente individualizado, puesto que son tumores que suelen asentar en zonas elocuentes. En estos tumores, se prioriza la cirugía segura; es decir, preservar la función y la calidad de vida del paciente, por lo que no es posible realizarse en muchos casos una resección tumoral completa (“Cirugía del glioma ampliado en tema cirugía en el tumor cerebral: glioma”).

Estos gliomas muestran una lenta progresión. La velocidad de crecimiento tumoral desde su inicio hasta su transformación anaplásica a formas más malignas, condicionará la supervivencia y el pronóstico a largo plazo (*Pallud, 2013*).

Pignatti describió en 2002 que, en gliomas de bajo grado, el tamaño tumoral mayor de 6 cm, los tumores que cruzan la línea media con patológica astrocitaria en pacientes mayores de 40 años o, con presencia de déficit neurológico preoperatorio, se asociaban a un peor pronóstico, con mayor riesgo de recurrencia tumoral y una menor supervivencia (*Pignatti y cols, 2002*).

Se consideran factores independientes de buen pronóstico, relacionados con la supervivencia y el tiempo libre de progresión tumoral, aquellas lesiones de pequeño tamaño (<4-6 cm) situadas en áreas no elocuentes (sobre todo de localización frontal) que debutan con crisis convulsivas sin clínica neurológica y sometidas a un área extensa de resección quirúrgica (*UCSF Scoring System of Low Grade Glioma, Chang y cols, 2009; Capelle y cols, 2013*).

Pero, los factores pronósticos más potentes en los gliomas I y II de la OMS, más que el grado histológico, son: la edad del paciente, la extensión de la resección quirúrgica tumoral y los subtipos moleculares patológicos favorables (mutación IDH y metilación del promotor MGMT), todos ellos recogidos en la nueva clasificación de la OMS de 2016 (*Aquilanti y cols, 2018*).

La resección quirúrgica tumoral completa determinará una menor recurrencia tumoral y un tiempo libre de progresión mayor que aquellos con una resección subtotal y, junto con los factores moleculares, condicionarán la necesidad de completar el tratamiento quirúrgico con radioterapia y/o quimioterapia adyuvante (*Choi y cols 2020*), así como la respuesta posterior a estos.

En aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión de enfermedad, por no tener factores de buen pronóstico y/o con resección subtotal del tumor, puede ser necesario completar el tratamiento con radioterapia adyuvante y quimioterapia con PCV (procarbazona, lomustina y vincristina) o temozolamida.

Los marcadores moleculares de los gliomas I y II de la OMS que predicen una buena respuesta al tratamiento y prevén un mejor pronóstico son: la presencia de la **mutación del gen isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 y 2**, la presencia de **codelección en el cromosoma 1p/19q** y el estado de **metilación del promotor del gen MGMT** o **metil guanina metil transferasa**.

Todos estos marcadores son factores pronósticos independientes que han demostrado relacionarse con una mayor supervivencia global y muestran, además, una mayor supervivencia libre de progresión tumoral (*Choi y Chang, 2020*).

Esto es debido a que los tumores que muestran la mutación del gen IDH (tumores IDH-mutantes) han evidenciado una mayor sensibilidad al tratamiento radioterápico. Si, además, muestran la metilación del promotor MGMT, esa radiosensibilidad se incrementa al inhibirse la reparación del ADN, incluso, sin tener la codelección 1p19q y muestran una mayor supervivencia libre de progresión tumoral (*Stupp y cols, 2017*).

Por el contrario, aquellos tumores sin mutación IDH, IDH- wildtype, muestran un pronóstico poco favorable con una gran disminución de la supervivencia global, a pesar del tratamiento adyuvante radioterápico (*Choi y Chang, 2020*).

La supervivencia global de los tumores de bajo grado es de aproximadamente 6 a 8 años, todo ello ajustado por factores pronósticos clínicos y moleculares (*Aquilanti y cols, 2018*).

Ante la supervivencia prolongada de estos pacientes, suele verse la aparición de recurrencias con distintos patrones: difusa, en la misma región o contralateral, multicéntrica o con diseminación leptomeningea; lo que supone diferentes retos terapéuticos (*Ferrucci y cols, 2019*).

**En los gliomas III y IV de la OMS**, sólo la edad y la histología tumoral han demostrado ser factores de mejor pronóstico, aunque en éstos, el estado basal previo del paciente, dado por el KNF (>80), parece tener relevancia estadísticamente significativa (*Choi y cols, 2020*).

Tras la resección tumoral, los tumores de alto grado deben ser tratados con quimioterapia y radioterapia adyuvante.

En gliomas de grado III el uso de quimioterapia con PCV (procarbazona, lomustina y vincristina) no ha demostrado aumentos en la supervivencia (*Cairncross y cols, 2006*).

La Temozolamida es un agente alquilante utilizado como quimioterápico de primera línea, más eficaz en el tratamiento del glioma de alto grado (*Stupp y cols, 2005; Laperriere y cols, 2013*). Se ha demostrado que prolonga la supervivencia y el tiempo libre de progresión con escasos efectos adversos.

Además, la temozolamida es también eficaz en el tratamiento de la enfermedad recurrente, aumentando el tiempo libre de progresión. La recurrencia de la enfermedad o progresión tumoral se define mediante los cambios que puedan aparecer en los controles de imagen de resonancia, usando los criterios RANO (*Dirven y cols, 2019; Larsson, 2020*).

Actualmente, la terapia utilizada en los gliomas de alto grado, tras la resección quirúrgica, es la terapia adyuvante combinada de quimioterapia (temozolamida) y radioterapia, puesto que ha evidenciado una mayor supervivencia con respecto a terapias únicas (>4 meses: supervivencia media radioterapia + quimioterapia de 20 a 22 meses vs 16 meses con quimioterapia sola) sin aumentar los efectos adversos de manera significativa (*Stupp y cols, 2005*) y con buena calidad de vida (*Staphoorn y cols, 2020*).

Para valorar la eficacia de las terapias adyuvantes, la histología y los factores moleculares del tumor son muy importantes, al igual que en los gliomas de bajo grado. La presencia de la **codelección 1p19q** y, sobre todo, la **metilación del gen MGMT**, serían los factores pronósticos más potentes en los gliomas de alto grado y su presencia se asocia con una mejor respuesta al tratamiento de radioterapia y quimioterapia, a una mayor supervivencia libre de progresión y una mayor supervivencia global (>4 meses) (*Sanai y cols, 2011, Choi y cols 2020*).

Además de una genética molecular tumoral favorable, también se ha observado una mayor supervivencia libre de progresión en pacientes jóvenes (<65 años) y con KNF >80 (*Stupp y cols, 2017*).

Así, el astrocitoma anaplásico IDH- mutante grado III de la OMS, con características de buen pronóstico, puede alcanzar una supervivencia media cercana a los 10 años (6-8 años), mientras que los astrocitomas anaplásicos IDH-wildtype varían desde 3 a 5 años. El porcentaje de supervivencia en los pacientes con tumores gliales malignos tratados con radioterapia y quimioterapia sería: a los dos años, del 43%; a los tres años, del 26% y a los cinco años, del 13% (*Stupp y cols, 2017*). El glioblastoma grado IV de la OMS tiene un pronóstico más pobre con una supervivencia media de quince meses, a pesar del tratamiento, siendo la supervivencia al año, del 39,3% y del 5,5%, a los cinco años (*Ameratunga y cols. Cochrane Database Systematic Review, 2018; ostrom y cols, 2019*).

### **Otras terapias en gliomas de alto grado: terapia antiangiogénica**

Los gliomas de alto grado son tumores que contienen muchos vasos sanguíneos (vascularizados), por lo que expresan un alto contenido de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína que promueve la formación de vasos sanguíneos. Este proceso es conocido como angiogénesis. En el tratamiento de estos tumores se utilizan fármacos con capacidad antiangiogénica, es decir, con la facultad de interrumpir dicho proceso formativo vascular, así como disminuir aquellos vasos ya formados.

Ensayos clínicos aleatorizados y controlados publicados demuestran una fuerte evidencia de que la terapia antiangiogénica (bevacizumab) prolonga la supervivencia libre de progresión en el glioblastoma recurrente, pero no parece mejorar, de manera significativa, la supervivencia general en personas con glioblastoma de reciente diagnóstico, por lo que es una terapia que se reserva para segunda línea de tratamiento en recidivas.

Los efectos adversos principales de estos fármacos son escasos (<14%) e incluyen hipertensión arterial, proteinuria, eventos tromboembólicos y retraso en la cicatrización de heridas (Ameratunga y cols, 2018).

### **1.2.9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR CEREBRAL**

#### **Cirugía en el tumor cerebral. Indicación quirúrgica.**

La cirugía de un tumor cerebral es un acto complejo que entraña riesgos y que requiere un estudio exhaustivo, una indicación individualizada y una planificación previa exquisita para que sea exitosa.

La valoración de la indicación quirúrgica en un tumor cerebral requiere un análisis cuidadoso y especializado de las pruebas de neuroimagen realizadas, del análisis clínico y de la historia del paciente.

Es preciso valorar si la extirpación tumoral es posible; para ello, el tumor debe ser abordable y resecable, es decir, tiene que ser posible extirparlo y acceder a él lesionando el menor tejido sano posible y sin riesgo de producir lesiones neurológicas severas. Esto vendrá marcado por la profundidad y la elocuencia de la región cerebral donde se localiza el tumor, por el grado de infiltración del tejido y por la agresividad tumoral. Además, es necesario valorar si el paciente y sus reservas fisiológicas podrán soportar el acto quirúrgico agresivo y las posibles complicaciones y déficits neurológicos que puedan surgir como consecuencia de dicho acto quirúrgico.

Todo esto nos conducirá a definir un plan quirúrgico adecuado e individualizado y más o menos agresivo: cirugía resectiva, biopsia o, en ocasiones, abstención del tratamiento quirúrgico si la cirugía supone un elevado riesgo para el paciente, ya que puede incluso empeorarse la situación clínica de éste (si aparecen, por ejemplo, complicaciones médicas severas o secuelas invalidantes).

## **Objetivos de la cirugía cerebral: diagnóstico y tratamiento.**

El principal objetivo de la cirugía del tumor cerebral es la obtención de una muestra con fines diagnósticos. El estudio de neuroimagen nos aporta mucha información y puede orientarnos hacia una patología concreta, pero el diagnóstico exacto de la estirpe celular, que origina el tumor, está definido por el estudio anatomopatológico y por la genética molecular de la célula tumoral. Conociendo todo esto, se podrá valorar la necesidad de complementar la cirugía con tratamiento radioterápico y/o quimioterápico adyuvante, permitirá predecir la probable respuesta a estos tratamientos y ayudará a establecer, con cierta exactitud, el pronóstico y supervivencia del paciente.

El siguiente objetivo es terapéutico, puesto que la cirugía es el primer escalón en el tratamiento del tumor cerebral. Siempre que sea posible, debe tratarse de realizar una extirpación tumoral radical, ya que puede ser curativa en la mayoría de los tumores benignos y, en tumores malignos, el grado de extensión de la resección quirúrgica se relaciona con aumentos importantes de la supervivencia (*Sanai, Berger y cols, 2011*).

### **Técnicas Neuroquirúrgicas:**

#### **1. Biopsia abierta y cerrada guiada por neuronavegación**

La biopsia cerebral es la técnica quirúrgica menos agresiva y menos lesiva en la cirugía tumoral. Mediante esta técnica, podemos obtener pequeñas muestras de la lesión tumoral con una aguja fina, con la finalidad de obtener un diagnóstico anatomopatológico.

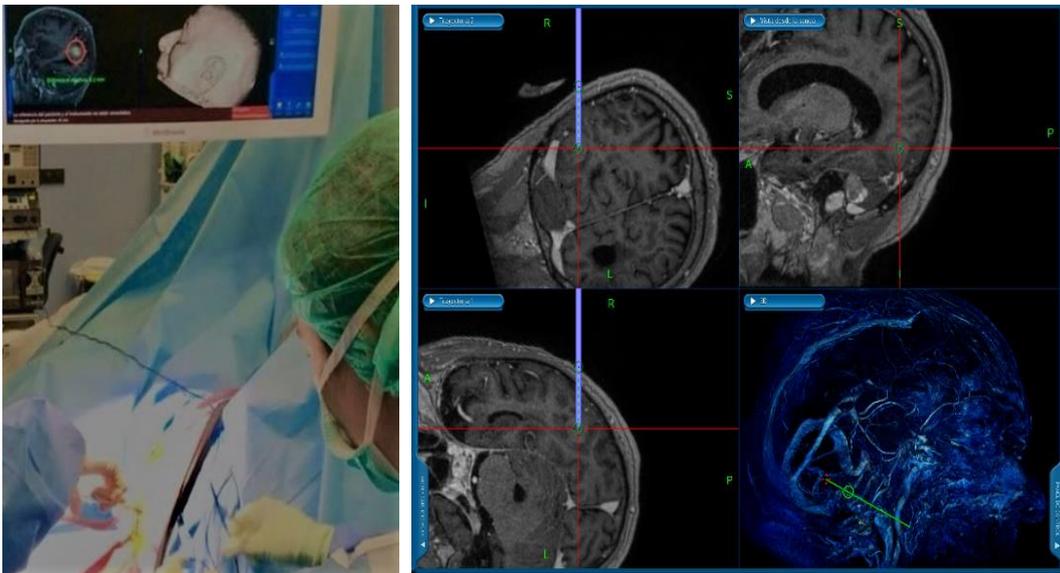
La biopsia cerebral se realiza en quirófano mediante una anestesia general o anestesia local y sedación del paciente. Puede ser **abierto**, en tumores corticales (visualización directa) o **cerrado**, cuando la lesión es profunda. Esta última se realiza con un instrumento denominado neuronavegador.

Previamente a la cirugía, se ha realizado al paciente un estudio de RM craneal protocolizado que se introduce en el software del neuronavegador. Al inicio del acto quirúrgico, se toman una serie de puntos de referencia del cráneo del paciente y se fusionan con la resonancia introducida. Con todo ello, se obtiene una imagen de resonancia relativamente real que nos permite elaborar una planificación del abordaje y de la distancia al punto tumoral que se ha decidido biopsiar (diana). La imagen fusionada permite visualizar, en tiempo real, el trayecto de la progresión de la aguja de biopsia desde la superficie cerebral hasta el punto diana del tumor.

De esta manera, se planifica y se busca el acceso más seguro al tumor, evitando que el trayecto de la aguja atraviese zonas de alta elocuencia y de gran vascularización sanguínea cerebral. Todo ello nos permitirá obtener muestras para diagnóstico con el mínimo riesgo de lesionar tejido cerebral sano y disminuir el riesgo de complicaciones postquirúrgicas.

Esta técnica está indicada en aquellos **pacientes** que, por edad y comorbilidades basales, tienen un riesgo quirúrgico muy elevado. También está indicada en **tumores** muy agresivos e infiltrantes de regiones elocuentes con aspecto de mal pronóstico clínico y radiológico.

Existen casos como, por ejemplo, el **linfoma primario**, en los cuales el tratamiento es la quimioterapia y/o radioterapia y no la cirugía. En estas lesiones, estaría indicada la realización de una biopsia cerebral que confirme la sospecha diagnóstica.



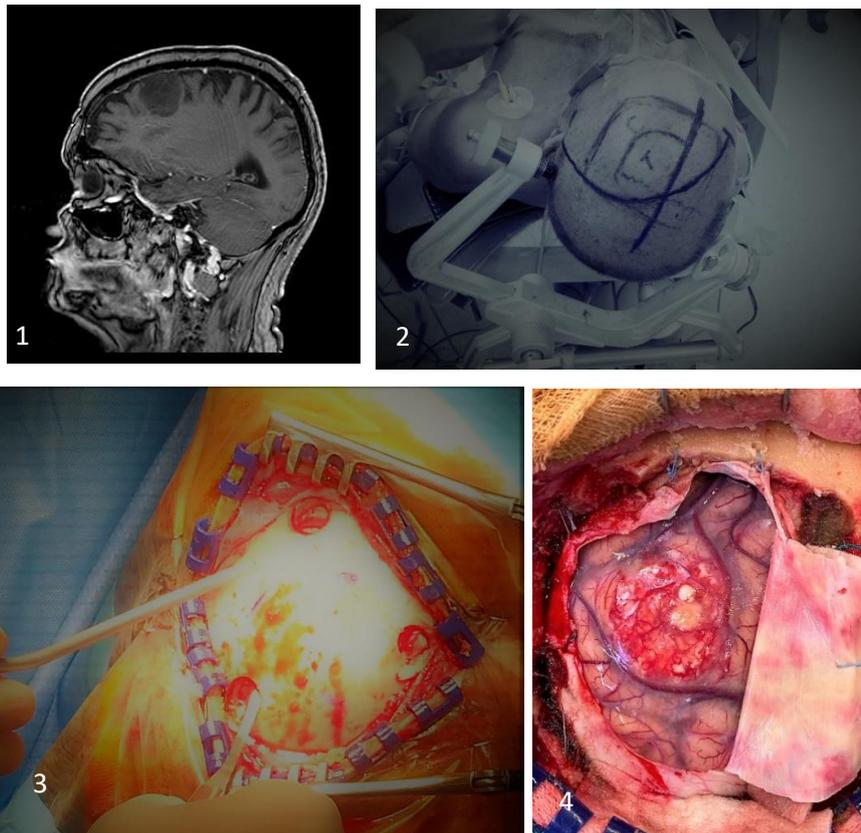
*Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto.*

## **2. Cirugía abierta mediante craneotomía y extirpación tumoral radical o citorreducción tumoral**

La cirugía de un tumor cerebral requiere una preparación y una planificación previas, con la ayuda inestimable de las pruebas diagnósticas de neuroimagen. La técnica quirúrgica elegida se lleva a cabo mediante la visión amplificada de un microscopio quirúrgico o con técnica endoscópica.

Según la localización y profundidad tumoral, se realizarán diferentes abordajes o craneotomías: frontal, pterional, temporal, suboccipital, transesfenoidal... La craneotomía debe

realizarse centrada en la lesión y del tamaño exacto necesario para abordarla cómodamente con el menor riesgo posible. A través de ella, se ingresará en el parénquima cerebral hasta llegar a la tumoración, a ser posible, a través de surcos o cisternas, buscando el abordaje menos lesivo del parénquima adyacente sano. La resección puede ser completa bien resección parcial o subtotal, cuando el tumor engloba estructuras neurovasculares o infiltra regiones de alta elocuencia y no es posible extirparse en su totalidad con seguridad.



*Imagen radiológica de tumor frontal izquierdo (Fig.1); Posición del paciente en la mesa quirúrgica y planificación de la incisión quirúrgica y la craneotomía sobre la piel (Fig.2); Imagen de la realización de una craneotomía frontal (Fig.3); Visualización de la tumoración cortical tras la apertura dural (Fig.4). (Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto).*

### **3. Cirugía endoscópica**

El abordaje al tumor se puede realizar con visión óptica endoscópica en patología tumoral de la base craneal aprovechando corredores óseos de la base craneal: región esfenoidal, selar y supraselar, región del clivus o abordaje al seno cavernoso o bien, acceder al sistema ventricular intracraneal en tumores intraventriculares.

El abordaje endoscópico permite realizar cirugías con una visión óptima a través de corredores estrechos anatómicos y de amplitud limitada, pero que consigue resecciones tumorales amplias (endoscopia extendida o expandida) en zonas de difícil acceso y con la mínima morbilidad.

### **Riesgos quirúrgicos de la cirugía del tumor cerebral:**

Existen una serie de riesgos quirúrgicos derivados de la craneotomía, de la extirpación tumoral y de la anestesia general necesaria para llevar a cabo la intervención (valorada por el ASA score).

Las complicaciones variarán en función de la técnica quirúrgica empleada y lugar de asiento tumoral, ya que cada técnica tiene unas complicaciones añadidas específicas.

Las principales complicaciones derivadas de la intervención quirúrgica del tumor cerebral son: la hemorragia, la infección y la fístula de LCR o salida de líquido cefalorraquídeo de la cavidad intracraneal a través de la herida quirúrgica por problemas de cicatrización y cierre (especialmente en cirugía de la base de cráneo).

Otra complicación es el infarto cerebral, consecuencia de una lesión isquémica de la zona intervenida por lesión o trombosis de vasos sanguíneos próximos al tumor.

Pueden producirse lesiones en el tejido adyacente al tumor, por manipulación quirúrgica directa durante la extirpación o, por aumento del edema perilesional, lo que se traducirá en aparición o aumento del déficit neurológico.

Otras posibles complicaciones son las crisis epilépticas y eventos mayores, como: fallo respiratorio, inestabilidad hemodinámica, bradicardia o embolismo gaseoso.

En el postoperatorio, pueden surgir problemas médicos, como: infección del tracto urinario, infección respiratoria, tromboflebitis a nivel del acceso de la vía periférica por donde se administra la medicación endovenosa, trombosis venosa periférica o profunda por la inmovilización y el estado de hipercoagulabilidad en el paciente oncológico; entre otros.

Además, pueden surgir complicaciones añadidas por descompensación de la patología previa del paciente (comorbilidades) o bien agravarse por esta; de ahí, la importancia de incluir los antecedentes médicos del paciente en la valoración de la indicación quirúrgica, puesto que el riesgo asociado a esta puede dispararse (*Chughtai y cols, 2019*).

Muchas de estas patologías postoperatorias requerirán tratamiento médico complementario, y no siempre requerirán tratamiento quirúrgico.

### **Tratamiento médico en el postoperatorio del tumor cerebral:**

En el postoperatorio del tumor cerebral es muy importante un control clínico intensivo del paciente mediante una monitorización continua, una exploración neurológica y un control analítico en las primeras 24 horas. Durante la realización de la cirugía, especialmente en las craneotomías, existe una pérdida hemática relativamente importante, por lo que es preciso evaluar si ha existido descenso en los parámetros sanguíneos (hematocrito, plaquetopenia, anemia aguda). Si fuera así, ocasionalmente, podría precisarse la realización de una transfusión sanguínea ( $Hb < 8$  g/dl).

Es necesario controlar estrechamente el balance hidroelectrolítico que puede descompensarse por la farmacoterapia utilizada durante la cirugía y por la manipulación quirúrgica cerebral (en especial en tumores hipofisarios, acompañados de déficits hormonales). En caso de que dicha descompensación se produzca, puede requerirse la suplementación con sueroterapia y terapias hormonales.

La corticoterapia perioperatoria endovenosa a dosis elevadas se utiliza para disminuir el edema perilesional y la presión intracraneal asociada, que suele elevarse tras la intervención y la manipulación cerebral, especialmente en la cirugía de la metástasis cerebral.

La incidencia de crisis epilépticas postoperatorias, tras la realización de una craneotomía supratentorial de patología no traumática, está estimada en un 15-20%. Son crisis que tienen, generalmente, una buena respuesta al tratamiento antiepiléptico.

No hay evidencia científica para indicar la utilización de los antiepilépticos de manera profiláctica en la prevención de las crisis postquirúrgicas en aquellos pacientes que no han tenido crisis epilépticas previamente. (*Greenhalgh y cols, 2020; Youngerman y cols, 2020*).

De manera profiláctica, se administra heparina sódica para prevenir la enfermedad tromboembólica. Hay que ser cuidadoso con la farmacoterapia anticoagulante, ya que puede incrementar el riesgo hemorrágico en pacientes postoperados (*key y cols, 2019; Mantia y cols 2017*).

## **Anotaciones en el tratamiento quirúrgico en tumores específicos:**

### **Cirugía de la metástasis cerebral.**

Existen algunas características quirúrgicas diferentes según el tipo tumoral.

Las metástasis se comportarán de distinta manera según el origen de la célula tumoral. Suelen ser tumores que producen síntomas por compresión del tejido cerebral circundante en su crecimiento y porque se rodean, de forma característica, de un edema perilesional muy intenso. Según el tipo de célula, también serán lesiones de diferente consistencia y vascularización, lo que puede complicar la resección quirúrgica. Las metástasis de los tumores de pulmón, mama, renal y melanoma suelen dar sangrados intratumorales con frecuencia.

Si es posible, es preferible la resección completa de la metástasis, en lugar de realizar una resección parcial o realizar una biopsia. Pero la indicación del tipo de cirugía a realizar estará condicionada al pronóstico del cáncer de origen que ha producido la metástasis, como ya se ha comentado anteriormente, puesto que se considera una enfermedad sistémica.

Cuando existen factores de buen pronóstico (edad <70 años y Escala de Karnofsky >70), la enfermedad sistémica se encuentra controlada y, además, la lesión es única y abordable, el tratamiento deseable es la extirpación quirúrgica.

También puede estar indicada la cirugía cuando, en estas condiciones previas, existen varias lesiones siendo una de ellas de gran tamaño y su crecimiento pueda suponer un compromiso vital para el paciente.

En general, las metástasis múltiples, de pequeño tamaño o en zonas poco accesibles y en presencia de factores de mal pronóstico, no suelen ser candidatas a una resección quirúrgica.

Tras la intervención quirúrgica, suele ser necesario el tratamiento complementario con radioterapia y quimioterapia, según el protocolo del tumor de origen, así como en aquellos casos en los que la cirugía no sea una opción.

### **Cirugía de tumores de la base craneal, ángulopontocerebeloso y tronco del encéfalo.**

Los meningiomas son lesiones benignas que crecen lentamente de manera extraaxial englobando y presionando estructuras que encuentra a su paso. Dependiendo de la localización, su extirpación quirúrgica puede ser más compleja, especialmente cuando implican al ángulo

pontocerebeloso y a la base de cráneo, ya que pueden verse amenazadas estructuras neurovasculares vitales que se encuentran en estas regiones: seno cavernoso, entrada en el cráneo de los grandes vasos arteriales (polígono de Willis) que, posteriormente, se ramificarán dando el árbol vascular cerebral, salida de grandes venas cerebrales, pares craneales y estructuras del tronco del encéfalo, en el caso de tumores infiltrantes o en tumores gigantes - del ángulo pontocerebeloso por compresión. El schwannoma crece de la vaina nerviosa de un par craneal (VIII, V) a nivel del ángulo pontocerebeloso, generalmente.

Cuando los meningiomas, schwannomas u otros tumores se localizan en estas regiones de importante contenido neurovascular, la extirpación quirúrgica, sin lesionar dichas estructuras, puede ser extremadamente compleja y supone un reto quirúrgico.

La técnica puede ser mediante resección microquirúrgica o mediante abordaje endoscópico. En la resección de estos tumores, se hace imprescindible utilizar técnicas intraoperatorias que ayuden a preservar la función de dichas estructuras neurovasculares: estudio electromiográfico intraoperatorio con monitorización de potenciales de vías sensitivas y motoras (PESS y PEM), estímulo intraoperatorio de los pares craneales y utilización de ecodoppler intraoperatorio para valorar el flujo de vasos adyacentes al tumor.

El ecodoppler es especialmente importante en tumores de base de cráneo con relaciones vasculares íntimas con grandes vasos: carótidas, arterias vertebrales, ACM, ACA, ACP.

### **Cirugía del tumor glial.**

Los tumores gliales son tumores infiltrativos que tienen predilección por desarrollarse en áreas elocuentes (motora y lenguaje), por lo que el tratamiento quirúrgico es mucho más complejo que en otros tumores y, en ocasiones, no es posible su extirpación completa.

Esto es especialmente delicado en los tumores gliales de grados I y II de la OMS (bajo grado) y en los gliomas anaplásicos de lenta evolución (III de la OMS), que suelen comportarse con cierta benignidad. Suelen ser asintomáticos o producir escasos síntomas, puesto que crecen lentamente y, aunque infiltran el tejido cerebral, no destruyen la funcionalidad de dicho tejido.

En la resonancia, son tumores que muestran baja velocidad de crecimiento en estudios seriados, que no captan generalmente contraste, que muestran ratios bajas de perfusión y características de benignidad en el estudio de espectroscopia.

Durante un tiempo variable y dependiendo de sus características moleculares, estos tumores mantienen una estabilidad clínica y radiológica. Se consideran pacientes estables aquellos que son asintomáticos o presentan clínica leve que no varía durante el tiempo (crisis controladas con tratamiento, por ejemplo) y radiológicamente, cuando la lesión tumoral en la resonancia no presenta cambios que sugieran malignidad: aumento o progresión del tamaño tumoral, captación de contraste o aumento de las ratios de perfusión y cambios de malignidad en el estudio de espectroscopia (*Monga y cols, 2016*).

Esta estabilidad es de unos 5 a 8 años en los gliomas de grado III y de 10 a 15 en los gliomas de grado II. Pasado este tiempo, viran hacia un grado más agresivo (III o IV).

Debido a esta evolución, se ha comenzado a cambiar la idea que determinaba la opción de un tratamiento conservador expectante con controles de imagen cercanos, hacia un tratamiento quirúrgico más agresivo, aunque aún es una decisión complicada y controvertida en aquellos incidentales (*Shah y cols, 2011*). Posteriormente y según el grado histológico (III o IV), es necesario complementar esta con un tratamiento de quimioterapia y radioterapia adyuvantes con el fin de retrasar su transformación maligna y prolongar la supervivencia (*Larsson y cols, 2020*).

Ante un tumor de bajo grado, la tendencia actual es realizar una cirugía precoz mediante la máxima resección posible, pero, de forma segura, respetando la funcionalidad de la region donde asienta el tumor. La cirugía en estos tumores sigue suponiendo un reto extremadamente complejo por ser tumores infiltrantes difusos, puesto que la extirpación radical tumoral no debe ser a costa de producir secuelas postoperatorias graves que puedan limitar la calidad de vida del paciente (*Duffau y cols, 2013; Vogelbaum y cols, 2019*).

La realización de estas cirugías tan complejas y, con el mínimo riesgo de daño funcional, ha sido posible, en los últimos años, debido a la enorme implementación y desarrollo de las herramientas neuroquirúrgicas intraoperatorias: anestésicas, tecnológicas y de imagen diagnóstica.

## Herramientas diagnósticas utilizadas intraoperatoriamente para asistir y facilitar la técnica quirúrgica:

- **Neuronavegación (óptica o magnética).**

Es un instrumento esencial para la realización de una biopsia cerebral cerrada, pero también se utiliza para facilitar la localización y el abordaje en la resección quirúrgica de lesiones tumorales profundas o en patología de la base craneal.

- **Resonancia magnética intraoperatoria.**

Especialmente usada en la cirugía del glioma, puesto que es una lesión infiltrante en la cual el grado de extensión de la resección quirúrgica tiene un gran impacto en la supervivencia del paciente (*Sanaí y cols, 2011*). Tras la intervención, la resonancia magnética es la prueba de imagen de control gold estándar para comprobar el grado de extensión de la resección tumoral. Debe ser realizada en las primeras 48-72 horas postoperatorias con el fin de diferenciar el posible resto tumoral de los cambios de imagen postquirúrgicos.

La resonancia intraoperatoria tiene una alta sensibilidad (>80%) y especificidad (>95%) a la hora de valorar si existe un resto tumoral, por lo que permite al neurocirujano, durante la misma intervención, valorar la imagen y comprobar que la resección ha sido completa (*Hirschl y cols, 2009; Pamir y cols, 2013*).

- **Ecografía intraoperatoria (US).**

La ecografía intraoperatoria es una técnica sencilla y barata que se utiliza para dirigir la craneotomía y la resección tumoral en tumores supratentoriales en tiempo real. La utilización de un ecógrafo bidimensional (2D) a través de la craneotomía mediante la realización de cortes axiales y sagitales, permite la localización de tumoraciones de la convexidad, pero también de las subcorticales profundas.

El 80% de los tumores gliales de bajo grado y casi el 100% de los gliomas de alto grado son identificables mediante ecografía (*López-Hernández y cols, 2008*).

Además de ser una herramienta útil en la localización de la lesión, permite, tras su extirpación, confirmar que la resección ha sido completa.

Presenta algunas limitaciones como la dificultad en la interpretación de las imágenes y la presencia de artefactos producidos por la presencia de aire y sangre en el lecho tumoral durante la resección (*Mayfrank, Bertalanffy y cols, 1994; Krivosheya y cols, 2016*).

- **EMG intraoperatoria con monitorización de potenciales de vías sensitivas y motoras (PESS y PEM).**

El control electromiográfico intraoperatorio de las vías motoras sensitivas y de pares craneales es una herramienta fundamental en las cirugías de base craneal y cirugía del ángulo pontocerebeloso (figuras 1 y 2), ya que las tumoraciones asientan comprimiendo o englobando estructuras neurovasculares vitales adyacentes. Alteraciones del trazado electromiográfico de las estructuras nerviosas monitorizadas durante la cirugía, pueden ser indispensables para lograr preservar su función.



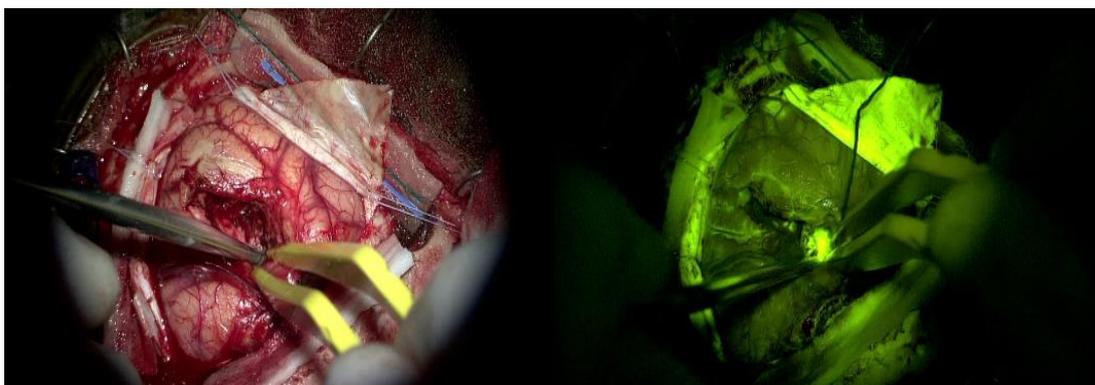
*Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto.*

- **Colorantes intraoperatorios para cirugía oncológica (fluoresceína, ácido 5- aminolevulínico o 5 -ala).**

Los tumores malignos que infiltran el tejido nervioso rompen la barrera hematoencefálica, por lo que las células tumorales generalmente presentan captación de contraste. Aprovechando esta situación, durante la intervención quirúrgica, se utilizan agentes fluorescentes específicos (fluoresceína, ácido 5- aminolevulínico o 5 -ala) que, administrados por vía endovenosa y, mediante un filtro con una luz de una longitud de onda determinada emitida por el microscopio quirúrgico, se puede visualizar una cierta fluorescencia emitida por las células

tumorales que han captado dicho contraste. Esto permite dirigir y facilitar la ampliación de la resección quirúrgica tumoral (Cage, Berger y cols, 2013).

Existen algunas situaciones a tener en cuenta, como que algunos tumores presentan escasa captación o no captan en absoluto (gliomas de bajo grado), o que el tejido y las estructuras circundantes no tumorales (piamadre, vasos...) puedan presentar cierta captación bien por edema o por la manipulación quirúrgica, y que va siendo cada vez más intensa y extensa según discurre el tiempo quirúrgico. Por todo ello, dicha fluorescencia debe interpretarse con cautela (Hadjipanayis, Stummer y cols, 2019; Wei y cols, 2019).



*Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto.*

- **Mapping cerebral mediante electroestimulación intraoperatoria corticosubcortical.**

En los tumores que infiltran áreas elocuentes, generalmente en los gliomas difusos, se utiliza la técnica del mapeo cortical intraoperatorio (mapping).

Esta técnica tiene como objetivo extirpar el tumor teniendo en cuenta los límites funcionales y no los márgenes anatómicos oncológicos, especialmente, cuando están implicadas áreas elocuentes con función sensorial, motora, ejecutiva, viso-espacial o del lenguaje con el fin de evitar su lesión (Duffau y cols, 2003). Además, existe evidencia de que el uso de mapping intraoperatorio en la resección del glioma de bajo grado puede aumentar la supervivencia (Sanai y cols, 2011).

Durante la resección tumoral subpial, se va realizando un mapeo eléctrico mediante la estimulación directa de varios puntos, tanto a nivel cortical como a nivel subcortical, con el fin de respetar la corteza funcional y las vías de asociación.

Con este trazado eléctrico, se delimita e identifica la región funcional, lo que permite aumentar el grado de resección tumoral al máximo (hasta un 30-40%) y preservar la función neurológica disminuyendo significativamente la morbilidad postquirúrgica (*Krivosheyay cols, 2016; Duffau y cols, 2003*).

- **Cirugía en paciente despierto (awake surgery).**

El mapeo eléctrico se puede realizar con el paciente despierto (awake surgery), lo que aumentaría aún más la seguridad de esta técnica. Esta técnica consiste en realizar la valoración de la función motora, ejecutiva y del lenguaje de forma intraoperatoria, mientras el paciente realiza determinadas actividades relacionadas con la función que se desea preservar, al tiempo que se realiza la resección tumoral (*Duffau y cols, 2013; Pallud y cols, 2017*).

El paciente se encuentra sedado con mascarilla laríngea y el anestesista modifica el grado de sedación mientras se lleva a cabo la cirugía (asleep-awake-asleep). Mientras el neurocirujano procede a la resección del tumor, el paciente realiza una serie de ejercicios dirigidos y previamente preparados y que están relacionados con la función concreta del área a resecar. De esta manera se puede delimitar el área funcional cuando determinada actividad falla y se interrumpe de forma transitoria (stop o secuestro de la función: anomia, pérdida de movilidad...). Esto permite interrumpir y reconducir la resección para no dañar ese área funcional, así como buscar regiones adyacentes más seguras para continuar la resección.

Realizar la cirugía en paciente despierto es especialmente útil en tumores que impliquen áreas del lenguaje, ya que no son valorables con el paciente sedado. (*Hervey-Jumper y cols, 2020*).

Es una técnica relativamente segura, con un riesgo de complicaciones perioperatorias de alrededor del 10%, pero, para ello, debe existir una selección correcta del paciente. Es importante valorar, a la hora de minimizar el riesgo quirúrgico y anestésico, el índice de masa corporal del paciente, el hábito tabáquico o la existencia de patología pulmonar previa, historia personal de alteración emocional o psiquiátrica (el paciente debe colaborar), existencia de crisis epilépticas de mal control (ya que el riesgo de crisis en esta cirugía es sensiblemente más elevado) o el tamaño y la localización tumoral (*Arzoine y cols, 2020; Pallud y cols, 2017*).

Todas estas técnicas y herramientas han revolucionado la cirugía oncológica del glioma, ya que han permitido aumentar el grado de resección tumoral con aumento de la esperanza de

vida, pero también respetando la función y por tanto la calidad de vida del paciente (Duffau y cols, 2013).



Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Donostia dentro del marco del proyecto.

#### 1.2.10. CIRUGÍA EN EL PACIENTE FRÁGIL CON TUMOR CEREBRAL

En departamentos quirúrgicos, es escaso el número de publicaciones que hacen referencia a la fragilidad, pero, poco a poco, van apareciendo más estudios, según tomamos conciencia de la importancia y su implicación en la enfermedad y en los resultados postoperatorios.

Estudios realizados por Servicios de Cirugía Torácica, Urología, Cirugía General, Cirugía Vascular, entre otros, evidencian la importante relación entre la fragilidad y la morbi- mortalidad postoperatoria (Asano y cols, 2009; Makary y cols, 2010; Tsiouris y cols, 2013; Robinson y cols, 2015; Lin y cols, 2016; Cloney y cols, 2016; Richards y cols, 2018).

La intervención quirúrgica mayor supone una agresión física que puede desestabilizar el estado basal del enfermo. A esta circunstancia, se añade, además, la angustia psicológica que supone el evento en sí y la incertidumbre diagnóstica de una patología aún no definida que puede tener un pronóstico sombrío (Hoover y cols, 2013; Chughtai y cols, 2019).

Debido a todas estas agresiones externas, a las que sumaremos la reserva física y funcional del enfermo, que puede ser de base limitada, el estado basal del enfermo puede cambiar a un estado prefrágil o frágil, con las consecuencias graves que ello podría ocasionar en el curso de la enfermedad (Youngerman y cols, 2018; Asemota y cols, 2019).

Este aumento de la necesidad de evaluar la fragilidad, también en los servicios quirúrgicos, con el objetivo de mejorar la calidad asistencial de los pacientes frágiles intervenidos, se ha visto reflejado, así mismo, en la patología oncológica cerebral (*Cloney y cols, 2016; Youngerman y cols, 2018; Isobe y cols, 2018; Asemota y cols, 2019; Harland y cols, 2020*).

Los pacientes diagnosticados de tumor cerebral tienen características especiales. Suelen partir de una buena forma física y en estado basal robusto o prefrágil, ya que la mayoría de ellos, en el inicio del diagnóstico, presentan escasos signos y síntomas físicos de enfermedad, pero con un importante componente cognitivo (por afectación del tumor) y emocional (patología que genera un gran estrés psicológico en el paciente). Cuando presentan signos, estos suelen comprometer la autonomía del paciente, consecuencia de la presencia de déficits neurológicos por infiltración o compromiso de áreas cerebrales funcionales elocuentes (*Krainik y cols, 2003; Shields y cols, 2014; Krivosheya y cols, 2016*).

En los tumores benignos, es frecuente que el crecimiento sea lento y que el cerebro vaya adaptándose de manera extraordinaria a ese compromiso progresivo de espacio escaso que, poco a poco, va acaparando el tumor en su crecimiento, hasta llegar al límite de su capacidad de resistencia y comiencen a aparecer los síntomas.

En el caso de los tumores malignos, los síntomas o signos son tan repentinos por el crecimiento rápido y agresivo que, muchas veces, no ha dado tiempo a instaurarse un daño cerebral permanente y puede revertirse la situación o aliviarse, al menos, con farmacoterapia dirigida a disminuir la inflamación vasogénica peritumoral.

Además, los signos y síntomas neurológicos son bruscos y evidentes, con gran afectación funcional, por lo que la persona enferma suele consultar con el profesional de forma precoz lo que facilita, en muchos casos, el poder frenar el progreso sintomático al inicio de la enfermedad.

Muchos de los pacientes que ingresan en Neurocirugía, con diagnóstico de tumor cerebral, son de edad avanzada y presentan comorbilidades (*Isobe y cols, 2018*). En muchas ocasiones, por descompensación de estas comorbilidades y propiciado por la enfermedad tumoral, el ingreso prolongado, la terapia corticoidea, etc., los pacientes suelen requerir, durante su ingreso, una atención multidisciplinar por médicos de otras especialidades (Medicina Interna, Cardiología, Rehabilitación, Enfermedades Infecciosas, Endocrinología) (*Cloney y cols, 2016; Cohen-Inbar y cols, 2019*).

Generalmente, las indicaciones quirúrgicas se basan en el tipo de patología (en este caso el tipo de tumor y localización, previendo la posible aparición de secuelas discapacitantes),

estado basal del paciente (Escala KNF) edad y comorbilidades mediante la clasificación “ASA” de riesgo anestésico (*Makary y cols, 2010; Richards y cols, 2018*).

A pesar de ser rigurosos, observamos que algunos pacientes, a pesar de su apariencia frágil, presentan escasas o nulas complicaciones postoperatorias y la intervención quirúrgica es bien tolerada, lo que podría ser debido a que no se incluye la reserva funcional del paciente en la evaluación preoperatoria (*Dunne y cols, 2013*).

Por todo esto, surge el interés de ordenar e identificar una serie de variables asociadas con la fragilidad en el paciente neuroquirúrgico oncológico con el fin de incluir la valoración de dicha reserva funcional e identificar factores que pueden añadir aún más riesgo al proceso quirúrgico y propiciar un mal resultado postoperatorio (*Isobe y cols, 2018; Harland y cols, 2020*).

Si además de identificar estos factores de riesgo de fragilidad, conseguimos aislar aquellos modificables, podremos disminuir su impacto y adelantarnos a los posibles efectos adversos para lograr mejorar nuestra atención quirúrgica y conseguir dar una mayor calidad de vida a los pacientes oncológicos.

Esto último, es especialmente importante en la cirugía oncológica cerebral, en especial en los tumores malignos en los que una resección completa puede no ser curativa y la expectativa de vida limitada, por lo que minimizar la morbilidad postoperatoria y preservar la funcionalidad y la calidad de vida del enfermo es prioritario (*Cloney y cols, 2016; Taphoorn y cols, 2018; Cohen-Inbar y cols, 2019; Harland y cols, 2020*).

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La cirugía implica someter a un paciente a un estado de agresión física y psíquica, situarle en un estado especial de vulnerabilidad en el que el paciente sano puede pasar a un estado de fragilidad o aquél que ya partía de una situación prefrágil o frágil, aumentar su estado de fragilidad pudiendo llegar a discapacidad y dependencia.

Consideramos recoger y analizar una serie de casos de pacientes con tumor cerebral que se someten a una intervención quirúrgica mayor electiva para estudiar el impacto de la fragilidad en ellos.

### **HIPÓTESIS:**

- Los pacientes con tumor cerebral son pacientes potencialmente frágiles, o se comportan como tales.
- El someterse a una intervención neuroquirúrgica es un factor de riesgo de fragilidad.
- Los pacientes frágiles o prefrágiles tienen riesgo de presentar mayores complicaciones postoperatorias, peor pronóstico, mayor riesgo de incapacidad funcional y dependencia, mayor riesgo de caídas, empeoramiento de la calidad de vida e incluso muerte prematura.
- Identificar pacientes frágiles podría ayudarnos a prevenir efectos adversos, ayudar en la toma de decisión terapéutica de manera protocolizada y mejorar los resultados funcionales postquirúrgicos, en detrimento del bienestar del paciente y la optimización de recursos.
- La fragilidad puede ser una herramienta adicional interesante para el seguimiento de los pacientes con tumor cerebral.

### **OBJETIVOS:**

#### **OBJETIVOS PRINCIPALES:**

- Identificar pacientes frágiles en una muestra de pacientes con tumor cerebral a los que se les va a practicar una intervención neuroquirúrgica.
- Identificar factores de riesgo de fragilidad con poder predictivo de efectos adversos en estos pacientes.

- Validar y demostrar la fiabilidad, sencillez y reproductibilidad de las escalas que miden la fragilidad en la práctica clínica.
- Demostrar que la fragilidad se asocia a mayores complicaciones postoperatorias, peor pronóstico, mayor riesgo de incapacidad funcional y dependencia, mayor riesgo de caídas, empeoramiento de la calidad de vida e incluso muerte prematura.

#### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- El identificar estos factores de riesgo de fragilidad, predictivos y objetivos, de uso sencillo, rápidos, eficaces y reproductibles, permitirían la prevención precoz de complicaciones y efectos adversos, al menos disminuir su impacto negativo en el paciente. Podrían desarrollarse medidas específicas e individualizadas de prevención precoz y estrategias para disminuir el impacto de las complicaciones o efectos adversos en el momento perioperatorio (implantación de protocolos).
- Relacionar fragilidad y la práctica de una cirugía segura. Introducir la fragilidad como variable objetiva en el paciente que se va a someter a una cirugía electiva mayor, con el fin de buscar una óptima toma de decisión terapéutica. Predecir posibles complicaciones y la evolución clínica y funcional posterior del paciente, podría ayudar en la toma de decisión quirúrgica óptima, así como en la planificación quirúrgica que será llevada a cabo en pacientes graves y pluripatológicos, en especial en tumores malignos, con elevado riesgo de déficits funcionales invalidantes (biopsia o resección agresiva), y facilitar la implantación de protocolos.
- Introducir la fragilidad como herramienta adicional en el seguimiento de los pacientes con tumor cerebral.

### 3. METODOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio de carácter clínico, se realizó mediante la recogida y el análisis de datos de una cohorte de 131 pacientes que ingresaron con diagnóstico de tumor cerebral en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Donostia, hospital terciario de Guipúzcoa, durante un periodo de 18 meses (*mayo de 2017 - octubre de 2018*).

El periodo de recogida de datos de este estudio de 131 pacientes fue de 24 meses (desde mayo 2017 a mayo de 2019), incluyendo un periodo de seguimiento postoperatorio mínimo de 6 meses.

El diagnóstico clínico y radiológico de tumor cerebral en la mayor parte de los pacientes se realizó en el Servicio de Urgencias mediante una prueba de imagen radiológica, generalmente por TC cerebral. En otras ocasiones, el diagnóstico de tumor cerebral provino de otros Servicios (Neurología, Medicina Interna, Medicina de Atención Primaria principalmente) derivados al especialista de Neurocirugía para valoración ante dicho hallazgo.

La información se recogió durante el ingreso del paciente en planta de Hospitalización de Neurocirugía, mientras se completaba el estudio preoperatorio, y fue recogida en todo momento del estudio por un mismo cirujano (la investigadora), mediante la realización de entrevista clínica directa al paciente y la familia en los casos en los que el paciente consentía a ello. Dicha información fue contrastada y completada con la base de datos clínicos Osabide Global de Osakidetza.

Además de las variables de carácter médico-clínico y epidemiológico, se recogieron los resultados de una serie de escalas clínicas validadas realizadas a los pacientes antes de intervenir quirúrgicamente: escala de Karnofsky, escala de Barthel, escala FRAIL, Índice de Tilburg y test de la Velocidad de la Marcha. A los dos meses desde la intervención quirúrgica, se realizaron estas mismas escalas y se añadieron, además, datos relevantes sobre el procedimiento quirúrgico, el curso postoperatorio y las posibles complicaciones postquirúrgicas que pudieran aparecer.

Toda la información fue recogida de manera prospectiva por un mismo cirujano, médico adjunto especialista en Neurocirugía, (la investigadora), con el objetivo de disminuir el sesgo interobservador, así como el seguimiento posterior de los pacientes.

La información fue ordenada y sintetizada en una base de datos Excel y utilizada para su análisis estadístico posterior mediante el paquete estadístico STATA versión 14.0.

El proyecto de este trabajo de investigación fue previamente revisado y aceptado por el Comité de Ética de Guipúzcoa CEIC, PTP-FTC-2017-01. Así, a cada uno de los pacientes (y/ o familia o tutor legal en algunos casos concretos), y previamente a cualquier recogida de datos,

se entregó y explicó un consentimiento informado revisado por dicho Comité de Ética con vistas a permitirnos utilizar los datos con fines científicos. No se incluyó en el estudio a ningún paciente que no hubiera aceptado participar en el estudio y que no hubiera firmado previamente el consentimiento informado.

Sólo se recogieron pacientes a los que se le realizaron cirugías electivas, se excluyeron las urgentes. Tampoco se incluyeron aquellos pacientes que presentaban una alteración severa en el lenguaje o cognición que impidiera una evaluación clínica correcta.

*De acuerdo a la Ley orgánica 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica, así como en el Real Decreto 223/2004 que regula los ensayos clínicos y funciones asignadas a los CEIC, así como el Decreto 3/2005 de 11 de enero en la que se creó el CEIC Autonómico, el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-C).*

Todos los datos de carácter personal, únicamente eran conocidos y manejados por la persona que recogió los datos (la investigadora), puesto que a cada paciente se asoció un código numérico con el fin de eliminar aquellos datos que hubieran podido permitir su identificación (nombre, apellidos, número de historia), de acuerdo con la *Ley orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales*.

En total se recogió una serie de 131 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral en dicho periodo de 18 meses.

De todos ellos, cinco pacientes no fueron finalmente intervenidos por su mala situación clínica (Karnofsky, edad, comorbilidad) y radiológica (aspecto de tumoración maligna) y fueron derivados directamente al Servicio de Cuidados Paliativos.

Del grupo sometido a intervención quirúrgica, ocho pacientes no pudieron ser evaluados a los dos meses de la cirugía porque fallecieron en el postoperatorio inmediato. Estos pacientes fueron recogidos para evaluar de manera observacional qué factores de riesgo pudieron influir en tan veloz y fatal desenlace, si, como suponemos, serán pacientes con un elevado índice de fragilidad, siempre considerando que es un número muy limitado de pacientes como para obtener conclusiones significativas.

Se recogió un diagnóstico definitivo no tumoral de uno de los pacientes intervenidos y seguidos. Diagnosticado al inicio mediante prueba de imagen de proceso tumoral, finalmente el resultado anatomopatológico fue de patología infecciosa (absceso cerebral).

La valoración de escalas de fragilidad, entrevista clínica y recogida de datos completa tanto preoperatoria como postoperatoria y seguimiento posterior se realizó a 117 pacientes.

Los datos de todos los pacientes se analizaron de manera global, y posteriormente se analizaron segregados en dos grupos según malignidad o benignidad tumoral una vez obtenido

resultado anatomopatológico, obteniéndose un número de 70 pacientes con diagnóstico de tumoración maligna y 47 pacientes con diagnóstico de tumoración benigna.

### **3.1. METODOLOGÍA Y VARIABLES A ESTUDIO**

La investigadora seleccionó al paciente con tumor cerebral potencialmente quirúrgico de manera prospectiva, y previamente a la intervención y mediante entrevista clínica que incluyó exploración clínica y anamnesis, se recogieron una serie de 60 variables y se realizaron cinco escalas clínicas validadas que valoran autonomía, movilidad y fragilidad.

Siempre que fue posible, se realizó la entrevista al paciente en presencia de algún familiar, en especial en algunas situaciones especiales o en casos de edad avanzada, previa firma del consentimiento informado y completando la recogida de datos con la historia clínica mediante la base de datos clínica Osabide Global (Osakidetza).

La recogida de todas estas variables de cada uno de los pacientes, se archivaron en bases de datos en formato Excel, separando los datos de identificación de estos.

Las escalas clínicas que se evaluaron fueron: la Escala de Karnofsky \*, Escala de Barthel \*, Índice de fragilidad de Tilburg\*, Índice de fragilidad de FRAIL\*, y test de la Velocidad de la marcha (Gait Velocity) \* (ver anexo).

### **3.2. VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD Y AUTONOMÍA: ESCALAS UTILIZADAS**

Estas escalas validadas se eligieron por ser sencillas, rápidas y fiables, y que se complementan entre ellas, permitiéndonos recoger datos de una manera objetiva. Esto es posible también en este tipo de pacientes en los que, por su patología, suelen ser de edad avanzada o presentar cierto grado de afectación cognitiva al diagnóstico, y pueden ser poco colaboradores a la hora de realizarles una batería de preguntas o realizarles una exploración física. A pesar de ello, en mi estudio no incluí como factores de riesgo de fragilidad el deterioro cognitivo, por lo que no incluí pacientes que pudieran presentarlo.

### **3.2.1. ESCALA DE BARTHEL**

El índice de Barthel es una herramienta ampliamente utilizada que mide la autonomía del paciente para desarrollar sus actividades de la vida diaria, el grado de dependencia física del paciente.

Valora 10 ítems relacionados con la vida cotidiana: comer, lavarse, vestirse, arreglarse, las deposiciones y la micción, usar el retrete, trasladarse, deambular y subir escalones.

Su rango se encuentra entre 100 y 5 puntos, siendo, a una menor puntuación, más dependencia; y a mayor puntuación, más independencia.

### **3.2.2. ESCALA DE KARNOFSKY**

La escala de Karnofsky es una escala que nos permite valorar el estado funcional de pacientes, su grado de autonomía. Principalmente evalúa la capacidad del paciente de realizar una actividad normal incluyendo cuidarse y atenderse por sí mismo y de desarrollar su actividad laboral.

Es muy usada en pacientes oncológicos, y en estudios clínicos puesto que parece correlacionar la funcionalidad del paciente y su situación de bienestar o calidad de vida.

### **3.2.3. ÍNDICE DE FRAGILIDAD DE TILBURG**

La mayoría de las escalas de fragilidad están basadas en aspecto fenotípicos de fragilidad, incluyendo factores físicos en su mayoría para realizar la evaluación del paciente frágil, pero no recogen aspectos de índole cognitiva.

Incluí esta escala por ser una de las que más completa me ha parecido, puesto que además de considerar aspectos físicos, recoge un amplio número de factores psicológicos y sociales y tiene una elevada correlación con la fragilidad del paciente.

Considero que incluir factores psicológicos y sociales en este tipo de pacientes es esencial, ya que la patología tumoral tiene un gran impacto psicológico y emocional sobre el paciente y la familia, y ante el elevado riesgo de secuelas y posibilidad de disminución de autonomía, el apoyo psicosocial posterior es una base fundamental en el mantenimiento de una buena calidad de vida futura de estos pacientes.

### **3.2.4. ÍNDICE DE FRAIL**

La escala FRAIL (FRAIL score) fue validada por Morley y colaboradores, está basada en el modelo fenotípico de la fragilidad.

Es una escala sencilla, fiable y que resta escaso tiempo en su realización, lo cual es un atractivo reclamo en Servicios en los que el volumen de pacientes es importante y el tiempo limitado, y que podría favorecer su continuidad en el cumplimiento de su utilización diaria.

En esta escala se valoran 5 parámetros asociados a fragilidad: Fatigue, Resistance (resistencia), Ambulation (pérdida de movilidad), Loss of Weight (pérdida de peso).

Los resultados se agrupan en 3 rangos de 0 a 5 que indicarían tres estados de fragilidad: Robusto (sano, 0), Pre-Frágil (1-2) y Frágil (3-5).

### **3.2.5. GAIT VELOCITY O TEST DE VELOCIDAD DE LA MARCHA**

Para la realización de este test es necesario contabilizar el tiempo que tarda el paciente en recorrer una distancia concreta establecida previamente, generalmente 4 metros, en llano y sin ayuda, a su ritmo habitual.

Se considera un test sencillo, fiable y reproducible.

El punto de corte de 0,8 metros por segundo, se considera un buen marcador de fragilidad. Así, una marcha con una velocidad superior a 0,8 metros por segundo, se consideraría normal. Por debajo de esta velocidad, muchos estudios consideran que sería un buen indicativo de fragilidad. Además, velocidades inferiores a 0,6 metros por segundo, ha demostrado ser predictora de episodios adversos graves en ancianos, e inferior a 1 metro por segundo lo ha sido de mortalidad y de hospitalización.

## **3.3. SEGUIMIENTO**

El seguimiento y análisis prospectivo de todos los pacientes se completó con una nueva valoración a los dos meses desde la intervención quirúrgica.

Fue realizada por el mismo investigador mediante la recogida de las variables analizadas previamente, realizando las mismas escalas clínicas y recogiendo, así mismo, posibles complicaciones, tanto del postoperatorio inmediato como posterior evolución.

### 3.4. VARIABLES DE ESTUDIO

Se recogen los datos siguientes:

1. Edad y fecha de nacimiento del paciente
2. Género del paciente
3. Diagnóstico tumoral probable (por imagen radiológica de neuroresonancia cerebral)
4. Diagnóstico anatomo-patológico tumoral definitivo
5. Farmacoterapia: fármacos anticoagulantes o antiagregantes, antidiabéticos orales o insulino-terapia, antihipertensivos, antidislipémicos. También se recogen fármacos antidepresivos/estabilizadores del ánimo.
6. Hábito tabáquico activo.
7. Patologías crónicas del paciente.
8. Tipo de patología crónica: respiratoria, cardiovascular, neurológica, digestiva, renal, tiroidea, hematológica.
9. Antecedente de cáncer.
10. Obesidad (IMC>30).
11. Existencia de focalidad neurológica previamente a la intervención quirúrgica.
12. Tipo de focalidad neurológica: paresia, alteración del lenguaje (afasia o disartria).
13. Existencia de alteración de la marcha.
14. Crisis epilépticas preoperatorias.
15. Escalas antes de intervenir quirúrgicamente: Escala de Karnofsky, Escala de Barthel, Índice de fragilidad de Tilburg, Índice de Frail y Test de Velocidad de la Marcha.
16. Valoración de los recursos sociales del paciente (mediante entrevista a la familia, tanto de apoyo familiar como estructura de apoyo al ir a casa, si vive solo, ayuda suficiente, mediante entrevista, a veces contando con la ayuda y valoración de los Servicios de Asistencia social y Paliativos)
17. Administración de terapia corticoidea preoperatoria.
18. Administración de terapia antiepiléptica preoperatoria.
19. Intervención quirúrgica (sí o no).
20. Tipo de intervención quirúrgica (biopsia o craneotomía + resección)
21. Existencia de ingresos previos (en el último año)
22. Existencia de ingresos previos relacionados con el proceso actual
23. Fecha del último ingreso
24. Enfermedades intercurrentes durante el seguimiento.
25. Iniciación del tratamiento rehabilitador durante el ingreso
26. Antecedente de caídas previas
27. Tumor supratentorial o infratentorial
28. Localización tumoral.
29. Tumor múltiple.

30. Lateralidad tumoral.
31. Área de elocuencia de la localización tumoral. Se considera área elocuente: córtex motor, áreas del lenguaje frontal y parietal dominantes, ganglios de la base, tronco encefálico.
32. Tamaño tumoral considerando para la medición la zona captante de contraste en RM cerebral preoperatoria, medidas en mm (AP, LL, CC)
33. Volumen tumoral en ml (cc).
34. Realización de RM cerebral con estudio de perfusión
35. Realización de RM cerebral con estudio de tractografía
36. Administración de tratamiento complementario quimioterápico tras la intervención quirúrgica.
37. Administración de tratamiento complementario radioterápico tras la intervención quirúrgica.
38. Necesidad de valoración por el Servicio de Cuidados Paliativos.
39. Existencia o no de resto tumoral en RM postquirúrgica (cm)
40. Complicaciones postoperatorias
41. Tipo de complicaciones postoperatorias; se recogen las siguientes complicaciones: hemorragia, infarto cerebral perioperatorio, fístula de LCR, complicación de la herida quirúrgica, otras.
42. Necesidad de reintervención por complicaciones
43. Focalidad neurológica al realizar la evaluación postoperatoria.
44. Tipo de focalidad neurológica postoperatoria: paresia, alteración del lenguaje (afasia/disartria).
45. Existencia de alteración de la marcha en la evaluación postquirúrgica.
46. Escalas después de intervenir quirúrgicamente: Escala de Karnofsky, Escala de Barthel, Índice de fragilidad de Tilburg, Índice de Frail y Test de Velocidad de la Marcha.
47. Crisis epilépticas postoperatorias.
48. Síndrome de hipertensión intracraneal en el postoperatorio.
49. Administración de terapia corticoidea postoperatoria.
50. Administración de terapia antiepiléptica postoperatoria.
51. Existencia de recidiva tumoral precoz.
52. Recuperación del déficit neurológico previo.
53. Muerte prematura, fallecimiento del paciente postoperado en el primer mes tras la intervención quirúrgica.
54. Supervivencia a los 6 meses de seguimiento tras la intervención quirúrgica.
55. Fecha del fallecimiento para evaluar la supervivencia.

## 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis se realizarán utilizando el paquete estadístico STATA versión 14.0.

- **Estadística descriptiva:**

Se describen las variables mediante el estadístico más apropiado para la naturaleza y escala de medición de cada una: media y desviación estándar (o mediana y rango intercuartil) para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas en porcentaje para las variables cualitativas.

- **Estadística analítica:**

Se realiza el test de Chi cuadrado o el test de Fisher para comparar la distribución de las variables cualitativas. De manera análoga empleamos la t de Student o la U de Mann whitney para comparar las variables cuantitativas.

Para estimar la curva de supervivencia se emplea el procedimiento de Kaplan Meier.

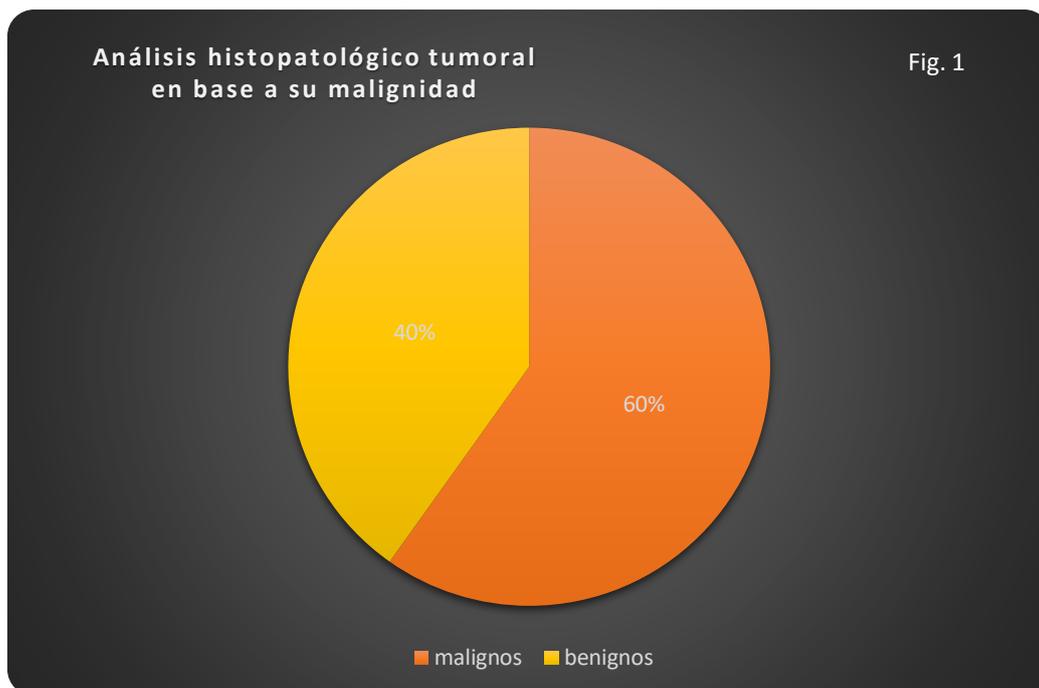
## 5. RESULTADOS

### 5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

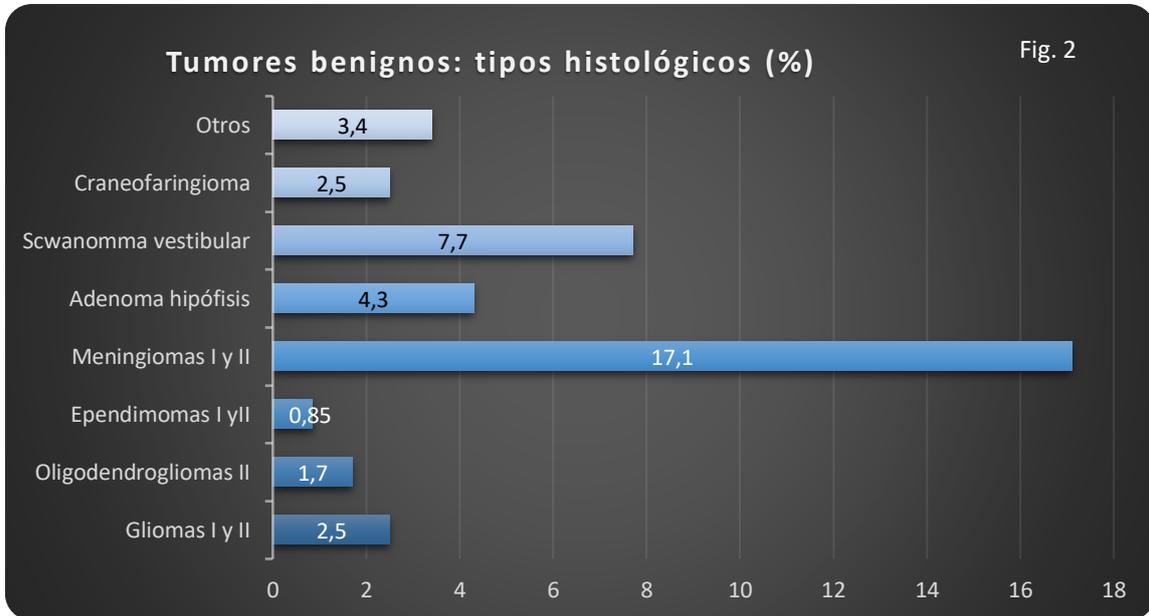
#### 5.1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO GENERAL

Se realiza un análisis descriptivo de las variables recogidas en el grupo general de los 117 pacientes intervenidos quirúrgicamente de tumor cerebral.

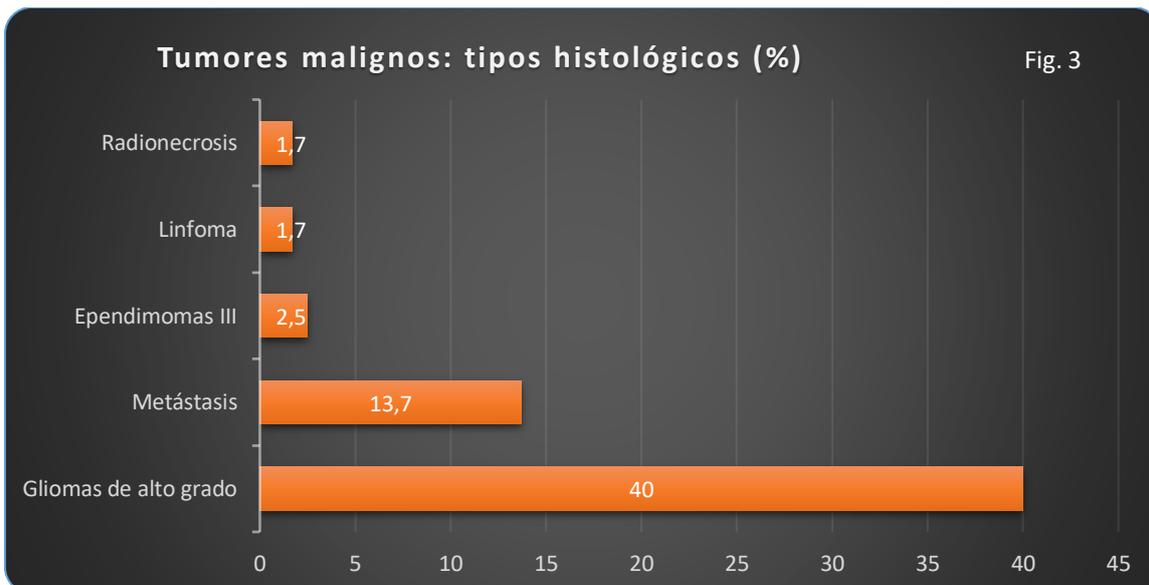
Según el análisis anatómo-patológico de los tumores, son más frecuentes los tumores malignos (70 pacientes, el 59.83%) que los tumores benignos (47 pacientes, 40,17%) (Fig. 1).



De los tipos histológicos estudiados, el tumor benigno más frecuente fue el meningioma grado I y II, con 20 pacientes recogidos (17,1%) (Fig. 2).



El tumor maligno más frecuente fue el glioma de alto grado que incluye los grados III, IV y gliosarcomas (47 pacientes, el 40%), seguido de las metástasis (16 pacientes, el 13,67%) (Fig. 3).



### 5.1.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y HÁBITOS DE VIDA DEL PACIENTE

En cuanto a las características de los pacientes recogidos, no se observaron diferencias en cuanto al sexo (hombres 50,43% y mujeres 49.57%).

Analizando la edad, se recogieron desde los 18 a los 84 años (Mean: 58,91; Desviación estándar: 13,93). El 64% del total de los pacientes intervenidos eran <65 años (n= 74), mientras un 36% estaba por encima de 65 años (n= 43). Los pacientes intervenidos muy añosos son escasos (>80 años sólo el 1,71% del total de la muestra).

No parece influir el hábito tabáquico, ya que se observa un escaso número de pacientes fumadores entre los pacientes recogidos, siendo el 88% no fumadores.

Se observó obesidad en el 29% de los pacientes (IMC> 30 kg/m2 peso dividido altura del individuo al cuadrado).

A excepción de dos pacientes de los 117, el resto refirieron en la entrevista prequirúrgica contar con un tejido social en su entorno cercano (especialmente familia directa) que le apoya y le ayuda en la enfermedad. En las preguntas del Índice de Tilburg: “hay gente a mi alrededor” / “no me siento solo”, el 98,29% contestó afirmativamente a ambas preguntas (Tabla 1).

**Tabla 1. Características del paciente y hábitos de vida. Grupo general:**

Género	Frecuencia	Porcentaje
Hombres	59	50,43%
Mujeres	58	49.57%
<b>Edad</b>		
< o = de 65 años	74	63,25%
> de 65 años	43	36,75%
< o = de 80 años	115	98,29%
> de 80 años	2	1,71%
Hábito tabáquico	14	11.97%
Obesidad:	34	29.06%
Apoyo social	115	98.29%

### 5.1.1.2. FARMACOTERAPIA

Se observó que el 55,17% de los pacientes recogidos tenían tratamiento habitual activo con varios fármacos (polifarmacia).

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que tomaban fármacos (FK) anticoagulantes (AC) y/o antiagregantes (AG) (No 88,89%), antidiabéticos (No 86,32%) o fármacos hipolipemiantes (No 72,65%).

Sí se observó un elevado porcentaje de pacientes hipertensos en tratamiento, un 44% de la muestra general.

En un 20,51% de los pacientes se evidenció estar en tratamiento de manera habitual con fármacos antidepresivos.

En la mayoría de los pacientes (70.69%) se pautó corticoterapia previamente a la intervención, a dosis altas, escasos días (el tiempo quirúrgico medio desde el diagnóstico a la cirugía es de 15-20 días máximo). En cambio, estaban en tratamiento antiepiléptico previamente a la intervención el 42,74% (Tabla 2).

Tabla 2. Farmacoterapia. Grupo general:

Farmacoterapia	Frecuencia	Porcentaje
<b>Polifarmacia:</b>	64	55,17%
<b>Fk AC/ AG:</b>	13	11.11%
<b>FK antidiabéticos:</b>	16	13.68%
<b>Fk antihipertensivos:</b>	52	44.44%
<b>Fk antidislipémicos:</b>	32	27.35%
<b>Fk antidepresivos:</b>	24	20.51%
<b>Corticoterapia preiq</b>	82	70.69%
<b>Anticonvulsivantes preiq</b>	50	42,74%
<b>Corticoterapia postoperatoria</b>	51	45.95%
<b>Anticonvulsivantes postoperatorios</b>	53	47.75%

### 5.1.1.3. COMORBILIDADES

Se observó que la mayor parte de los pacientes presentaban patología de base previamente (el 69%). En un importante número de pacientes, entre la patología de base se encontró el antecedente de cáncer previo (41%).

Como antecedentes, la patología respiratoria (16%) y cardíaca (24%) fueron las más prevalentes. El 23 % de los pacientes tenían una enfermedad neurológica previa sin relación con el proceso actual. Apenas se observó como antecedente patología digestiva (9% de los pacientes), patología renal (5%), enfermedad tiroidea (16 %) o patología hematológica (7%).

El 29,91% de los pacientes recogidos habían tenido al menos un ingreso hospitalario en el último año, y en tan solo el 20,51% de ellos fue relacionado con el proceso tumoral actual.

En el 23,93% de los pacientes se observaron otras patologías intercurrentes durante el ingreso.

El antecedente de caídas previas, factor ligado a la fragilidad, ha sido una variable infrecuente en estos pacientes (87,93% no tenía antecedente de caída) (Tabla3).

**Tabla 3. Comorbilidades. Grupo general:**

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad basal:	81	69.23%
Hipertensión arterial:	52	44,44%
E. respiratoria:	21	17.95%
E. cardiovascular:	28	23,93%
E. neurológica:	27	23.08%
E. digestiva:	10	8.55%
E. renal:	6	5.13%
E. tiroidea:	19	16.24%
E. hematológica:	8	6.84%
E. cáncer:	48	41.03%
Ingresos previos:	35	29.91%
Ingresos proceso actual:	24	20.51%

<b>E. intercurrentes</b>	28	23.93%
<b>Antecedentes Caídas</b>	14	12.07%

#### **5.1.1.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PREOPERATORIAS**

En la exploración prequirúrgica, se observó focalidad neurológica en el 49,57% de los pacientes. De los síntomas preoperatorios más frecuentes hallados en la exploración clínica fueron la paresia (26,50%), el trastorno del lenguaje (17%) y la alteración de la marcha (17%).

En la mayor parte de los pacientes no se observaron crisis epilépticas preoperatorias (76,92%) ni debutaron en el momento del diagnóstico con hipertensión intracranial (80%) (Tabla 4).

#### **5.1.1.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POSTOPERATORIAS**

El 48,70% de los pacientes en la entrevista postoperatoria presentaron focalidad neurológica, siendo la paresia la más frecuente (37.17%), en cambio el trastorno del lenguaje (afasia o disartria) como focalidad postoperatoria fue más infrecuente, sólo se observó en el 12.39% de los pacientes. La ataxia postoperatoria también fue infrecuente, presente en el 16,96% de los pacientes. En un elevado porcentaje de pacientes (58,56%) no se observó recuperación del déficit previo.

En el 43,59% de los pacientes se realizó una RHB precoz (postoperatorio inmediato, durante primera semana postoperatoria).

En escasos pacientes, al realizar la segunda entrevista, se observaron síntomas o signos de hipertensión intracranial, 10 (8.85%) (Tabla 4).

**Tabla 4. Características clínicas preoperatorias y postoperatorias. Grupo general:**

<b>Características clínicas preoperatorias</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Características clínicas postoperatorias</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Focalidad neurológica</b>	58	49.57%	<b>Focalidad neurológica</b>	56	48.70%
<b>Paresia</b>	31	26.50%	<b>Paresia</b>	42	37.17%
<b>T. lenguaje (afasia y/o Disartria)</b>	20	17.09%	<b>T. lenguaje (afasia y/o Disartria)</b>	14	12.39%
<b>T. de la marcha</b>	20	17.09%	<b>T. de la marcha</b>	19	16.96%
<b>Signos HTIC</b>	22	18.80%	<b>Signos HTIC</b>	10	8.85%
<b>Crisis convulsivas</b>	27	23.08%	<b>Crisis convulsivas</b>	27	23.08%
			<b>Recup déficit previo</b>	46	41.44%
			<b>RHB precoz postop</b>	51	43.59%

#### **5.1.1.6. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA Y PATOLOGÍA TUMORAL**

El 84,4% de los pacientes fue intervenido mediante craneotomía y extirpación microquirúrgica radical (n= 98) y el 15,5% mediante biopsia (n= 18).

En la mayoría de los tumores intervenidos, la localización fue supratentorial (82,91%) y de ellos, el 82,05% fueron lesiones únicas. No se observaron diferencias en la lateralidad. La frecuencia fue similar entre lado derecho e izquierdo 37% y 44% respectivamente y con extensión medial se observó en un 17% de los tumores y en un escaso porcentaje fue bilateral (2%).

La localización anatómica más frecuente fue frontal (36 pacientes, 30.77%), seguida de la temporal (14 pacientes, 11.97%, parietal 12 pacientes, 10.26% y ángulopontocerebeloso 12 pacientes, 10.26%).

Se consideró regiones elocuentes: tronco del encéfalo, ganglios basales, región motora y área del lenguaje. Se observó cierta predilección tumoral por áreas elocuentes: tumores en áreas elocuentes en el 69,23% de la muestra (Tabla 5).

**Tabla 5. Intervención quirúrgica y patología tumoral. Grupo general.**

<b>Intervención quirúrgica. Tumor</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Craneotomía</b>	98	84.4%
<b>Biopsia cerebral</b>	18	15,5%
<b>Localización supratentorial</b>	97	82.91%
<b>Lesión única</b>	96	82.05%
<b>Región elocuente</b>	81	69.23%

### 5.1.1.7. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

La tasa de complicaciones postoperatorias en el grupo global fue de 32,76%, similar a las recogidas en la literatura científica (*Lonjaret y cols, 2017; Heitmann Viken y cols, 2018*). Las complicaciones más frecuentes fueron: la hemorragia cerebral (19.83%), la complicación de la herida quirúrgica (14.66%), la fístula de LCR (9.48%) y el infarto cerebral (7.76%).

La necesidad de reintervenir quirúrgicamente una complicación fue infrecuente (7,76%). (Tabla 6).

**Tabla 6. Complicaciones postoperatorias. Grupo general.**

<b>Complicaciones postoperatorias</b>	38	32.76%
<b>Hemorragia</b>	23	19.83%
<b>Infarto cerebral:</b>	9	7.76%
<b>Fístula de LCR:</b>	11	9.48%
<b>Reintervención:</b>	9	7.76%
<b>Herida quirúrgica:</b>	17	14.66%
<b>Resto tumoral (incluye Bx):</b>	34	29.06%
<b>Recidiva precoz</b>	16	14.55%
<b>Reintervenir recidiva precoz:</b>	2	1.82%

*(En la primera columna se recogen frecuencias y en la segunda porcentajes)*

### 5.1.1.8. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO Y RADIOTERÁPICO

El 45% de los pacientes en la muestra global (incluyendo tumores benignos y malignos) recibió tratamiento quimioterápico posterior y el 42% tratamiento radioterápico posterior. (Tabla 7).

**Tabla 7. Tratamiento quimioterápico y radioterápico posterior. Grupo general.**

<b>QT a los dos meses postqx</b>	49,5	45%
<b>RT a los dos meses postqx</b>	46,2	42%

*(En la primera columna se recogen frecuencias y en la segunda porcentajes)*

### 5.1.1.9. MORTALIDAD

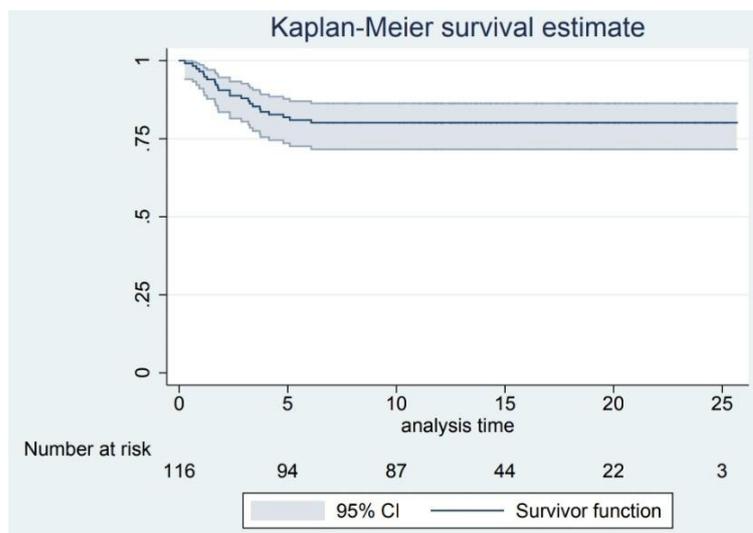
La mayor parte de los pacientes se encuentran vivos a los dos meses del postoperatorio (93,97%). Se observan 7 fallecimientos (6,03%). En el análisis por tipo tumoral, se observó que los fallecimientos tuvieron lugar únicamente en el grupo de tumores malignos.

La mayor parte de los pacientes sobreviven a los seis meses del postoperatorio (80,34%). Se observan 23 fallecimientos (19,66%). En el análisis por tipo tumoral y de supervivencia, se observó que todos los fallecimientos tuvieron lugar también en el grupo de tumores malignos, y que todos los pacientes diagnosticados de tumor benigno sobreviven a los 6 meses de la intervención (Tabla 8).

**Tabla 8. Mortalidad del grupo general.**

<b>Mortalidad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Mortalidad precoz 30 días</b>	1	0,85%
<b>Mortalidad a 2 meses</b>	7	6.03%
<b>Mortalidad a 6 meses.</b>	23	19.66%

### Mortalidad general. Kaplan Meier.



#### 5.1.1.10. ESCALAS PREOPERATORIAS: KARNOFSKY, BARTHEL, I. TILBURG, FRAIL Y GAIT VELOCITY

Analizando las escalas realizadas de manera preoperatoria, se observa que el 80,34% de los pacientes tenían un valor igual o superior a 80 en la escala de KNF, es decir, eran pacientes autónomos que se cuidaban por si solos y realizaban sin esfuerzo una vida normal (n= 94). Así el 19,66% de los pacientes estarían en un rango igual o inferior a 70, con una incapacidad en grado variable. Dentro del siguiente rango de la escala, entre 50-70 estaría sólo el 17,1% de los pacientes totales (n= 20), que supondría una pérdida de autonomía moderada y únicamente 3 pacientes (2,56%) en rango de <50 con una perdida completa de autonomía.

Cuando se evalúa a todos los pacientes mediante la escala de BARTHEL de manera preoperatoria, no se observa ningún paciente en el rango que indica dependencia total (0-20); en el rango de dependencia severa (21-60) encontramos sólo a 6 pacientes (5,13%).

En el rango de la dependencia moderada (61-90) habría 11 pacientes (9,40%) de la muestra total. En el rango que indica dependencia escasa (91-99) tendríamos 9 pacientes (7,69%) y en el rango de independencia total (100), 91 pacientes (77,78%).

Según la escala de Barthel el 85,47% de los pacientes estarían en los rangos que indican dependencia escasa e independencia total, es decir, el 14,53% de los pacientes presentarían una dependencia moderada o severa.

En la escala Tilburg el 58,12% serían robustos y el 41, 88% frágiles.

Según la escala de FRAIL el 35,65% sería robusto, prefrágiles serían el 46,09% de los pacientes y frágiles el 18,26%.

Gait velocity: según esta escala, de manera preoperatoria, identificaríamos 31 pacientes frágiles (26,5%) (gait velocity <0,8 m/s). Serían no frágiles 86 pacientes, el 73,5% de la muestra. (Tabla 9 y 10).

#### **5.1.1.11. ESCALAS POSTOPERATORIAS: KARNOFSKY, BARTHEL, I. TILBURG, FRAIL Y GAIT VELOCITY**

Según la escala de KNF postoperatoria de todos los pacientes intervenidos de la muestra global, el 69,1% de los pacientes tenían un valor igual o superior a 80 en esta escala, es decir, mantenían su autonomía siendo capaces de cuidarse por sí solos y realizar sin esfuerzo una vida normal (n= 76).

El 24,54% de los pacientes (n= 27) se encontraría en el siguiente rango de la escala, entre 50-70, que supondría una pérdida de autonomía moderada, pacientes que son capaces de cuidarse en su mayor parte por sí solos, precisando una ayuda externa no específica variable pero que son incapaces de realizar sus actividades cotidianas de forma normal, incluyendo la actividad laboral.

Se obtuvo un rango de <50 en el 6,37% de los pacientes totales, En este grupo los pacientes son incapaces de valerse por sí mismos y han perdido completamente su autonomía.

Según Barthel, el 78,18% de los pacientes se mantendría en el rango de dependencia escasa e independencia total, es decir con dependencia moderada o severa el 21,82%.

Al observar el índice de Tilburg obtenemos un 71,56% de pacientes no frágiles y un 28,44% de pacientes frágiles.

Según la escala de FRAIL identificaríamos un 39,81% de pacientes robustos, el 40,74% serían prefrágiles y frágiles serían el 19,44%.

Según la escala Gait velocity, identificaríamos 29,09% de pacientes frágiles y serían no frágiles el 70,91% de la muestra (Tabla 9 y 10).

Tabla 9. Grupo general. Escalas preoperatorias y postoperatorias: Karnofsky, Barthel, I. Tilburg, FRAIL y Gait Velocity.

ESCALA	Mean	Std. Dev.	Min	Max
KNF A preoperatoria	84.87179	14.89129	30	100
Barthel A preoperatoria	4.581197	.8634266	2	5
Tilburg A preoperatoria	5.076923	2.918886	0	11
Frail A preoperatoria	1.264957	1.177323	0	4
KNF B postoperatoria	80.45455	19.87975	20	100
BARTHEL B postoperatoria	4.272727	1.233397	1	5
TILBURG B postoperatoria	3.926606	3.149681	0	13
FRAIL B postoperatoria	1.3	1.288979	0	4

Tabla 10. Grupo general. Escalas preoperatorias y postoperatorias: Karnofsky, Barthel, I. Tilburg, FRAIL y Gait Velocity.

Escala preoperatoria	Frecuencia	Porcentaje	Escala postoperatoria	Frecuencia	Porcentaje
<b>KNF</b>			<b>KNF</b>		
>= 80	94	80,34%	>= 80	76	69,1%
50-70	20	17,1%	50-70	27	24,54%
<50	3	2,56%	<= 40 (<50)	7	6,37%
<b>BARTHEL</b>			<b>BARTHEL</b>		
0-20	0	0	0-20 (dep total)	6	5,45%
21-60	6	5,13%	21-60 (dep severa)	9	8,18%
61-90	11	9,40%	61-90 (dep moderada)	9	8,18%
91-99	9	7,69%	91-99 (dep escasa)	11	10%
100	91	77,78%	100 (independencia)	75	68,18%
<b>TILBURG</b>			<b>TILBURG</b>		
Frágiles	49	41,88%	Frágiles	31	28,44%

<b>No frágiles</b>	68	58,12%	<b>No frágiles</b>	78	71,56%
<b>FRAIL</b>			<b>FRAIL</b>		
<b>0 = ROBUSTO</b>	41	35,34%	<b>0 = ROBUSTO</b>	44	40,00%
<b>1 y 2 = PREFRAIL</b>	53	45,69%	<b>1 y 2 = PREFRAIL</b>	45	40,91%
<b>3 y 5 = FRAIL</b>	22	18,97%	<b>3 y 5 = FRAIL</b>	21	19,09%
<b>GAIT VELOCITY</b>			<b>GAIT VELOCITY</b>		
<b>Frágiles</b>	31	26,5%	<b>Frágiles</b>	32	29,09%
<b>No frágiles</b>	86	73,5%	<b>No frágiles</b>	78	78,915%

## 5.1.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO POR SUBGRUPO TUMORAL: TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS

### 5.1.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y HÁBITOS DE VIDA DEL PACIENTE

El 65,96% de los pacientes con tumor cerebral benigno eran < o = de 65 años y 34,04% > de 65 años. Todos los pacientes recogidos eran < de 80 años.

De los pacientes intervenidos de tumor cerebral maligno, el 61,43% eran < o = de 65 años y el 38,57% > de 65 años. El 97,14% eran < o = de 80 años, hubo dos pacientes mayores de 80 años, el 2,86%, que recibieron tratamiento quirúrgico, hay que reseñar que fue mediante biopsia.

Se observó cierta predilección por el sexo femenino (hombres 38% y mujeres 62%) en los tumores benignos. En cuanto al sexo, en los tumores malignos el 58,57% eran hombres y el 41,43% mujeres. En este caso se observa discreta dominancia del sexo masculino sin diferencias significativas.

En ninguno de los dos grupos parece influir el hábito tabáquico, ya que se observó un escaso número de fumadores activos.

Se observó obesidad en el 28% de los pacientes con tumor cerebral benigno y en el 30% de los pacientes con tumor cerebral maligno (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> peso dividido altura del individuo al cuadrado).

Excepto en el caso de un paciente, todos contaban con apoyo social y familiar. En este grupo en cambio, a relativo corto plazo, en la segunda entrevista, se observa cierta claudicación familiar (institucionalización del paciente en centros de media-larga estancia o paliativos o residencia social) en especial aquellos pacientes con pérdida de autonomía (Tabla 1).

**Tabla 1. Características del paciente y hábitos de vida. Tumores benignos y malignos.**

Características	T. BENIGNO		T. MALIGNO	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>Género</b>				
<b>Hombres</b>	18	38%	41	58,57%
<b>Mujeres</b>	29	62%	29	41,43%
<b>Edad (media)</b>				
<b>Min-max</b>		25-79		18- 84
<b>Desv. Estándar</b>		14.79227		61.14286
<b>Mean</b>		55.59574		12.96404
<b>&lt; o = de 65 años</b>	31	65,96%	43	61,43%
<b>&gt; de 65 años</b>	16	34,04%	27	38,57%
<b>&lt; o = de 80 años</b>	47	100%	68	97,14%
<b>&gt; de 80 años</b>	0	0	2	2,86%
<b>Hábito tabáquico</b>	5	11%	9	12,86%
<b>Obesidad:</b>	13	28%	21	30%
<b>Apoyo social</b>	46	98%	69	98.57%

### 5.1.2.2. FARMACOTERAPIA

El 50% de los pacientes recogidos con tumores benignos estaban en tratamiento habitual con varios fármacos (polifarmacia), porcentaje ligeramente elevado en el caso de los pacientes con tumor cerebral maligno, en un 59,42%.

Se observó un elevado porcentaje de pacientes con tumor cerebral maligno con tratamiento antidislipémico, un 28,57%, en cambio, en el grupo de los pacientes con tumores benignos que tomaban dicha medicación el porcentaje fue menor del 15%.

El porcentaje de pacientes con tumor cerebral maligno que consumen fármacos antidepresivos (24,29%) es mayor con respecto al grupo de tumores benignos (15%) y al global (20,51%).

En la mayoría de los pacientes con tumor cerebral maligno (85,51%) se administró corticoterapia previamente a la intervención, a dosis altas, escasos días (el tiempo quirúrgico medio desde el diagnóstico a la cirugía es de 15-20 días máximo).

En un porcentaje del 55,71% de los pacientes con tumores malignos fue necesario pautar un tratamiento anticonvulsivante preoperatorio. Esto es por haber tenido evidencia de crisis convulsivas previas. En cambio, los pacientes con tumores benignos, precisaron tratamiento anticonvulsivante preoperatorio en un 25,53%.

En el grupo de tumor maligno, se administró de manera postoperatoria terapia antiepiléptica en la mitad de los pacientes (57,81%). (Muestra global 48%). En los pacientes con tumores benignos sólo el 34% precisó continuar con terapia antiepiléptica a los dos meses.

En la mayoría de los pacientes con tumor cerebral benigno, fue posible retirar la terapia corticoidea a los dos meses postoperatorios (83% sin tratamiento corticoideo a los dos meses postoperatorios). La mayoría de los pacientes con tumor cerebral maligno precisaron continuar con la terapia corticoidea a los dos meses postoperatorios (67,19% continuaba con tratamiento corticoideo a los dos meses postoperatorios, únicamente en el 32,81% se pudo retirar completamente a los dos meses postoperatorios) (Tabla 2).

**Tabla 2. Farmacoterapia. Tumores benignos y malignos.**

	T. BENIGNO	T. MALIGNO
	Freq. (%)	Freq. (%)
<b>Polifarmacia</b>	23 (49%)	41 (59%)
<b>Fk AC/ AG</b>	5 (11%)	8 (11,43%)
<b>FK antidiabéticos</b>	6 (12,77%)	10 (14,29%)
<b>Fk antihipertensivos</b>	12 (26%)	20 (43%)
<b>Fk antidislipémicos</b>	12 (26%)	20 (28,57%)
<b>Fk antidepresivos</b>	7 (15%)	17 (24,29%)
<b>Corticoterapia preiq</b>	23 (49%)	59 (85,51%)
<b>Anticonvulsivantes preiq</b>	12 (25,53%)	39 (55,71%)
<b>Corticoterapia postoperatoria</b>	8 (17%)	43 (67,19%)
<b>Anticonvulsivantes postoperatorios</b>	16 (34%)	37 (57,81%)

### 5.1.2.3. COMORBILIDADES

Entre los tumores benignos, un elevado número de pacientes (62%) presentaban patología de base. Entre las enfermedades más frecuentes estaba la enfermedad cardiovascular (19%), la enfermedad tiroidea (19%) y la enfermedad respiratoria (13%). Como patología previa, el antecedente de cáncer se observó en el 32% de los pacientes (algo menor que en muestra general que era el 41%).

En el grupo de tumores malignos, se observó que la mayor parte de los pacientes presentan patología de base previamente (74,29%), mayor porcentaje que en el grupo de tumores benignos. En un importante número de pacientes con tumor maligno se observó como patología previa el antecedente de cáncer (47,14%), en porcentaje mayor que en el grupo de tumores benignos (32%). Como antecedentes médicos, la patología respiratoria (21,43%) y la enfermedad cardiovascular (27,14%) fueron las más prevalentes. El 25,71% de los pacientes tenían una enfermedad neurológica previa sin relación con el proceso actual.

Se observó un elevado porcentaje de pacientes hipertensos en tratamiento entre el grupo de los tumores benignos, un 46% (similar a la de la muestra general 44%). Un 44% de los tumores malignos eran hipertensos.

El 27,6% de los pacientes con tumor cerebral benigno habían tenido al menos un ingreso hospitalario en el último año, la mayoría sin relación con el proceso tumoral actual. En el 19,15% de los pacientes con tumor cerebral benigno se observaron otras patologías intercurrentes durante el ingreso.

Se observó que en el 31,43% de los pacientes con tumor cerebral maligno habían tenido al menos un ingreso hospitalario en el último año, y en tan solo el 24,29% de ellos fue relacionado con el proceso tumoral actual. En el 27,14% de los pacientes con tumor cerebral maligno se observaron otras patologías intercurrentes durante el ingreso (En mayor porcentaje que en el grupo tumoral benigno).

En ambos grupos, el antecedente de caídas previas ha sido una variable infrecuente en estos pacientes (Tabla 3).

**Tabla 3. Comorbilidades. Tumores benignos y malignos.**

	<b>T. BENIGNO</b>	<b>T. MALIGNO</b>
	<b>Freq. (%)</b>	<b>Freq. (%)</b>
<b>Enfermedad basal</b>	29 (62%)	52 (74,29%)
<b>HTA</b>	20 (42,55%)	32 (45,71%)
<b>E. respiratoria</b>	6 (13%)	15 (21,43%)
<b>E. cardiovascular</b>	9 (19%)	19 (27,14%)
<b>E. neurológica</b>	9 (19%)	18 (25,71%)
<b>E. digestiva</b>	7 (15%)	3 (4,29%)
<b>E. renal</b>	2 (4%)	4 (5,71%)
<b>E. tiroidea</b>	9 (19%)	10 (14,29%)
<b>E. hematológica</b>	1 (2%)	7 (10%)
<b>E. cáncer</b>	15 (32%)	33 (47,14%)
<b>Ingresos previos</b>	13 (27,6%)	22 (31,43%)
<b>Ingresos proceso actual</b>	7 (14, 89%)	17 (24,29%)

<b>E. intercurrentes</b>	9 (19, 15%)	19 (27,14%)
<b>Antecedentes Caídas</b>	5 (10, 64%)	9 (13,04%)

#### **5.1.2.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PREOPERATORIAS**

En la exploración prequirúrgica, se observó focalidad neurológica en el 34% de los pacientes con tumor cerebral benigno, siendo la paresia (11%) y la alteración de la marcha (17%), los hallazgos exploratorios más frecuentes. En cambio, ningún paciente debutó con alteración del lenguaje.

En los pacientes con tumor cerebral maligno, el porcentaje fue mayor, presentándose focalidad neurológica en el 60% de ellos. Los síntomas preoperatorios más frecuentes fueron: la paresia (37,14%) y el trastorno del lenguaje (28,57%) y, con menor presencia, la alteración de la marcha (17,14%).

La mayor parte de los pacientes con tumor benigno y maligno no debutó con crisis epilépticas preoperatorias ni presentó en el momento del diagnóstico hipertensión intracraneal (Tabla 4).

#### **5.1.2.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POSTOPERATORIAS**

Según las características clínicas de los pacientes con tumor cerebral benigno en la entrevista postoperatoria, el 36% presentan focalidad neurológica (o no han recuperado o aparece nueva) siendo la paresia la más frecuente (23,40%). El trastorno del lenguaje (afasia o disartria) como focalidad postoperatoria sólo se observó en el 2% de los pacientes. Se observó ataxia postoperatoria en el 15% de los pacientes.

En la entrevista postoperatoria del grupo de los pacientes con tumor maligno, presentaron focalidad neurológica el 57,35 %. La paresia como focalidad postoperatoria se observó en un porcentaje importante de pacientes, (23,40%), pero menor que en la muestra global (37%) y sin observarse diferencias entre tumores benignos y malignos.

En cambio, el trastorno del lenguaje (afasia o disartria) como focalidad postoperatoria, aunque infrecuente, se observó en el 19,70% de los pacientes (frente al 12.39% de la muestra global y al 2% de los tumores benignos). Se observó ataxia postoperatoria en el 18,18% de los pacientes, porcentajes similares a grupo global y al subgrupo de tumores benignos.

En la segunda entrevista, se observaron síntomas o signos de hipertensión intracraneal en el 13,64% de la muestra de tumores malignos, a diferencia de los benignos en el que tan sólo presentaron síntomas de hipertensión intracraneal el 2% de los pacientes.

Tan solo el 31,91% de los pacientes con tumor cerebral benigno precisó realizar una RHB precoz (postoperatorio inmediato, durante primera semana postoperatoria). El 51,43% de los pacientes con tumor cerebral maligno, en cambio, precisó realizar una RHB precoz (Tabla 4).

**Tabla 4. características clínicas preoperatorias y postoperatorias. Tumores benignos y malignos.**

<b>Clínica preoperatoria</b>	<b>T. BENIGNO Freq. (%)</b>	<b>T. MALIGNO Freq. (%)</b>	<b>Clínica postoperatoria</b>	<b>T. BENIGNO Freq. (%)</b>	<b>T. MALIGNO Freq. (%)</b>
<b>Focalidad neurológica</b>	16 (34%)	42 (60%)	<b>Focalidad neurológica</b>	17 (36%)	39 (57,35%)
<b>Paresia</b>	5 (11%)	26 (37,14%)	<b>Paresia</b>	11 (23,40%)	11 (23,40%)
<b>T. lenguaje (afasia y/o Disartria)</b>	0 (0%)	20 (28,57%)	<b>T. lenguaje (afasia y/o Disartria)</b>	1 (2%)	13 (19,70%)
<b>T. de la marcha</b>	8 (17%)	12 (17,14%)	<b>T. de la marcha</b>	7 (15,22%)	12 (18,18%)
<b>Signos HTIC</b>	10 (21%)	13 (18,57%)	<b>Signos HTIC</b>	1 (2%)	9 (13,64%)
<b>Crisis convulsivas</b>	12 (26%)	15 (21,43%)	<b>Crisis convulsivas</b>	12 (25,53%)	15 (21,43%)
			<b>Recup déficit previo</b>	16 (34%)	30 (46,88%)
			<b>RHB precoz postop</b>	15 (31,91%)	36 (51,43%)

#### **5.1.2.6. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA Y PATOLOGÍA TUMORAL**

En el grupo de tumores benignos, a todos los pacientes se les realizó craneotomía y resección quirúrgica radical (ante un probable diagnóstico de benignidad, la resección quirúrgica radical es la primera opción si la lesión es reseccable). El 73,91% de los pacientes con tumor

maligno fue intervenido mediante craneotomía y extirpación radical y el 26,09% de los pacientes fue intervenido mediante biopsia cerebral.

La localización de los tumores benignos intervenidos fue en su mayoría supratentorial (68%, más frecuente infratentorial que en la muestra general) y de ellos, el 92% fueron lesiones únicas. No se observaron diferencias en la lateralidad.

En el grupo de los tumores malignos, la localización fue supratentorial (92,86%) frente al 7,14% que fue infratentorial. La localización en el lóbulo frontal fue la región de asiento tumoral más frecuente. En el 11,43% se observó afectación de más de un lóbulo contiguos, siendo multifocal el 2,86%. En su mayor parte fueron lesiones únicas, el 75,71% de la muestra. Tampoco se observaron claras diferencias en la lateralidad.

Se observó cierta predilección tumoral en lesiones benignas por áreas elocuentes en el 55,32% de la muestra de tumores benignos, siendo mucho más marcada en los tumores malignos (78,57%) (Tabla 5).

**Tabla 5. Intervención quirúrgica y patología tumoral. Tumores benignos y malignos.**

<b>Intervención quirúrgica</b>	<b>T. BENIGNO</b>	<b>T. MALIGNO</b>
<b>Tumor</b>	<b>Freq. (%)</b>	<b>Freq. (%)</b>
<b>Intervención quirúrgica</b>		
<b>Craneotomía</b>	47 (100%)	51 (73,91%)
<b>Biopsia cerebral</b>	0 (0%)	18 (26,09%)
<b>Localización supratentorial</b>	32 (68%)	65 (92,86%)
<b>Lesión única</b>	43 (92%)	53 (75,71%)
<b>Región elocuente</b>	26 (55,32%)	55 (78,57%)

#### **5.1.2.7. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS**

La tasa de complicaciones postoperatorias en el grupo de tumores benignos fue de 34%, siendo las complicaciones más frecuentes la hemorragia cerebral (23,40%), la complicación de la herida quirúrgica (21,28%), la fístula de LCR (15%) y el infarto cerebral (10,64%). Todas ellas discretamente superiores al grupo general, relacionado seguramente con la resección radical más agresiva buscando ser curativa.

La necesidad de reintervenir quirúrgicamente una complicación fue infrecuente (6%). No se evidenció resto tumoral en el 87% de los controles postoperatorios y en ningún paciente se observó recidiva precoz.

En el grupo de tumores malignos la tasa de complicaciones postoperatorias fue de 31,88%. Las complicaciones más frecuentes en este subgrupo fueron la hemorragia cerebral (17,39%), la complicación de la herida quirúrgica (10,14%), la fístula de LCR (5,80%) y el infarto cerebral (5,80%). Todas ellas fueron más infrecuentes que en los tumores benignos.

La necesidad de reintervenir quirúrgicamente una complicación fue infrecuente, al igual que en el grupo de los tumores benignos. Otras complicaciones sistémicas (TEP, infección respiratoria, ileo paralítico, etc.) fueron muy infrecuentes al igual que en los tumores benignos (22%).

En este grupo se observó recidiva precoz, en los primeros dos meses postoperatorios, en el 25,40% de los pacientes del grupo tumoral maligno en RM control o TC de planificación radioterápica. Fue preciso reintervenir quirúrgicamente a dos de estos pacientes.

La evidencia de resto tumoral en RM postoperatoria se observó en el 54,29% de los pacientes de este grupo, pero hay que considerar que en el 26% de los pacientes se realizó biopsia tumoral y no resección radical de inicio (Tabla 6).

**Tabla 6. Complicaciones postoperatorias. Tumores benignos y malignos.**

	<b>T. BENIGNO Freq. (%)</b>	<b>T. MALIGNO Freq. (%)</b>
<b>Complicaciones postoperatorias</b>	16 (34%)	22 (31,88%)
<b>Hemorragia</b>	11 (23,40%)	12 (17,39%)
<b>Infarto cerebral</b>	5 (10,64%)	4 (5,80%)
<b>Fístula de LCR</b>	7 (15%)	4 (5,80%)
<b>Reintervención</b>	3 (6%)	6 (8,70%)
<b>Herida quirúrgica</b>	10 (21,28%)	7 (10,14%)
<b>Complicaciones sistémicas</b>	9 (20%)	15 (22%)
<b>Resto tumoral (incluye Bx)</b>	6 (13%)	28 (40%)
<b>Recidiva precoz</b>	0 (0%)	16 (25,40%)
<b>Reintervenir recidiva precoz</b>	0 (0%)	2 (3,17%)

### 5.1.2.8. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO Y QUIMIOTERÁPICO POSTOPERATORIO

En el grupo de tumores benignos no se dio tratamiento radioterápico posterior al 89% de los pacientes (n= 40) y sí se administró a 5 pacientes (11%). Tampoco se administró tratamiento quimioterápico posterior en el 96% de los pacientes, administrándose a dos pacientes (4%). Ninguno de los pacientes precisó valoración o cuidados paliativos postoperatorios. (0% de los 47).

En el grupo de tumores malignos se observó que el 72,86% de los pacientes recibió tratamiento quimioterápico. De ellos, recibió además tratamiento RT posterior el 62,86% de los pacientes, según el caso individualizado y siguiendo el protocolo Stupp. La mayor parte de estos pacientes ya había iniciado este tratamiento adyuvante posterior en las siguientes 4-6 semanas de la cirugía.

Tan sólo el 25,71% de los pacientes del grupo tumoral maligno necesito apoyo de tratamiento paliativo (Tabla 7).

**Tabla 7. Tratamiento complementario postoperatorio. Tumores malignos.**

	T. BENIGNO	T. MALIGNO
	Freq. (%)	Freq. (%)
<b>Qt</b>	2 (4%)	51 (72,86%)
<b>Rt</b>	5 (11%)	44 (62,86%)
<b>C. paliativos</b>	0 (0%)	18 (25,71%)

### 5.1.2.9. MORTALIDAD

La mayor parte de los pacientes sobreviven a los dos meses del postoperatorio (89,86%), observándose 7 fallecimientos (10,14%).

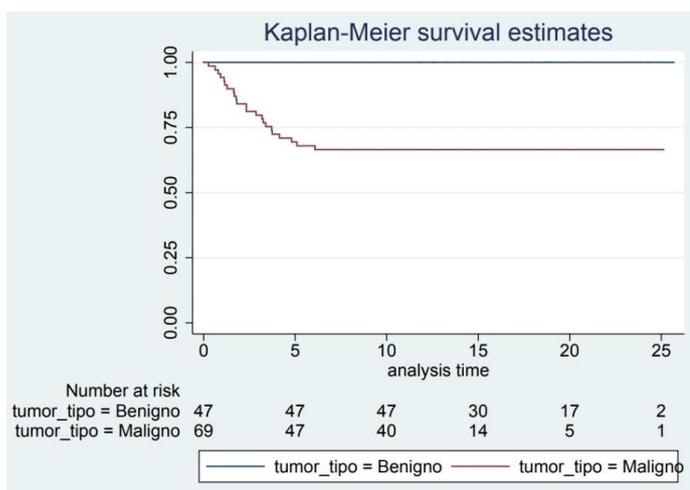
En el análisis por subgrupo tumoral se observó que los fallecimientos tuvieron lugar en el grupo de tumores malignos. En este grupo, a los seis meses del postoperatorio, la supervivencia es del 67,14%. Los casos con tumores malignos presentan una supervivencia reducida, como era esperable y se ha revelado anteriormente (*ostrom y cols, 2019; Cohen-Inbar y cols, 2019*).

Todos los pacientes con tumor cerebral benigno sobreviven tanto a los dos meses, como a los 6 meses postoperatorios (Tabla 8).

**Tabla 8. Mortalidad tumores benignos y malignos.**

	T. BENIGNO	T. MALIGNO
	Freq. (%)	Freq. (%)
<b>Mortalidad precoz 30 días</b>	0 (0%)	1 (1,43%)
<b>Mortalidad a 2 meses</b>	0 (0%)	7 (10,14%)
<b>Mortalidad a 6 meses.</b>	0 (0%)	23 (32,86%)

**Mortalidad por grupo tumoral. Kaplan Meier.**



#### 5.1.2.10. ESCALAS PREOPERATORIAS: KARNOFSKY, BARTHEL, I. TILBURG, FRAIL Y GAIT VELOCITY

Según la escala de KNF realizada de manera preoperatoria a los pacientes con tumor cerebral benigno, el 93,62% de los pacientes tenían un valor igual o superior a 80 en la escala de KNF preoperatoria, es decir tan sólo un 6,38% estaban dentro del rango igual o inferior a 70. En el grupo de tumor cerebral maligno, el porcentaje por encima de 80 en la escala de KNF disminuiría hasta el 71,43%. El 28,57% presentaría distintos grados de dependencia.

Según la escala de Barthel, el 95,75% de los pacientes con tumor cerebral benigno se encontraría en los rangos de independencia o dependencia escasa. Ninguno presentaría dependencia total o severa. En el grupo de los tumores malignos, el 78,57% de los pacientes se encontraría en los rangos de dependencia escasa e independencia, el 21,43% presentaría algún grado moderado o severo. No se observa ningún paciente con dependencia total según la escala de Barthel.

Según el Índice de Tilburg en los pacientes con tumor cerebral benigno, el 57,45% de ellos no son frágiles. En el rango de frágiles se clasificó al 42,55% de los pacientes. En los casos con tumor cerebral maligno, se clasificó como frágiles al 41,43% y como no frágiles al 58,57% de los pacientes según esta escala.

Según la escala de FRAIL en el grupo de tumores benignos identificaríamos que el 46,81% de los pacientes serían robustos, prefrágiles serían el 38,30% y frágiles el 14,89% de ellos. En el grupo de pacientes de tumor cerebral maligno identificaríamos al 27,94% de los pacientes como robustos, el 51,43% serían prefrágiles y el 20,63% serían frágiles.

La escala de Gait Velocity identificó como frágiles al 23,40% de los pacientes con tumor cerebral benigno. El resto, el 76,60%, se consideraron no frágiles. En el grupo de tumor cerebral maligno se identificaron como frágiles al 28,57% de los pacientes y el 71,43%, se consideraron no frágiles (Tablas 9 y 10).

#### **5.1.2.11. ESCALAS POSTOPERATORIAS: KARNOFSKY, BARTHEL, I. TILBURG, FRAIL Y GAIT VELOCITY**

El 87,23% de los pacientes con tumor cerebral benigno tenían un valor igual o superior a 80 en la escala KNF postoperatoria, es decir, la mayoría mantienen su autonomía. El 10,64% presentaría una pérdida de autonomía moderada, y sólo un 2,13% se encontraría en el rango <50, con pérdida completa de su autonomía. En los pacientes con tumor cerebral maligno, el 55,56% tenía un valor igual o superior a 80 en esta escala, menor porcentaje que en los benignos. El resto de los pacientes, el 44,44%, se encontraba en el rango de 70 o menor a 70.

El 95,75% de los casos benignos se mantienen en el rango de dependencia escasa e independencia según la escala de Barthel postoperatoria, porcentaje que baja hasta el 65% en los malignos. El resto de los pacientes, un 34,92%, se encontrarían en valores que indican dependencia moderada- severa.

Según el índice de Tilburg postoperatorio, en pacientes con tumor benigno, encontramos que el 80,85% de ellos no son frágiles y se identificó como frágiles al 19,16%. En

los pacientes con tumor cerebral maligno, encontramos que el 64,52% de los postoperados no son frágiles. En el rango de frágiles se clasificó hasta un 35,48% de los pacientes.

Según la escala de FRAIL, el 59,57% de los pacientes con tumor benigno serían robustos, el 31,91% prefrágiles y el 8,51% frágiles. En el grupo de los tumores malignos, encontraríamos que el 25,40% serían robustos, el 47,62% de los pacientes serían prefrágiles y el 26,98% serían frágiles.

Se identificaron como frágiles con el test de Gait Velocity dentro del grupo con tumor benigno el 10,64% y el 89,36% se consideraron no frágiles. Los pacientes postoperados con tumor maligno fueron identificados como frágiles según dicho test el 42,86% de los pacientes. El 57,14% se consideraron no frágiles (Tablas 9 y 10).

**Tabla 9. Tumores benignos y malignos. Escalas preoperatorias y postoperatorias: Karnofsky, Barthel, I. Tilburg, FRAIL y Gait Velocity**

Tumores benignos					Tumores malignos				
ESCALA	Mean	Std. Dev.	Min	Max	ESCALA	Mean	Std. Dev.	Min	Max
<b>KNF A preoperatoria</b>	91.2766	9.235334	60	100	<b>KNF A preoperatoria</b>	80.57143	16.40835	30	100
<b>Barthel A preoperatoria</b>	4.87234	.4480402	3	5	<b>Barthel A preoperatoria</b>	4.385714	1.011425	2	5
<b>Tilburg A preoperatoria</b>	5.106383	3.037691	0	11	<b>Tilburg A preoperatoria</b>	5.057143	2.858426	0	11
<b>Frail A preoperatoria</b>	.9787234	1.151358	0	4	<b>Frail A preoperatoria</b>	1.457143	1.163275	0	4
<b>KNF B postoperatoria</b>	88.93617	14.0239	30	100	<b>KNF B postoperatoria</b>	74.12698	21.29932	20	100
<b>BARTHEL B postoperatoria</b>	4.765957	.597559	2	5	<b>BARTHEL B postoperatoria</b>	3.904762	1.444838	1	5
<b>TILBURG B postoperatoria</b>	3.042553	3.064222	0	13	<b>TILBURG B postoperatoria</b>	4.596774	3.070001	0	12
<b>FRAIL B postoperatoria</b>	.7234043	1.057111	0	4	<b>FRAIL B postoperatoria</b>	1.730159	1.285231	0	4

Tabla 10. T. benignos y malignos. Escalas preoperatorias y postoperatorias: KNF, Barthel, I. Tilburg, FRAIL y Gait Velocity.

ESCALAS PREOPERATORIAS			ESCALAS POSTOPERATORIAS		
	T. BENIGNO	T. MALIGNO		T. BENIGNO	T. MALIGNO
	Freq. (%)	Freq. (%)		Freq. (%)	Freq. (%)
<b>KNF</b>			<b>KNF</b>		
>= 80	44 (93,62%)	50 (71,43%)	>= 80	41 (87,23%)	35 (55,56%)
50-70	3 (6,39%)	17 (24,29%)	50-70	5 (10,64%)	22 (34,93%)
<50	0 (0%)	3 (4,29%)	<= 40 (<50)	1 (2,13%)	6 (9,51%)
<b>BARTHEL</b>			<b>BARTHEL</b>		
0-20	0 (0%)	0 (0%)	0-20 (dep total)	0 (0%)	6 (9,52%)
21-60	6 (8,57%)	6 (8,57%)	21-60 (dep severa)	1 (2,13%)	8 (12,70%)
61-90	2 (4,6%)	9 (12,86%)	61-90 (dep moderada)	1 (2,13%)	8 (12,70%)
91-99	2 (4,6%)	7 (10%)	91-99 (dep escasa)	6 (12,77%)	5 (7,94%)
100	43 (91,49%)	48 (68,57%)	100 (independencia)	39 (82,98%)	36 (57,14%)
<b>TILBURG</b>			<b>TILBURG</b>		
Frágiles	20 (42,55%)	29 (41,43%)	Frágiles	9 (19,16%)	23 (35,48%)
No frágiles	27 (57,45%)	41 (58,57%)	No frágiles	38 (80,85%)	40 (64,52%)
<b>FRAIL</b>			<b>FRAIL</b>		
0 = ROBUSTO	22 (46,81%)	19 (27,94%)	0 = ROBUSTO	28 (64,52%)	16 (25,40%)
1 y 2 = PREFRAIL	18 (38,30%)	36 (51,43%)	1 y 2 = PREFRAIL	15 (31,91%)	30 (47,62%)
3 y 5 = FRAIL	7 (14,89%)	15 (20,63%)	3 y 5 = FRAIL	4 (8,51%)	17 (26,98%)
<b>GAIT VELOCITY</b>			<b>GAIT VELOCITY</b>		
Frágiles	11 (23,40%)	20 (28,57%)	Frágiles	5 (10,64%)	27 (42,86%)
No frágiles	36 (76,60%)	50 (71,43%)	No frágiles	42 (89,36%)	36 (57,14%)

## 5.2. ESTUDIO ANALÍTICO

### 5.2.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO COMPARATIVO POR SUBGRUPO TUMORAL

Al realizar el análisis estadístico por subgrupo tumoral, encontramos que existen diferencias significativas en cuanto a la edad y al sexo, evidenciándose que tanto las mujeres como los pacientes jóvenes tienen más tumores benignos (tabla 1).

En el caso de los tumores malignos, se encuentran diferencias significativas en cuanto al mayor uso de corticoterapia preoperatoria y en la realización de rehabilitación precoz, en relación, seguramente, a que los tumores malignos presentan mayor focalidad neurológica postquirúrgica (tabla 1). También hay diferencias en la focalidad neurológica preoperatoria observada, más frecuente en los casos malignos. De ésta, la paresia es lo más frecuente, también con diferencia estadísticamente significativa (tabla 3).

Existe de un mayor número de patologías de base en los pacientes con tumor maligno, pero la diferencia no es significativa (tabla2).

Tabla 1. Características del paciente y hábitos de vida. Farmacoterapia.

Variables	T. Benignos Freq. (%)	T. Malignos Freq. (%)	Significación estadística (Pr)
<b>Sexo:</b>			
-Hombre	18 (38,30%)	41 (58,57%)	0,032*
-Mujer	29 (61,70%)	29 (41,43%)	0,032*
<b>Edad (media)</b>	St.Dev.: 14.7922 Mean 5.59574	St.Dev.: 12.96404 Mean 61.1428	0,0342*
<b>Polifarmacia</b>	23 (48,94%)	41 (59,42%)	0,265
<b>AC/AG</b>	5 (10,64%)	8 (11,43%)	0,894
<b>AntiDM</b>	6 (12,77%)	10 (14,29%)	0,815
<b>Fk antiHTA</b>	20 (42,55%)	32 (45,71%)	0,736
<b>Fk antiDL</b>	12 (25,53%)	20 (28,57%)	0,718
<b>Fk antidep</b>	7 (14,89%)	17 (24,29%)	0,217
<b>Corticoterapia preiq</b>	23 (48,94%)	59 (85,51%)	0,000*
<b>RHB precoz</b>	15 (31,91%)	36 (51,43%)	0,037*

**Tabla 2. Comorbilidades.**

Comorbilidad	Tumores Benignos	Tumores Malignos	Pr
	Freq. (%)	Freq. (%)	
Enfermedad basal	29 (61,70%)	52 (74,29%)	0,148
E. respiratoria	6 (12,77%)	15 (21,43%)	0,231
E. cardiovascular	9 (19,15%)	19 (27,14%)	0,320
E. neurológica	9 (19,15%)	18 (25,71%)	0,409
Obesidad	13 (27,66%)	21 (30%)	0,785
E. cáncer	15 (31,91%)	33 (47,14%)	0,101
Ingresos previos	13 (27,66%)	22 (31,43%)	0,662
E. intercurrentes	9 (19,15%)	19 (27,14%)	0,320

Con respecto a las escalas de karnofsky y Barthel también se observan diferencias significativas, siendo los tumores benignos los que obtienen mayor puntuación en KNF y en Barthel (más independientes), aunque en los dos grupos, la mayor parte de los pacientes lo son (KNF>80). No hay diferencias en el resto de las escalas de manera preoperatoria (tabla 3).

**Tabla 3. Características clínicas preoperatorias.**

Clínica	Tumores Benignos	Tumores Malignos	Pr
	Freq. (%)	Freq. (%)	
Focalidad neurológica	16 (34,04%)	42 (60%)	0,006*
Paresia	5 (10,64%)	26 (37,14%)	0,001*
T. de la marcha	8 (17,02%)	12 (17,14)	0,986
KNF a	Mean 91.2766	Mean 80.57143	0,0001*
(media)	St.Dev. 9.23533	St.Dev. 16.40835	
Barthel a	4 (8,52%)	22 (31,43%)	0,025*

En la entrevista postoperatoria (B), al realizar las escalas por subgrupo tumoral, sí se observan diferencias y estas son estadísticamente significativas: En FRAIL, los benignos son más robustos; Según el I. de Tilburg, los benignos son menos frágiles; Al realizar el test de la Velocidad de la Marcha los benignos son también menos frágiles.

Casi todos los pacientes muestran una marcha normal postoperatoriamente (tabla 4).

**Tabla 4. Tumores benignos y malignos. Escalas preoperatorias (A) y postoperatorias (B): Karnofsky, Barthel, Índice de Tilburg, FRAIL, Gait Velocity.**

ESCALA	T. Benigno Freq. (%)	T. maligno Freq. (%)	Pr
<b>Tilburg A (media)</b>	Mean 5.106383 Std. Dev. 3.037691	Mean 5.057143 Std. Dev. 2.858426	0,9292
<b>Frail A (scoring) (Prefrágil + Frágil)</b>	25 (53,19%)	50 (72,46%)	0,102
<b>Gait Velocity A (anormal)</b>	11 (23,40%)	21 (30%)	0,433
<b>KNF B</b>	Mean 88.93617 Std. Dev. 2.045596	Mean 74.12698 Std. Dev. 2.683462	0,0001*
<b>BARTHEL B (dep total+ severa+ moderada)</b>	2 (4,26%)	22 (34,92%)	0,005*
<b>TILBURG B</b>	Mean 3.042553 Std. Dev. 3.064222	Mean 4.596774 Std. Dev. 3.070001	0,0101*
<b>FRAIL B (scoring) (Prefrágil + Frágil)</b>	19 (40,42%)	47 (74,6%)	0,001*
<b>Gait Velocity B (anormal)</b>	5 (10,64%)	27 (42,86%)	0,000*

Estudiando el tipo de tumor y sus características, observamos diferencias en el volumen tumoral, siendo mucho mayor en los malignos. Con respecto a la región elocvente donde se asienta el tumor, con más frecuencia los tumores malignos se localizan en regiones elocuentes de difícil acceso (tabla 5).

No se observan diferencias significativas en cuanto a complicaciones (tabla 6).

La quimioterapia postquirúrgica no se da a 19 malignos a los dos meses (es decir, hay cierta demora, podría ser por complicaciones). Se administra dos casos de tumores benignos.

La radioterapia postquirúrgica no se da a 26 tumores malignos a los dos meses (es decir, hay cierta demora, podría ser por complicaciones). Se administra a 5 tumores benignos (tabla 6).

**Tabla 5. Intervención quirúrgica y patología tumoral.**

<b>Intervención quirúrgica.</b>	<b>Tumores Benignos</b>	<b>Tumores Malignos</b>	<b>Pr</b>
<b>Tumor.</b>	<b>Freq. (%)</b>	<b>Freq. (%)</b>	
<b>Craneotomía</b>	23	(85,19%)	0,855
<b>Biopsia cerebral</b>	4	(14,81%)	0,724
<b>Volúmen tumoral</b>	Mean 35.4319 St.Dev. 34.7044	Mean 59.6420 St.Dev. 76.1687	0,0439*
<b>Región elocuente</b>	26 (55,32%)	55 (78,57%)	0,008*

**Tabla 6. Complicaciones postoperatorias. Tratamiento postoperatorio.**

<b>Tipo de complicaciones</b>	<b>Tumores Benignos</b>	<b>Tumores Malignos</b>	<b>Pr</b>
	<b>Freq. (%)</b>	<b>Freq. (%)</b>	
<b>Complicaciones postoperatorias</b>	16 (34,04%)	22 (31,88%)	0,808
<b>Hemorragia</b>	11 (23,40%)	12 (17,39%)	0,425
<b>Reintervención</b>	3 (6,38%)	6 (8,70%)	0,648
<b>Herida quirúrgica</b>	10 (21,28%)	7 (10,14%)	0,096
<b>Tratamiento postoperatorio</b>			
<b>QT a los 2 meses postqx</b>	2 (4,26%)	51 (72,86%)	
<b>RT a los dos meses postqx</b>	5 (10,64%)	44 (62,86%)	

## 5.2.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PACIENTES FRÁGILES

Se realiza un análisis estadístico para valorar cuántos pacientes del grupo general de la cohorte de nuestro estudio empeoran su estado basal y pasan a un estado frágil con respecto a su situación previa, después de ser intervenidos quirúrgicamente de tumor cerebral. Esto se realiza mediante la escala de FRAIL preoperatoria y postoperatoria.

Se obtiene que mantienen su estado previo o mejoran 83 pacientes (75,45%) y empeoran pasando a prefrágiles y frágiles 27 pacientes (el 24,55%) del total de 110 pacientes intervenidos.

Se realiza a continuación un análisis comparativo de una serie de variables en estos 27 pacientes, encontrándose que empeoran más los casos de tumor maligno y aquellos que tienen patología oncológica previa. En el resto de las variables recogidas no hay diferencias estadísticamente significativas (ver tablas).

**Tabla 1. Características del paciente y hábitos de vida. Farmacoterapia.**

<b>Variables</b>	<b>Empeoran (n= 27)</b>	<b>Estables o mejoran (n=83)</b>	<b>Pr</b>
<b>T. benigno</b>	7 (25,93%)	40 (48,19%)	0,042*
<b>T. maligno</b>	20 (74,07%)	43 (51,81%)	
<b>Sexo: hombre</b>	14 (51,85%)	40 (48,19%)	0,741
<b>Sexo: mujer</b>	13 (48,15%)	43 (51,81%)	
<b>Edad (media)</b>	Mean 58,37 St.Dev.13.66	Mean 58,01 St.Dev.14.06	0,9080
<b>Polifarmacia</b>	15 (55,56%)	42 (51,22%)	0,696
<b>AC/AG</b>	3 (11,11%)	7 (8,43%)	0,674
<b>AntiDM</b>	3 (11,11%)	12 (14,46%)	0,660
<b>Fk antiHTA</b>	12 (44,44%)	36 (43,37%)	0,922
<b>Fk antiDL</b>	7 (25,93%)	23 (27,71%)	0,856
<b>Fk antidep</b>	4 (14,81%)	16 (19,28%)	0,602
<b>Corticoterapia preiq</b>	20 (74,07%)	56 (68,29%)	0,571
<b>RHB precoz</b>	13 (48,15%)	32 (38,55%)	0,378

*(Variables categóricas dadas por frecuencia y porcentaje (entre paréntesis). Numéricas por media y desviación estándar).*

**Tabla 2. Comorbilidades.**

Comorbilidades	Empeoran (n= 27)	Estables o mejoran (n=83)	Pr
Enfermedad basal	18 (67,47%)	56 (67,47%)	0,938
E. respiratoria	5 (18,52%)	13 (15,66%)	0,728
E. cardiovascular	5 (18,52%)	21 (25,30%)	0,471
E. neurológica	7 (25,93%)	17 (20,48%)	0,552
Obesidad	7 (25,93%)	24 (28,92%)	0,764
E. cáncer	16 (59,26%)	30 (36,14%)	0,034*
Ingresos previos	10 (37,04%)	21 (25,30%)	0,239
E. intercurrentes	7 (25,93%)	18 (21,69%)	0,648

*(Variables categóricas dadas por frecuencia y porcentaje (entre paréntesis). Numéricas por media y desviación estándar*

**Tabla 3. Características clínicas preoperatorias (A).**

Clínica	Empeoran (n= 27)	Estables o mejoran (n=83)	Pr
Focalidad neurológica	15 (55,56%)	37 (44,58%)	0,321
Paresia	6 (22,22%)	21 (25,30%)	0,747
Trastorno de la marcha	3 (11,11%)	16 (19,28%)	0,330
KNF A	Mean 84.8148	Mean 86.14458	0,680
(media)	St.Dev. 15.5341	St.Dev. 14.2136	
Barthel A	3 (11,11%)	10 (12,05%)	0,318

*(Variables categóricas dadas por frecuencia y porcentaje (entre paréntesis). Numéricas por media y desviación estándar*

**Tabla 4. Intervención quirúrgica y patología tumoral.**

Intervención quirúrgica. Tumor.	Empeoran (n=27)	Estables o mejoran (n=83)	Pr
Craneotomía	23 (85,19%)	71 (86,59%)	0,855
Biopsia cerebral	4 (14,81%)	10 (12,20%)	0,724
Volúmen tumoral (media)	Mean 50.44444 St.Dev. 41.00313	Mean 51.4792 St.Dev. 71.1617	0.9430
Región elocuente	21 (77,78%)	54 (65,06%)	0,218

*(Variables categóricas dadas por frecuencia y porcentaje (entre paréntesis). Numéricas por media y desviación estándar)*

**Tabla 5. Complicaciones postoperatorias. Tratamiento postoperatorio.**

Complicaciones	Empeoran (n=27)	Estables o mejoran (n=83)	Pr
Complicaciones generales	12 (44,44%)	22 (26,83%)	0,087
Hemorragia	6 (22,22%)	16 (19,51%)	0,761
Reintervención	3 (11,11%)	6 (7,32%)	0,534
Herida quirúrgica	6 (22,22%)	11 (13,41%)	0,274
QT a los 2 meses postqx	16 (59,26%)	35 (42,17%)	0,122
RT a los 2 meses postqx	14 (51,85%)	35 (42,17%)	0,379

*(Variables categóricas dadas por frecuencia y porcentaje (entre paréntesis). Numéricas por media y desviación estándar)*

### 5.2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO COMPARATIVO DE COMPLICACIONES, MORTALIDAD Y AUTONOMÍA SEGÚN ESCALAS DE FRAGILIDAD

#### 5.2.3.1. ANÁLISIS CON ESCALA FRAIL:

##### COMPLICACIONES

En el grupo general, de los 116 pacientes intervenidos, se observan complicaciones postoperatorias en 38 pacientes (32,76%). Sin embargo, no se observa relación que muestre diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes frágiles según el Scoring FRAIL y las complicaciones postoperatorias.

Tampoco se observan diferencias significativas por tipo de tumor entre frágiles, prefrágiles o robustos en las complicaciones.

Scoring FRAIL	Complicaciones generales (n=116)		Complicaciones (T. benigno)		Complicaciones (T. maligno)	
	Freq. (%)	Pr	Freq. (%)	Pr	Freq. (%)	Pr
<b>Robusto (0)</b>	10 (24,39%)		7 (31,48%)		3 (15,79%)	
<b>Prefrágil (1-2)</b>	18 (33,96%)	0,314	5 (27,78%)	0,363	13 (37,14%)	0,244
<b>Frágil (3 o +)</b>	9 (42,86%)		4 (57,14%)		5 (35,71%)	

## MORTALIDAD

Según el scoring FRAIL no se observa relación estadísticamente significativa entre fragilidad y mortalidad a los dos meses postoperatorios. Esto sí se observa al analizar la mortalidad a los seis meses, donde se mueren significativamente más los frágiles.

Analizando la mortalidad por subgrupo, se observa que no se muere ningún paciente con tumor benigno a los dos meses ni a los 6 meses. En el grupo de los tumores malignos si se evidencia una diferencia significativa entre los pacientes robustos, frágiles y prefrágiles, ya que se mueren más los frágiles.

Scoring FRAIL	Mortalidad a los 2 meses		Mortalidad a los 6 meses		Mortalidad a los 6 meses (T. maligno)	
	Freq. (%)	Pr	Freq. (%)	Pr	Freq. (%)	Pr
<b>Robusto (0)</b>	1 (2,44%)		2 (4,88%)		2 (10,53%)	
<b>Prefrágil (1-2)</b>	2 (3,77%)	0,113	10 (18,87%)	0,000*	10 (28,57%)	0,002*
<b>Frágil (3 o +)</b>	3 (14,29%)		10 (45,45%)		10 (66,67%)	

## AUTONOMÍA

### A) KNF postoperatorio con FRAIL

En total, 76 pacientes (69%) son autónomos después de intervenir y 34 pacientes (30,91%) no son autónomos tras la intervención.

Se compara con Scoring FRAIL preoperatorio (A) para dilucidar cuántos de los pacientes que son frágiles previamente, continúan siendo autónomos después de intervenir.

Se observa que aquellos que de manera preoperatoria eran considerados frágiles (scoring FRAIL >=3), son menos autónomos tras la cirugía, con diferencia estadísticamente significativa.

Scoring FRAIL (A) Preoperatorio	KNF		Pr
	No autónomo Freq. (%)	Autónomo Freq. (%)	
Robusto (0)	6 (15%)	34 (85%)	
Prefrágil (1-2)	17 (33,33%)	34 (66,67%)	0,003*
Frágil (3 o +)	11 (57,89%)	8 (42,11%)	

Si repetimos esto por tipo de tumor, vemos que en los benignos no hay diferencias y en los malignos sí: los pacientes que según el scoring frail son frágiles preoperatoriamente, acaban siendo no autónomos en el 75% de los casos.

Scoring FRAIL (A)	T. benigno		Pr	T. maligno		Pr
	(KNF= No autónomo Freq. (%))	(KNF= Autónomo Freq. (%))		(KNF= No autónomo Freq. (%))	T. maligno (KNF= Autónomo Freq. (%))	
Robusto (0)	1 (4,55%)	21 (95,45%)		5 (27,78%)	13 (72,22%)	
Prefrágil (1-2)	3 (16,67%)	15 (83,33%)	0,207	14 (42,42%)	19 (57,58%)	0,037*
Frágil (3 o +)	2 (28,57%)	5 (71,43%)		9 (75%)	3 (25%)	

## B) Barthel postoperatorio con FRAIL

En el grupo general se observa que el 78% de los pacientes son autónomos después de intervenir. Se observa de manera significativa, que existen menos pacientes autónomos tras la intervención quirúrgica entre el grupo de pacientes que eran frágiles antes de intervenir.

Scoring FRAIL Preoperatorio	Barthel	Barthel	Pr
	No autónomo	Autónomo	
	Freq. (%)	Freq. (%)	
Robusto (0)	4 (10%)	36 (90%)	
Prefrágil (1-2)	12 (23,53%)	39 (76,47%)	0,019*
Frágil (3 o +)	8 (42,11%)	11(57,89%)	

### 5.2.3.2. ANÁLISIS CON EL ÍNDICE DE TILBURG

Según el Índice de Tilburg, son robustos aquellos pacientes que están en un rango <4 y frágiles >= 5. Analizando éste, se observan que antes de intervenir existen 48 pacientes robustos (41,03%) y 69 frágiles (58,97%).

## COMPLICACIONES

Analizamos el Índice de Tilburg preoperatorio y las complicaciones para ver si hay diferencias. No observamos diferencias significativas. Tampoco se observan diferencias significativas por tipo de tumor entre frágiles, prefrágiles o robustos en las complicaciones.

I. Tilburg	Complicaciones postoperatorias	Pr	Complicaciones en T. benigno	Pr	Complicaciones en T. maligno	Pr
	Freq. (%)		Freq. (%)		Freq. (%)	
Robusto	15 (31,25%)		7 (35%)		8 (28,57%)	
Frágil	23 (33,82%)	0,771	9 (33,33%)	0,905	14 (34,15%)	0,626

## MORTALIDAD

Se analiza la relación entre los pacientes frágiles según el Índice de Tilburg realizado preoperatoriamente en el grupo general y la mortalidad a los 2 meses postoperatorios y a los 6 meses postoperatorios, observándose en ambas diferencias significativas: se mueren más los pacientes frágiles.

Analizando la mortalidad por subgrupo tumoral, se observa que todos los pacientes con tumor benigno a los 2 meses y a los 6 meses siguen vivos, es decir todos los que no sobreviven tienen tumores malignos.

En el grupo de los tumores malignos si se evidencia una diferencia significativa entre los pacientes robustos y frágiles, ya que se mueren más los frágiles: a los dos meses no se muere ningún robusto y todos los que se mueren son frágiles (17%).

A los 6 meses se muere el 10% de los robustos con tumor maligno y un 47,62% de los pacientes que eran frágiles preoperatoriamente con tumor maligno.

I. Tilburg (A)	Mortalidad a los 2 meses		Mortalidad a los 6 meses		Mortalidad a 2 meses (T. maligno)		Mortalidad a 6 meses (T. maligno)	
	Freq. (%)	Pr	Freq. (%)	Pr	Freq. (%)	Pr	Freq. (%)	Pr
<b>Robusto</b>	0 (0%)		3 (6,25%)		0 (0%)		3 (10,71%)	
<b>Frágil</b>	7(10.29%)	0,022*	20 (28,99%)	0,002*	7 (17,07%)	0,021*	20 (47,62%)	0,001*

## AUTONOMÍA

### A) KNF postoperatorio con I. DE TILBURG

Se comparan los pacientes clasificados en autónomos y no autónomos con el KNF preoperatorio y se analiza con el I. de Tilburg para valorar cuántos de los pacientes que son frágiles preoperatoriamente, continúan o no siendo autónomos después de intervenir.

Parece no haber diferencias significativas ni con grupo general y tampoco por tipo de tumor, aunque en tumores malignos se aproxima el que los pacientes más frágiles preoperatoriamente sean menos autónomos.

I.Tilburg preoperatorio	KNF		Pr
	No autónomo	Autónomo	
	Freq. (%)	Freq. (%)	
Robusto	11 (22,92%)	37 (77,08%)	0,110*
Frágil	23 (37,10%)	39 (62,90%)	

I. Tilburg Preop	T. benigno (KNF= No autónomo Freq. (%))	T. benigno (KNF= Autónomo Freq. (%))	Pr	T. maligno (KNF= No autónomo Freq. (%))	T. maligno (KNF= Autónomo Freq. (%))	Pr
Robusto	2 (10%)	18 (90%)	0,625	9 (32,14%)	19 (67,86%)	0,079
Frágil	4 (14,81%)	23 (85,19%)		19 (54,29%)	16 (45,71%)	

## B) BARTHEL postoperatorio con I. DE TILBURG

No hay diferencias significativas analizando el I. de Tilburg, entre pacientes frágiles antes de intervenir y pérdida de autonomía tras la intervención quirúrgica.

Tampoco se observan diferencias por subgrupo tumoral.

I. Tilburg Preoperatorio	Barthel		Pr
	No autónomo	Autónomo	
	Freq. (%)	Freq. (%)	
Robusto	8 (16,67%)	40 (83,33%)	0,250
Frágil	16 (25,81%)	46 (74,19%)	

I. Tilburg Preop	T. benigno (Barthel= No autónomo Freq. (%))	T. benigno (Barthel= Autónomo Freq. (%))	Pr	T. maligno (Barthel= No autónomo Freq. (%))	T. maligno (Barthel= Autónomo Freq. (%))	Pr
Robusto	1 (5%)	19 (95%)	0,828	7 (25%)	21 (75%)	0,140
Frágil	1 (3,7%)	26 (96,30%)		15 (42,86%)	20 (57,14%)	

### 5.2.3.3. ANÁLISIS DE LA FRAGILIDAD CON TEST GAIT VELOCITY

Test que valora la velocidad de la marcha considerando que es anormal <0,8 m/seg.

Se realiza el test de la marcha preoperatoriamente y se evidencia que 32 pacientes (el 27,35%) tienen una marcha anormal (lenta) ya antes de la intervención quirúrgica.

### COMPLICACIONES

Se analiza la relación entre los pacientes frágiles, con velocidad anormal según el test gait velocity y las complicaciones postoperatorias, y no se observa relación que muestre diferencias estadísticamente significativas.

Analizando las complicaciones postquirúrgicas por subgrupo tumoral tampoco se evidencian diferencias significativas por tipo tumoral.

Gait Velocity	Complicaciones postoperatorias	Pr	Complicaciones postoperatorias en T. benigno.	Pr	Complicaciones postoperatorias en T. maligno.	Pr
	Freq. (%)		Freq. (%)		Freq. (%)	
Anormal	11 (34,38%)	0,819	5 (45,45%)	0,361	6 (28,57%)	0,696
Normal	27 (32,14%)		11 (30,56%)		16 (33,33%)	

### MORTALIDAD

Se analiza la relación entre los pacientes frágiles según el gait velocity y la mortalidad a los dos meses postoperatorios, y no se observa relación que muestre diferencias estadísticamente significativas. En la mortalidad a los 6 meses sí se observan diferencias, ya que se mueren más los frágiles y es estadísticamente significativo.

Analizando la mortalidad por subgrupo, se observa que no se muere ningún paciente con tumor benigno a los dos meses ni a los 6 meses. En el grupo de los tumores malignos, en cambio, se observa que el porcentaje de pacientes con tumor maligno que se muere es superior en aquellos con marcha anormal (57%) que aquellos que tienen la marcha normal, y la diferencia es estadísticamente significativa.

Gait Velocity	Mortalidad a 2 meses. Freq. (%)	Pr	Mortalidad a 6 meses. Freq. (%)	Pr	Mortalidad a 6 meses en T. maligno. Freq. (%)	Pr
Anormal	4 (12,50%)		12 (37,50%)		12 (57,14%)	
Normal	3 (3,57%)	0,071	11 (12,94%)	0,003*	11 (22,45%)	0,005*

## AUTONOMÍA

### A) KNF postoperatorio con Gait Velocity

En total, 76 pacientes (69%) son autónomos después de intervenir y 34 pacientes (30,91%) no son autónomos tras la intervención.

Se compara con Gait Velocity para valorar cuántos de los pacientes que tienen una velocidad lenta, continúan o no siendo autónomos después de intervenir.

Se observa que aquellos que de manera preoperatoria eran considerados frágiles con marcha anormal, son menos autónomos tras la cirugía, pero sin diferencia estadísticamente significativa. Tampoco observamos diferencias si repetimos esto por tipo tumoral.

Gait Velocity A	KNF No autónomo Freq. (%)	KNF Autónomo Freq. (%)	Pr
Anormal	12 (42,86%)	16 (57,14%)	0,113
Normal	22 (26,83%)	60 (73,17%)	

Gait velocity A	T. benigno (KNF= No autónomo Freq. (%))	T. benigno (KNF= Autónomo Freq. (%))	Pr	T. maligno (KNF= No autónomo Freq. (%))	T. maligno (KNF= Autónomo Freq. (%))	Pr
Anormal	3 (27,27%)	8 (72,73%)	0,099	9 (52,94%)	8 (47,06%)	0,409
Normal	3 (8,33%)	33 (91,67%)		19 (41,30%)	27 (58,70%)	

### B) Barthel postoperatorio con Gait Velocity

En el grupo general se observa que el 78,18 % de los pacientes son autónomos después de intervenir, pero sin significación estadística. Tampoco se evidencian diferencias por tipo tumoral.

Gait velocity A	Barthel B		Pr
	No autónomo Freq. (%)	Autónomo Freq. (%)	
Anormal	8 (28,57%)	20 (71,43%)	0,316
Normal	16 (19,51%)	66 (80,49%)	

Gait velocity A	T. benigno (Barthel= No autónomo Freq. (%))	T. benigno (Barthel= Autónomo Freq. (%))	Pr	T. maligno (Barthel= No autónomo Freq. (%))	T. maligno (Barthel= Autónomo Freq. (%))	Pr
	Anormal	0 (0,0%)		11 (100%)	0,424	
Normal	2 (5,56%)	34 (94,44%)	14 (30,43%)	32 (69,57%)		

## 6. DISCUSIÓN

Los pacientes con tumor cerebral que son sometidos a una cirugía craneal tienen una alta probabilidad de ser frágiles, puesto que se ha observado una mayor prevalencia de fragilidad en los pacientes oncológicos (hasta un 40% más, *Handforth y cols, 2015*). Además, los pacientes frágiles presentan una vulnerabilidad generalizada con una disminución de la capacidad de respuesta a agresiones externas y factores de estrés (*Fried y cols, 2001*), como puede ser la realización de una cirugía. Los pacientes frágiles tienen una morbimortalidad más elevada y mayor riesgo de sufrir eventos adversos tras una intervención quirúrgica (*Oakland y cols, 2018; Tsiouris y cols, 2013*) y en esta tesis hemos tratado de reproducir esta idea. Se estudia el impacto de la fragilidad en la cirugía oncológica cerebral y su implicación en la aparición de efectos adversos postquirúrgicos, con el fin de demostrar su utilidad en la práctica clínica para intervenir y frenar dicha evolución adversa en la medida de lo posible, así como mejorar la indicación quirúrgica, como ya se ha evidenciado en otras publicaciones (*Kraiss y cols, 2015; Harland y cols, 2020*).

En este estudio se ha recogido una muestra total de 131 pacientes con tumor cerebral potencialmente quirúrgico. De todos ellos, se incluyeron en el análisis aquellos pacientes que se sometieron finalmente a una intervención quirúrgica y en los que se completó tanto la valoración preoperatoria como la postoperatoria, obteniendo un total de 117 pacientes.

La cirugía realizada fue electiva mediante la realización de una craneotomía y extirpación microquirúrgica tumoral en más del 80% de los casos analizados. En el resto, se realizó una biopsia cerebral diagnóstica.

El estudio anatómo-patológico mostró que, de todos los pacientes de la muestra, casi el 60% fueron diagnosticados de tumor maligno, siendo el más frecuente el glioma de alto grado, seguido de las metástasis cerebrales. El 40% restante fue diagnosticado de tumor benigno, siendo el meningioma el tipo tumoral más habitual, lo que concuerda con la incidencia del tumor cerebral en la población general (*Ostrom y cols., 2019; Schroeder y cols., 2020*).

## 6.1. EVALUACIÓN PREOPERATORIA Y ANÁLISIS DE LA COHORTE

En las patologías quirúrgicas, a la hora de valorar el riesgo quirúrgico preoperatorio, se tienen en cuenta la edad, las comorbilidades (mediante la clasificación ASA de riesgo anestésico) y el estado basal del paciente, generalmente mediante la escala de Karnofsky.

La edad biológica por sí sola no es un predictor de mortalidad y de efectos adversos. Tampoco es sinónimo de fragilidad (*Asano y cols, 2009*). Sumada a las comorbilidades y la valoración mediante la escala KNF, tampoco parece ser suficiente para valorar la reserva funcional y el riesgo individual de cada paciente, como se ha puesto de manifiesto en varios estudios sobre fragilidad (*Richards y cols, 2018; Makary y cols, 2010*) y que tan importante parece ser a la hora de valorar la indicación quirúrgica y predecir el resultado postoperatorio de estos pacientes, también reproducido en series de pacientes con patología cerebral oncológica, similar a la de nuestro estudio (*Harland y cols, 2020*).

Por todo ello, se decidió incluir en la recogida de datos de la cohorte, además, una serie de variables demográficas y características relacionadas con el paciente, con el tumor y el tipo de cirugía, así como otros factores que pueden influir en los efectos adversos postquirúrgicos y puedan estar relacionados con la fragilidad (*Asemota y cols, 2019*).

Por un lado, se analizó la cohorte general y sus características (n= 117) y por otro se dividió en dos subgrupos, por tipo tumoral benigno (n= 47) o maligno (n= 70). Se tomó la decisión de no realizar subgrupos según la estirpe celular tumoral por resultar la “n” muy reducida para sacar conclusiones significativas en el análisis estadístico.

Posteriormente, se identificó a aquellos pacientes que ya eran frágiles previamente a la cirugía. La medida de la fragilidad preoperatoria se midió mediante tres escalas de fragilidad, encontrándose variabilidad entre los resultados, como se analizará más adelante. La escala FRAIL evidenció que el 18% de los pacientes fueron frágiles antes de intervenir (n=21); el Índice de Tilburg el 58,97% (n=69) y el test de la Velocidad de la Marcha el 27,35% (n=32).

También se estudió a aquellos pacientes que empeoraron su estado basal tras la cirugía, pasando a ser prefrágiles o frágiles. En su identificación se utilizó únicamente la escala FRAIL, que es la que se ha utilizado, además, como referencia para la medición de la fragilidad y el análisis del resto de las variables (*Morley y cols, 2013; Chong y cols, 2017; Valdatta y cols, 2019*). El resultado fue que empeoró el 24,55 % de la muestra (n= 27).

Antes de analizar a los pacientes frágiles, se trató de identificar y analizar en la muestra general y por subgrupo tumoral la presencia de determinadas variables que pudieran ser representativas y que en otros estudios se asocian con fragilidad: edad, farmacoterapia, tipo tumoral, comorbilidades, cirugía, estado basal previo... (Cloney 2015; Silva-Obregón y cols, 2020).

La comparativa de las variables demográficas e individuales de los pacientes no evidenció diferencia en cuanto al sexo o la edad en la cohorte completa, pero sí al analizarse por subgrupo tumoral. Se observó una mayor frecuencia de tumores malignos en pacientes varones y en mayores de 65 años. Por el contrario, las mujeres y los jóvenes tuvieron con mayor frecuencia tumores benignos. Estos resultados son similares a los que muestra la población general (Ostrom y cols, 2019).

En relación a la edad, por encima de los 65 años, la posibilidad de que una intervención quirúrgica sea realizada con éxito disminuye (Asano y cols, 2009; Silva-Obregón y cols, 2020; Makary y cols, 2010; Partridge y cols, 2012; Chugtai y cols, 2019). En el presente estudio, la mayor parte de los pacientes intervenidos eran menores de 65 años, siendo de un 40% los pacientes con tumores intervenidos mayores de 65 años y en un porcentaje muy escaso, un 1,71%, fueron de muy avanzada edad, mayores de 80 años.

Con respecto a los hábitos de vida, en diversas publicaciones se evidencian cómo pueden influir en la fragilidad: el sedentarismo, la polifarmacia, el hábito tabáquico, el bajo nivel educativo, el sexo femenino, el estado civil no casado, entre otros (Fried y cols, 2001; Evenhuis y cols, 2012; Coelho y cols, 2015). En el análisis estadístico de estas variables y otras recogidas en nuestra cohorte de pacientes, sólo han resultado ser significativas la presencia de la polifarmacia y el tejido social con el que cuenta el paciente previamente a la cirugía.

Cuando se valora el componente psicológico al introducir una escala con componente psicológico y social (Índice de Tilburg), se registra, de manera subjetiva, cómo vive el paciente y el apoyo del tejido social y familiar que le rodea.

En la entrevista realizada previamente a la intervención quirúrgica (así como en la postquirúrgica) casi todos los pacientes indicaron contar con un apoyo social y familiar cercano y sólido. Al revisar las evoluciones clínicas a largo plazo, en un número importante de pacientes, en especial en los tumores malignos y con pérdida de autonomía, se observó claudicación familiar: el paciente se encontraba institucionalizado en centros de media-larga estancia o de

paliativos o residencia social. Aun así, muchos de ellos, en esas ocasiones, seguían refiriendo tener un apoyo pleno del núcleo social y familiar.

El proceso de la enfermedad es largo, de gravedad, con mal pronóstico a largo plazo y que asocia elevada pérdida de autonomía y dependencia, así como cuidados médicos frecuentes, lo que puede conllevar un desgaste físico y emocional del cuidador. De manera habitual, en los casos más graves y con el fin de ayudar al enfermo a asumir su situación y cuidar también el entorno familiar de éste, podría ser de ayuda introducir la asistencia social y la psicología orientada a la oncología, al haberse demostrado que los factores psicoemocionales tienen un peso importante en la fragilidad (*Van der Vorst 2018; Abizanda, 2010*).

Estas medidas contribuirían a mantener un tejido familiar fuerte, pudiéndose disminuir la necesidad de prolongar la hospitalización y la necesidad de reingreso de estos pacientes (*Arya y cols, 2016; Álvarez-Nebreda y cols, 2018; Ye y cols, 2018*)).

La polifarmacia o la situación de tratamiento activo habitual con varios fármacos es una de las causas asociadas con la fragilidad, por lo que se decidió incluir en el estudio. Existen fármacos cuyos efectos secundarios pueden empeorar el estado de fragilidad de un paciente en riesgo: los analgésicos con efectos sedantes e hipnóticos que pueden aumentar el riesgo de caídas o de propiciar síndrome confusional; los diuréticos pueden producir deshidratación o hipotensión; la corticoterapia a dosis elevadas puede disminuir el proceso de cicatrización o propiciar la infección de las heridas quirúrgicas (*Turner y cols, 2014; Abizanda y cols, 2010*).

Un elevado porcentaje de pacientes estaba bajo tratamientos activos con varios fármacos, más de la mitad de los pacientes de la muestra, y con similares porcentajes por subgrupo tumoral benigno y maligno. Ninguno de ellos se asoció de manera significativa con los pacientes más frágiles preoperatoriamente, ni siquiera los antidepressivos que sí han demostrado relacionarse con la fragilidad, especialmente en mayores de 65 años (*Vaughan, 2015; Lakey y cols, 2012*). Aun así, el aumento del consumo de gran cantidad de fármacos de forma habitual requiere seguir unas pautas ya recomendadas para el manejo de estas medicaciones, con el fin de valorar posibles efectos secundarios o interacciones entre ellos y disminuir el riesgo de fragilidad.

Entre los fármacos estudiados, se valoró, sobre todo, aquellos que pudieran propiciar complicaciones postoperatorias, como fármacos anticoagulantes o antidiabéticos, entre otros. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que estaban en tratamiento con este tipo de fármacos, aunque, es cierto, que se suelen retirar los días previos a la intervención

y sustituirlos por profilaxis antitrombogénica con heparina de bajo peso molecular, con efecto anticoagulante rápido y más sencillo de revertir.

Se observó un elevado porcentaje de pacientes con hipertensión arterial en tratamiento; en muchas ocasiones, con más de un fármaco (más del 50%). A la hora de actualizar y revisar los tratamientos, éstos requerirían un manejo cuidadoso ya que los pacientes están expuestos a una pérdida hemática, escasa nutrición al inicio, encamamiento prolongado y la farmacoterapia endovenosa administrada los primeros días postoperatorios. Debido a esto, los pacientes suelen tender a la normo o hipotensión con la consecuencia de que sean sus dosis habituales en estos casos demasiado elevadas, con el subsiguiente riesgo de hipotensiones sintomáticas y caídas.

Con respecto a la corticoterapia, la mayor parte de los pacientes la recibieron de forma preoperatoria a dosis altas, especialmente aquellos pacientes con tumor cerebral maligno (más del 85%). Esta terapia es habitual en pacientes con edema vasogénico tumoral, ya que el impacto sobre éste es relativamente rápido, aliviando la sintomatología asociada al edema cerebral. A pesar de su beneficio innegable, hay que tener en cuenta que son fármacos que se utilizan a dosis altas con efectos secundarios importantes. Son hormonas mediadoras producidas por la glándula adrenal con acción glucocorticoide y mineralocorticoide, con un potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, antiproliferativo y vasoconstrictor. Esto puede ocasionar alteraciones electrolíticas con hiponatremia, deshidratación, inhibición del eje hipotálamo hipofisario, favoreciendo la desmineralización ósea, la hipertensión y otros efectos adversos sistémicos con posibles consecuencias negativas en pacientes vulnerables. Al inhibir la acción del sistema inmune, se retrasa la curación de heridas e incluso puede verse incrementado el riesgo de infección posterior.

Prácticamente, a la mayor parte de los pacientes con tumor cerebral benigno, fue posible retirarles la terapia corticoidea a los dos meses postoperatorios, pero no fue así en los pacientes con tumor cerebral maligno que precisaron continuar con la terapia corticoidea a los dos meses postoperatorios en más del 60% de los casos.

La mayoría de los fármacos recogidos y consumidos por los pacientes eran utilizados para el tratamiento de enfermedades crónicas; no se han reflejado los tratamientos agudos por enfermedades transitorias leves (infecciones, procesos inflamatorios o traumáticos, etc.).

La presencia de comorbilidades fue muy frecuente, hasta el 70% de los pacientes del grupo general presentaban patología crónica de base. Las patologías más prevalentes encontradas fueron: la patología respiratoria y la patología cardiaca, siendo discretamente más prevalentes en el grupo de los tumores malignos, aunque sin diferencias significativas. El

antecedente previo de cáncer fue también muy elevado entre los pacientes, se recogió en el 40% de la muestra y sin diferencias por subgrupo tumoral.

Entre otras comorbilidades frecuentes asociadas a la fragilidad están el riesgo de caída y las fracturas (*Fried y cols, 2004; Rothman y cols, 2008; Viccaro y cols, 2014; Vermeiren y cols, 2017 Freddy y cols, 2019;*). En nuestra muestra, en cambio, no es significativo, ya que es muy escaso el número de pacientes que presenta caídas antes o después de la intervención. Esto puede ser debido a que, desde el 2015, se ha implantado en varios servicios hospitalarios un plan de prevención de caídas: “Recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención de caídas del Hospital Donostia”, en el Servicio de Neurocirugía, entre otros, con lo que se han conseguido disminuir visiblemente.

Entre las recomendaciones para prevenir caídas en el ámbito hospitalario se incluyen: la revisión de fármacos que puedan alterar el nivel de consciencia, provocar insomnio o mareos y vértigo o inestabilidad de la marcha; evitar las barreras arquitectónicas; en el caso de pacientes con riesgo de caída, bien por edad, situación cognitiva, déficit neurológico o incapacidad visual, permitirles levantarse solamente acompañados; utilización de calzado adecuado; al levantarse, encender las luces de apoyo; entre otras medidas. Es importante que el personal sanitario siga estas recomendaciones y que las transmita tanto al paciente como a sus acompañantes.

Todas estas variables pueden influir en la aparición de la fragilidad y en que exista un resultado postquirúrgico adverso. Por esto, dichas intervenciones comentadas están dirigidas a la planificación preoperatoria y a que, cuando aparezca dicho efecto adverso postoperatorio, su impacto en el paciente sea menor.

## **6.2. VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS POSTQUIRÚRGICOS**

Entre los resultados postquirúrgicos adversos se estudió la presencia de complicaciones, incluido el déficit neurológico y la mortalidad postoperatoria.

Dentro de las complicaciones postoperatorias se analizaron las complicaciones generales: infección del tracto urinario, neumonía y trombosis venosa profunda, incluyéndose las específicas de la cirugía de la patología tumoral: fístula de líquidocefalorraquídeo, dehiscencia e infección de la herida quirúrgica y la aparición de un nuevo déficit neurológico o preexistente y exacerbado tras la cirugía.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a las complicaciones postoperatorias. La tasa fue del 30%, tanto en el grupo global como en los grupos de tumores benignos y malignos, sin diferencias entre ellos. La complicación más frecuente fue la hemorragia cerebral, seguida de la infección de la herida quirúrgica, la fístula de LCR y el infarto cerebral, en porcentajes similares a los reflejados en la literatura actual. Entre las generales, las más frecuentes fueron la infección urinaria y respiratoria (*Heitmann Viken y cols, 2018; Chughtai y cols, 2019*).

La aparición de un déficit neurológico o empeoramiento de un déficit preexistente es un efecto adverso postoperatorio temido e indeseable, por estar estrechamente relacionado con la autonomía y la calidad de vida del paciente. Esto es especialmente aflictivo en el postoperatorio del tumor maligno, ya que el paciente cuenta con una expectativa de vida limitada y escaso tiempo para mejorar dicho déficit neurológico.

En la muestra global, se evidenció focalidad neurológica preoperatoria en la mitad de los pacientes y, de ellos, el síntoma más frecuente observado fue la paresia o pérdida de fuerza (26%), seguida del trastorno del lenguaje y la alteración de la marcha. Por grupo tumoral, se observó que la focalidad neurológica preoperatoria fue más frecuente en pacientes con tumor maligno, y de esta, la paresia fue la más habitual, también, en el grupo de los tumores malignos, y con una diferencia estadísticamente significativa.

En la entrevista y exploración física postoperatoria, casi la mitad de los pacientes presentaron focalidad neurológica, similar a la observada previamente a la cirugía, sin existir un empeoramiento llamativo. La paresia fue la focalidad postoperatoria más frecuente también observada, de manera igualmente más representativa en el grupo de los tumores malignos, y sin observarse una recuperación de dicho déficit en casi el 60% de los pacientes. De hecho, más del 50% de los pacientes con tumor cerebral maligno precisó realizar un tratamiento rehabilitador precoz, porcentaje mucho más elevado que los pacientes con tumor benigno (30%).

La paresia es un síntoma fuertemente relacionado con la autonomía del paciente, ya que puede limitar la capacidad de este para realizar sus autocuidados e impedir la deambulación, es decir, provoca discapacidad. Como se ha descrito anteriormente, la discapacidad puede exacerbar la fragilidad y esta, a su vez, aumentar la discapacidad (*Fried y cols, 2001; Richards y cols, 2018*). En estudios realizados en pacientes con tumor cerebral, se ha

observado que los pacientes frágiles tienen mayor riesgo de presentar déficits postoperatorios más severos (*Youngerman y cols, 2018*).

En el presente estudio, en los pacientes que realizaron tratamiento rehabilitador en el postoperatorio más inmediato se observó una mejoría evidente en la recuperación funcional, en la autonomía y la calidad de vida. Por tanto, en el manejo perioperatorio, parece interesante introducir la rehabilitación de manera precoz para recuperar o, al menos, evitar perder autonomía en estos pacientes en riesgo (*Casas Herrero e Izquierdo y cols, 2012; Giné-Garriga y cols, 2014; Álvarez-Nebreda y cols, 2018; Czobor y cols, 2019*).

Estudiando el tipo de tumor y sus características, fue interesante observar que los tumores malignos presentaron un volumen tumoral mucho mayor y se localizaron con mayor frecuencia en áreas elocuentes, es decir, áreas que suponen un mayor riesgo de presentar focalidad neurológica discapacitante postquirúrgica. Esto es muy importante a la hora de planificar el abordaje quirúrgico, con el fin de predecir los déficits postoperatorios y plantear medidas de acción precoz.

Con respecto a la mortalidad a los dos meses tras la cirugía, la supervivencia fue de más del 90%. En análisis por tipo tumoral, se observó que los fallecimientos tuvieron lugar en el grupo de tumores malignos.

La mayor parte de los pacientes sobrevivieron a los seis meses del postoperatorio (más del 80%) y, de nuevo, al analizar por subgrupo tumoral, la mortalidad fue mayor en el de tumores los malignos: el 30% de los pacientes diagnosticados de tumor maligno fallecieron a los 6 meses de la intervención (*Valdatta y cols, 2019; Tsiouris y cols, 2013; Hui-Shan Lin, y cols, 2016*).

### **6.3. EVALUACIÓN MEDIANTE ESCALAS DE AUTONOMÍA Y DE FRAGILIDAD PREOPERATORIA Y POSTOPERATORIA**

En el estudio de la autonomía del paciente, se utilizaron las escalas normalmente aplicadas en la práctica clínica: Karnofsky y Barthel. Esta primera, además, es utilizada de manera habitual para la valoración preoperatoria de riesgo y la indicación quirúrgica. En la muestra de pacientes estudiada se valoró la autonomía tanto preoperatoria como postoperatoria, con el fin de observar si existía una pérdida de esta tras la cirugía. Además, se realizó también una

comparación con las escalas de fragilidad con el fin de observar si los resultados eran similares entre ellas.

El análisis realizado mediante la **escala de karnofsky** preoperatoria en el grupo general mostró que la mayor parte de los pacientes antes de la intervención eran autónomos (KNF  $\geq 80$ ): más del 80% en el grupo general, más del 90% de los pacientes en el grupo de tumores benignos y más del 70% en el grupo de pacientes con tumores malignos.

Tras la intervención quirúrgica, la escala de KNF mostró que más del 80% de los pacientes permanecieron en el rango  $\geq 80$  de esta escala, es decir, un gran porcentaje de pacientes mantuvieron su autonomía.

En el grupo de pacientes con tumor cerebral maligno, el porcentaje de pacientes que mantuvieron su autonomía tras la intervención fue menor que en el de los tumores benignos: sólo el 55% de ellos se mantuvieron en el rango  $\geq 80$ . Es decir, los pacientes con tumor maligno tienen mayor probabilidad de perder su autonomía que aquellos con tumores benignos.

El estudio mediante la **escala de Barthel** arrojó resultados muy similares a la escala de KNF, tanto de manera preoperatoria como postoperatoria. Más del 80% de los pacientes se encontraron en los rangos que indicaron dependencia escasa e independencia total de manera preoperatoria, especialmente en los pacientes con tumor cerebral benigno. Es decir, según la escala de Barthel, los pacientes con tumor benigno son más autónomos preoperatoriamente que los de tumor maligno.

Tras la intervención, más del 95% de los pacientes se mantuvieron en el rango de dependencia escasa e independencia, siendo menor en el grupo de tumor cerebral maligno, donde sólo el 65% de los pacientes mantuvieron ese rango de independencia o dependencia escasa.

En resumen, al analizar ambas escalas de autonomía de karnofsky y Barthel, se observó de manera significativa que los tumores benignos fueron los que obtuvieron mayor puntuación, siendo más autónomos e independientes, aunque en los dos grupos tumorales, la mayor parte de los pacientes los fueron.

Ante estos hallazgos, se analizaron los resultados obtenidos con las escalas FRAIL, Índice de Tilburg y el Test de la Velocidad de la marcha para valorar si la detección de los pacientes autónomos y la pérdida de autonomía postquirúrgica era similar.

**La escala de Tilburg** evidenció que el 42% de los pacientes eran frágiles previamente a la cirugía, con resultados similares a los hallados en los grupos de tumores benignos y malignos. En el análisis de los pacientes postoperados con tumor benigno, el 19,16% se identificaron como frágiles y el 35,48% de los pacientes postoperados con tumor cerebral maligno.

Es decir, no se observaron diferencias en el resto de las escalas de fragilidad de manera preoperatoria. En cambio, sí se observaron diferencias en estas escalas al analizar la fragilidad postoperatoria según el índice de Tilburg por subgrupo tumoral, ya que los pacientes con tumores benignos fueron menos frágiles.

**Según la escala de FRAIL** el 18% de los pacientes fueron frágiles. En el grupo de tumores benignos el 15% de los pacientes fueron frágiles y en el grupo de los malignos, el 21%. Tras la intervención, el 8% de los pacientes con tumor benigno fueron identificados como frágiles y de aquellos con tumor cerebral maligno, el 27%. Es decir, postoperatoriamente, la escala FRAIL mostró de manera significativa que los pacientes con tumor benigno fueron más robustos.

El análisis del **Test de la Velocidad de la marcha** identificó como frágiles al 26% de los pacientes. En el caso de los tumores benignos, identificó como frágiles al 23% de los pacientes y en el de los malignos, al 29%. Tras la intervención, se identificaron como frágiles dentro del grupo con tumor benigno al 11% de los pacientes y al 43% de los pacientes con tumor maligno.

Al realizar el test de la velocidad de la marcha postoperatoriamente, también se evidenciaron diferencias significativas por subgrupo tumoral, ya que los pacientes con tumores benignos fueron menos frágiles, casi todos mantuvieron una marcha normal postoperatoriamente.

Estos resultados mostrarían la variabilidad de la identificación de los pacientes frágiles según las escalas utilizadas para su medición (*Malmstrom y cols, 2014; Chong y cols, 2017; Buta y cols, 2016; Dent y cols, 2016; Walston y cols, 2018; Kiely y cols, 2009*).

El índice de Tilburg parece ser más sensible, identifica mayor número de frágiles, pero es cierto que no discrimina un estado de prefragilidad. Además, el rango desde el que se identifica a un paciente como frágil es muy amplio, de 5 a 15, no valora hasta qué punto puede ser una fragilidad leve (más cercana a los 5 puntos) o más severa (próxima al máximo >10<15).

En general, las Escalas de Karnofsky y Barthel muestran que los tumores benignos son más autónomos y las escalas de fragilidad de FRAIL, Índice de Tilburg y test de velocidad de la

marcha, que los benignos son más robustos (menos frágiles), con diferencia estadísticamente significativa.

En los resultados de todas las escalas realizadas después de la intervención quirúrgica se observó que un porcentaje importante de los pacientes perdieron autonomía de manera evidente, por lo que es importante reforzar la idea de plantear intervenciones precoces dirigidas a la recuperación funcional postoperatoria.

Es importante señalar que, si comparamos las escalas de fragilidad con las de Barthel y Karnofsky (que son las frecuentemente utilizadas para definir la indicación quirúrgica), según las escalas de fragilidad, existe un mayor número de pacientes vulnerables o frágiles o detectan más pacientes frágiles. Esto, además, es independiente del grado de benignidad o malignidad tumoral.

Además, las escalas de fragilidad identifican pacientes prefrágiles o en riesgo de pasar a un estado de fragilidad, pacientes que pueden pasar desapercibidos en la valoración preoperatoria de riesgo quirúrgico. Si se logra identificarlos, se podría actuar sobre ellos con el fin de frenar o revertir la situación de evolución hacia la fragilidad mediante intervenciones específicas dirigidas.

#### **6.4. ANÁLISIS DE PACIENTES FRÁGILES Y ASOCIACIÓN CON MARCADORES CLÍNICOS DE FRAGILIDAD**

Una vez analizadas las variables que pueden relacionarse con eventos adversos en nuestra muestra, se decidió hacer lo mismo en el grupo de pacientes que presentó un empeoramiento de su estado basal, tras ser intervenidos quirúrgicamente de un tumor cerebral. Para esto, se identificó mediante la escala de FRAIL el número de pacientes que presentaron un cambio desde un estado de prefragilidad preoperatoria (1,2 FRAIL) a fragilidad postoperatoria (3,4 FRAIL) o de un estado robusto preoperatorio (0, FRAIL) a prefrágil o frágil en el postoperatorio.

Se obtuvo como resultado que, de todos los pacientes intervenidos, el 75% de ellos se mantuvieron en el mismo estado basal o incluso mejoraron y que el 25% presentaron un franco empeoramiento.

Así, al analizar las variables en el grupo con empeoramiento del estado basal tras la intervención, sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tipo tumoral, observándose que los pacientes con tumor maligno empeoraron más que aquellos con tumor benigno y, en la presencia de patología oncológica previa, los pacientes con antecedente de cáncer también empeoraron con mayor frecuencia.

Además, se decidió comparar el grupo de **pacientes frágiles** identificados con la escala de FRAIL con los efectos adversos postoperatorios: presencia de complicaciones, pérdida de autonomía y mortalidad, tanto en el grupo general como por subgrupo tumoral benigno o maligno, con el fin de observar si estos tienen más efectos adversos postquirúrgicos que aquellos pacientes que no son frágiles.

En principio, no se observó relación directa entre fragilidad y **complicaciones postoperatorias** inmediatas.

Al analizar la **pérdida de autonomía** en los pacientes frágiles (medida mediante las escalas de Karnofsky y Barthel), se concluyó que los pacientes prefrágiles y frágiles perdieron más autonomía que los robustos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

También se constató, de manera estadísticamente significativa, que los pacientes prefrágiles y los frágiles presentaron una mortalidad más elevada que los robustos, tanto a los dos meses como a los seis meses postoperatorios.

Además, también se hallaron diferencias en la mortalidad a los 6 meses de seguimiento tras la cirugía, tanto en la muestra general como por subgrupo general, ya que, de los 22 pacientes fallecidos, casi todos fueron pacientes frágiles y todos fueron diagnosticados de tumor maligno.

## **6.5. CAPACIDAD DE MEDICIÓN DE ESCALAS DE FRAGILIDAD DE EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES FRÁGILES**

Con estos resultados obtenidos, se decidió realizar un análisis de pacientes prefrágiles y frágiles por subgrupo tumoral con las distintas escalas de fragilidad para comprobar su capacidad de medición de eventos adversos en esos pacientes.

Con la **escala FRAIL**, al comparar los pacientes frágiles y prefrágiles por subgrupo tumoral, no se observaron diferencias con respecto a las complicaciones postquirúrgicas. El

estudio de la mortalidad sí denotó diferencias significativas, puesto que se observó que fallecían más los pacientes frágiles.

Al medir la autonomía con la escala de **Karnofsky** postoperatoria, se observó que el 76% de los pacientes eran autónomos postoperatoriamente. Al analizar por subgrupo tumoral, existieron diferencias significativas, puesto que los pacientes con tumor maligno que preoperatoriamente eran frágiles, postoperatoriamente fueron menos autónomos.

Midiendo la autonomía con **Barthel**, los resultados fueron similares: el 80% de los pacientes tras la cirugía eran autónomos y el 24%, no autónomos.

Como conclusión se evidenció que el 42% de los pacientes frágiles (casi la mitad de ellos) tras la intervención quirúrgica no fueron autónomos y de manera estadísticamente significativa. También es significativo que, entre el grupo de pacientes con tumor maligno, la mayoría terminó no siendo autónomo tras la cirugía.

Al comparar los pacientes frágiles y prefrágiles por subgrupo tumoral identificados con el **Índice de Tilburg**, no se observaron diferencias tampoco con respecto a las complicaciones postquirúrgicas, ni en el grupo general ni por subgrupo tumoral.

En el análisis de la mortalidad general se observó, tanto a los 6 meses como a los dos meses tras la cirugía, que fallecieron más los pacientes frágiles, de manera estadísticamente significativa. También se evidenció diferencia estadísticamente significativa por subgrupo tumoral, ya que fallecieron más los pacientes con tumor maligno, tanto a los dos meses como a los 6 meses tras la cirugía.

En el análisis de la autonomía funcional de los pacientes prefrágiles y frágiles con el I. de Tilburg, no se observaron diferencias significativas ni en el grupo general ni por subgrupo al comparar con Barthel o con Karnofsky. Se observó discreta tendencia a que los pacientes frágiles resultaran menos autónomos, pero esto no fue significativo.

Por último, se compararon los pacientes frágiles y prefrágiles por subgrupo tumoral identificados con el **Test de la Velocidad de la marcha**. No se observaron diferencias con respecto a las complicaciones postquirúrgicas ni en el grupo general ni por subgrupo tumoral.

Tampoco se observaron diferencias analizando la mortalidad a los dos meses postoperatorios. En cambio, sí se objetivaron diferencias en la mortalidad a los 6 meses, ya que fallecieron más los pacientes frágiles.

Por subgrupo tumoral se observó que la mortalidad de los pacientes con tumor maligno fue superior en aquellos que presentaron una marcha anormal (57%), con diferencia significativa.

En el análisis de la autonomía funcional de los pacientes prefrágiles y frágiles con la Velocidad de la Marcha, no se observaron diferencias significativas ni en el grupo general ni por subgrupo al valorar con E. de Barthel o con la E. de Karnofsky. También, en este caso, se observó una tendencia a que los pacientes frágiles (con la marcha anormal) fueran menos autónomos, esto sin ser significativo.

Ante estos resultados, se evidencia que las escalas de fragilidad aplicadas: Índice de Tilburg, FRAIL y Velocidad de la Marcha parecen tener suficiente validez a la hora de identificar pacientes frágiles y prefrágiles en esta muestra, ya que, de manera independiente, obtenemos conclusiones similares y coherentes.

Al parecer, aun así, la escala que parece identificar a los pacientes frágiles con mayor rigurosidad sería el Índice de Tilburg que, además, incluye factores psicosociales. Ninguna de las escalas parece predecir efectos adversos relacionados con las complicaciones postoperatorias inmediatas en nuestra muestra. En cambio, en otros estudios, esto sí ha sido relacionado con la fragilidad, especialmente en pacientes mayores (*Tsiouris y cols, 2013; Cloney y cols, 2015; Hui Shan Lin y cols, 2016; Gleason y cols, 2017; Valdatta y cols, 2019; Rothenberg y cols, 2019; Addams y cols, 2020; Harland y cols, 2020*).

Aunque en nuestro estudio no se asocie relación entre fragilidad y complicaciones postoperatorias, hay que tener en cuenta que la fragilidad, por sí sola, puede no predecir eventos adversos, como morbilidad y mortalidad, pero, en combinación con otros factores de riesgo de fragilidad, sí que podría ser útil en la predicción de eventos adversos postoperatorios y en la indicación quirúrgica (*Dunne y cols, 2014; Isobe y cols, 2018; Asemota y cols, 2019*).

A la hora de identificar y predecir la posibilidad de discapacidad o pérdida de autonomía, la que mejor fiabilidad parece tener es la escala de FRAIL. Además, esta es práctica, sencilla y rápida, recomendada, por estas razones, por diversos autores en el ámbito hospitalario (*Morley y cols, 2013; Gleason y cols, 2017; Chong y cols, 2017; Maxwell y cols, 2018; Valdatta y cols, 2019*).

Tanto la escala de FRAIL, el Índice de Tilburg y el test de la Velocidad de la Marcha, parecen capaces de predecir la mortalidad postoperatoria, en especial el Índice de Tilburg. Además, se ha hecho evidente la relación estrecha entre la fragilidad del paciente y el riesgo

elevado de mortalidad postoperatoria (*Bagnall y cols, 2013; Robinson y cols, 2015; Lin y cols, 2016*).

## **6.6. ACTUACIÓN PERIOPERATORIA EN EL PACIENTE CON TUMOR CEREBRAL QUIRÚRGICO: IMPORTANCIA DE MEDIR LA FRAGILIDAD**

Ante un paciente con tumor cerebral que requiere un tratamiento quirúrgico, sería recomendable seguir una serie de pautas de actuación durante su estancia hospitalaria, tanto preoperatoria como postoperatoria, con el fin de prevenir la fragilidad y efectos adversos derivados de esta, ya que se ha demostrado que la fragilidad en el paciente con cáncer es mayor, especialmente en aquellos mayores de 65 años (*Clegg y cols, 2015; Hui Shan Lin y cols, 2016; Cloney y cols, 2016; Rothenberg y cols, 2019; Makary y cols, 2010; Robinson y cols, 2015*).

Además, hay que tener en cuenta, como señalan muchos estudios, la existencia de pacientes prefrágiles que pueden pasar desapercibidos y son más vulnerables, en especial, esta prevalencia es mayor en pacientes con cáncer (lo que concuerda con los resultados de este estudio), por lo que debería considerarse incorporar escalas de fragilidad de manera sistemática para evaluar a los pacientes que van a ser intervenidos de tumor cerebral (*Harland y cols, 2020; Asano y cols, 2009*).

Al ingreso, es recomendable realizar al paciente una entrevista en la que se recoja una historia clínica detallada y una exploración física completa. En esta, deberían incluirse escalas de autonomía y fragilidad para conocer su reserva fisiológica basal antes de la intervención (*Robinson y cols, 2010; Czobor y cols, 2019*).

Es necesario prestar atención a las variables asociadas a la fragilidad como: la reserva física y la velocidad de la marcha del paciente, la presencia de polifarmacia con actualización de los fármacos, el estado nutricional, el estado cognitivo, la esfera social y la valoración de las enfermedades basales e, incluso, la identificación de aquellas que puedan ser subclínicas. Intervenir sobre estas variables, ha demostrado que puede prevenir la fragilidad y la discapacidad, si esta no es muy severa e, incluso, pudiéndose revertir ambas (*Álvarez-Nebreda y cols, 2018*).

El poseer toda esta información detallada con una correcta evaluación de la fragilidad del paciente podría contribuir a disminuir el riesgo quirúrgico y mejorar el pronóstico. Esto es fundamental en el momento de la toma de decisión de la intervención quirúrgica, puesto que

ayudaría a elegir la opción óptima para el paciente y su familia, conseguir cirugías más seguras con el máximo beneficio y con el menor riesgo posible, tanto físico como funcional (*Makary y cols, 2010; Adams y cols, 2013; Kraiss y cols, 2015; Cloney y cols, 2016; Sadiq y cols, 2018*).

El objetivo de identificar la fragilidad no es limitar la intervención terapéutica, sino aumentar las herramientas para ayudar en la toma de decisiones que, en estos casos, es muy compleja: cirugía agresiva con elevado riesgo de secuelas postoperatorias en tumores malignos sin opción curativa de la enfermedad. Esto es especialmente necesario en pacientes vulnerables en riesgo de fragilidad, en especial los ancianos frágiles que presentan mayor riesgo de mortalidad, morbilidad, complicaciones, riesgo de prolongar días de estancia y de reingreso precoz. De esta manera, podrían ser seguidos estrechamente, con el fin de adelantarse a los efectos adversos y disminuir su impacto mediante las mencionadas intervenciones (*Makary y cols, 2010; Revening y cols, 2013; Vermeiren y cols, 2016; Isobe y cols; 2018; Rothenberg y cols, 2019; Harland y cols, 2020*).

En los cuidados postoperatorios, es muy importante continuar manteniendo la atención en la aparición de variables de fragilidad y en la prevención de eventos adversos posteriores: complicaciones derivadas de la cirugía (déficits neurológicos, hemorragias, isquemia, edema cerebral), estado de la herida quirúrgica, neumonía hospitalaria, infecciones del tracto urinario, caídas. Es recomendable un manejo multidisciplinar del paciente implicando en los cuidados perioperatorios a diversos profesionales, incluyendo: enfermería, servicio de rehabilitación, farmacia y nutrición para dar los mejores cuidados y optimizar los recursos sanitarios (*Robinson y cols, 2015; Czobor y cols, 2019*).

Planificar el pronóstico a largo plazo, así como prever la necesidad de recursos al alta con un seguimiento médico y por enfermería, contemplar el tratamiento rehabilitador y la asistencia social para las necesidades relacionadas con el manejo y la autonomía, deben formar parte del circuito del cuidado del paciente.

Todo ello podría marcar la diferencia en los resultados postquirúrgicos: minimizar las complicaciones, reducir los días de estancia y el riesgo de reingreso, conseguir disminuir, e incluso mejorar la capacidad funcional del paciente evitando su deterioro físico y psicológico. Estaríamos dando los mejores cuidados al paciente y su familia buscando lograr, como algo esencial, la mejor calidad de vida posible (*Bergo y cols, 2015*).

## 7. CONCLUSIONES

1. El paciente con tumor cerebral es un paciente potencialmente frágil que precisa, en la mayor parte de los casos, someterse a un tratamiento quirúrgico. La intervención neuroquirúrgica cerebral es una situación de agresión física y psicológica de gran impacto y que puede aumentar la fragilidad de manera drástica en pacientes sanos o prefrágiles.
2. Los factores de riesgo de fragilidad tienen un gran poder predictivo de efectos adversos postoperatorios, como: mortalidad y pérdida de autonomía. No parece haber correlación entre fragilidad y aparición de complicaciones postoperatorias inmediatas, cosa que sería algo inherente al propio acto quirúrgico en sí mismo.
3. Factores independientes de fragilidad serían: comorbilidad cáncer, autonomía (KNF, Barthel) y la velocidad de la marcha.
4. Identificar factores de fragilidad permitiría minimizar el impacto de efectos adversos postoperatorios, en especial, la pérdida de autonomía y la mortalidad.
5. Existen escalas sencillas, eficaces y rápidas que podrían utilizarse para la implantación de protocolos de actuación con el fin de mejorar la atención del paciente en la práctica clínica diaria en los servicios médico-quirúrgicos. En nuestro estudio, la escala de FRAIL cumpliría estas características de fiabilidad, sencillez y eficacia. Se podría recomendar su uso para complementar las herramientas de indicación quirúrgica y prevención de eventos adversos perioperatorios.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Abizanda, P., Romero, L., & Luengo, C. (2005). Uso apropiado del término fragilidad. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 40(1), 58-59. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(05\)74825-3](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(05)74825-3)
- Abizanda, Pedro, Romero, L., Sánchez-Jurado, P. M., Martínez-Reig, M., Gómez-Arnedo, L., & Alfonso, S. A. (2013). Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: The FRADEA Study. *Maturitas*, 74(1), 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.09.018>
- Abizanda Soler, P. (2010). Actualización en fragilidad. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 45(2), 106-110. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.10.010>
- Abizanda Soler, P., Gómez-Pavón, J., Martín Lesende, I., & Baztán Cortés, J. J. (2010). Detección y prevención de la fragilidad: Una nueva perspectiva de prevención de la dependencia en las personas mayores. *Medicina Clínica*, 135(15), 713-719. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.04.028>
- Adams, P., Ghanem, T., Stachler, R., Hall, F., Velanovich, V., & Rubinfeld, I. (2013). Frailty as a Predictor of Morbidity and Mortality in Inpatient Head and Neck Surgery. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 139(8), 783. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.3969>
- Adel Fahmideh, M., Schwartzbaum, J., Frumento, P., & Feychting, M. (2014). Association between DNA repair gene polymorphisms and risk of glioma: A systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology*, 16(6), 807-814. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou003>
- Afilalo, J., Alexander, K. P., Mack, M. J., Maurer, M. S., Green, P., Allen, L. A., Popma, J. J., Ferrucci, L., & Forman, D. E. (2014). Frailty Assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(8), 747-762. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.070>
- Afilalo, J., Eisenberg, M. J., Morin, J.-F., Bergman, H., Monette, J., Noiseux, N., Perrault, L. P., Alexander, K. P., Langlois, Y., Dendukuri, N., Chamoun, P., Kasparian, G., Robichaud, S., Gharacholou, S. M., & Boivin, J.-F. (2010). Gait Speed as an Incremental Predictor of Mortality and Major Morbidity in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(20), 1668-1676. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.039>
- Aguilar-Navarro, S. G., Mimenza-Alvarado, A. J., Corona-Sevilla, I., Jiménez-Castillo, G. A., Juárez-

- Cedillo, T., Ávila-Funes, J. A., & Román, G. C. (2019). Cerebral Vascular Reactivity in Frail Older Adults with Vascular Cognitive Impairment. *Brain Sciences*, 9(9), 214. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090214>
- Ali, R., Schwalb, J. M., Nerenz, D. R., Antoine, H. J., & Rubinfeld, I. (2016). Use of the modified frailty index to predict 30-day morbidity and mortality from spine surgery. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 25(4), 537-541. <https://doi.org/10.3171/2015.10.SPINE14582>
- Álvarez-Nebreda, M. L., Bentov, N., Urman, R. D., Setia, S., Huang, J. C.-S., Pfeifer, K., Bennett, K., Ong, T. D., Richman, D., Gollapudi, D., Alec Rooke, G., & Javedan, H. (2018). Recommendations for Preoperative Management of Frailty from the Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI). *Journal of Clinical Anesthesia*, 47, 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.02.011>
- Álvarez-Satta, M., Berna-Erro, A., Carrasco-García, E., Alberro, A., Saenz-Antoñanzas, A., Vergara, I., Otaegui, D., & Matheu, A. (2020). Relevance of oxidative stress and inflammation in frailty based on human studies and mouse models. *Aging*. <https://doi.org/10.18632/aging.103295>
- Ambiàs-Novellas, J., Martori, J. C., Espauella, J., Oller, R., Molist-Brunet, N., Inzitari, M., & Romero-Ortuno, R. (2018). Frail-VIG index: A concise frailty evaluation tool for rapid geriatric assessment. *BMC Geriatrics*, 18(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0718-2>
- Ambiàs-Novellas, J., Martori, J. C., Molist Brunet, N., Oller, R., Gómez-Batiste, X., & Espauella Panicot, J. (2017). Índice frágil-VIG: Diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la Valoración Integral Geriátrica. *Revista Española de Geriátrica y Gerontología*, 52(3), 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2016.09.003>
- Ameratunga, M., Pavlakis, N., Wheeler, H., Grant, R., Simes, J., & Khasraw, M. (2018). Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008218.pub4>
- Andrew, M. K., Shinde, V., Ye, L., Hatchette, T., Haguinet, F., Dos Santos, G., McElhaney, J. E., Ambrose, A., Boivin, G., Bowie, W., Chit, A., ElSherif, M., Green, K., Halperin, S., Ibaraguchi, B., Johnstone, J., Katz, K., Langley, J., Leblanc, J., ... for the Serious Outcomes Surveillance Network of the Public Health Agency of Canada/Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network (PCIRN) and the Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN). (2017). The Importance of Frailty in the Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza-Related Hospitalization in Elderly People. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(4), 405-414. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix282>

- Aquilanti, E., Miller, J., Santagata, S., Cahill, D. P., & Brastianos, P. K. (2018). Updates in prognostic markers for gliomas. *Neuro-Oncology*, *20*(suppl\_7), vii17-vii26. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy158>
- Arya S, Kim SI, Duwayri Y, et al. Frailty increases the risk of 30-day mortality, morbidity, and failure to rescue after elective abdominal aortic aneurysm repair independent of age and comorbidities. *J Vasc Surg*. 2015;61(2):324-331. doi:10.1016/j.jvs.2014.08.115
- Arya, S., Long, C. A., Brahmabhatt, R., Shafii, S., Brewster, L. P., Veeraswamy, R., Johnson, T. M., & Johannig, J. M. (2016). Preoperative Frailty Increases Risk of Nonhome Discharge after Elective Vascular Surgery in Home-Dwelling Patients. *Annals of Vascular Surgery*, *35*, 19-29. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.01.052>
- Arzoine, J., Levé, C., Pérez-Hick, A., Goodden, J., Almairac, F., Aubrun, S., Gayat, E., Freyschlag, C. F., Vallée, F., Mandonnet, E., & Madadaki, C. (2020). Anesthesia management for low-grade glioma awake surgery: A European Low-Grade Glioma Network survey. *Acta Neurochirurgica*, *162*(7), 1701-1707. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04274-0>
- Asano, K., Nakano, T., Takeda, T., & Ohkuma, H. (2009). Risk factors for postoperative systemic complications in elderly patients with brain tumors: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, *111*(2), 258-264. <https://doi.org/10.3171/2008.10.17669>
- Asemota, A. O., & Gallia, G. L. (2020). Impact of frailty on short-term outcomes in patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. *Journal of Neurosurgery*, *132*(2), 360-370. <https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS181875>
- Ávila-Funes, J. A., Amieva, H., Barberger-Gateau, P., Le Goff, M., Raoux, N., Ritchie, K., Carriare, I., Tavernier, B., Tzourio, C., Gutierrez-Robledo, L. M., & Dartigues, J.-F. (2009). Cognitive Impairment Improves the Predictive Validity of the Phenotype of Frailty for Adverse Health Outcomes: The Three-City Study: COGNITIVE IMPAIRMENT AND FRAILITY. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*(3), 453-461. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02136.x>
- Ávila-Funes, J. A., Pina-Escudero, S. D., Aguilar-Navarro, S., Gutierrez-Robledo, L. M., Ruiz-Arregui, L., & Amieva, H. (2011). Cognitive impairment and low physical activity are the components of frailty more strongly associated with disability. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *15*(8), 683-689. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0111-8>
- Badhiwala, J. H., Nassiri, F., & Almenawer, S. A. (2016). GBM surgery in the elderly-time to be more aggressive? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *141*, 131-132. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.10.009>
- Bagnall, N. M., Faiz, O., Darzi, A., & Athanasiou, T. (2013). What is the utility of preoperative frailty assessment for risk stratification in cardiac surgery? *Interactive CardioVascular*

- and Thoracic Surgery*, 17(2), 398-402. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt197>
- Bandeem-Roche, K., Xue, Q.-L., Ferrucci, L., Walston, J., Guralnik, J. M., Chaves, P., Zeger, S. L., & Fried, L. P. (2006). Phenotype of Frailty: Characterization in the Women's Health and Aging Studies. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(3), 262-266. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.3.262>
- Bauman, K., Devinsky, O., & Liu, A. A. (2019). Temporal lobe surgery and memory: Lessons, risks, and opportunities. *Epilepsy & Behavior*, 101, 106596. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106596>
- Baumert, B. G., Hegi, M. E., van den Bent, M. J., von Deimling, A., Gorlia, T., Hoang-Xuan, K., Brandes, A. A., Kantor, G., Taphoorn, M. J. B., Hassel, M. B., Hartmann, C., Ryan, G., Capper, D., Kros, J. M., Kurscheid, S., Wick, W., Enting, R., Reni, M., Thiessen, B., Stupp, R. (2016). Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): A randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology*, 17(11), 1521-1532. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30313-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30313-8)
- Bergo, E., Lombardi, G., Guglieri, I., Capovilla, E., Pambuku, A., & Zagone, V. (2019). Neurocognitive functions and health-related quality of life in glioblastoma patients: A concise review of the literature. *European Journal of Cancer Care*, 28(1), e12410. <https://doi.org/10.1111/ecc.12410>
- Bligh, E. R., Sinha, P., Smith, D., & Al-Tamimi, Y. Z. (2020). Thirty-Day Mortality and Survival in Elderly Patients Undergoing Neurosurgery. *World Neurosurgery*, 133, e646-e652. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.121>
- Braganza, M. Z., Kitahara, C. M., Berrington de Gonzalez, A., Inskip, P. D., Johnson, K. J., & Rajaraman, P. (2012). Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: A systematic review. *Neuro-Oncology*, 14(11), 1316-1324. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos208>
- Buigues, C., Juarros-Folgado, P., Fernández-Garrido, J., Navarro-Martínez, R., & Cauli, O. (2015). Frailty syndrome and pre-operative risk evaluation: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 61(3), 309-321. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.08.002>
- Buta, B. J., Walston, J. D., Godino, J. G., Park, M., Kalyani, R. R., Xue, Q.-L., Bandeem-Roche, K., & Varadhan, R. (2016). Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Research Reviews*, 26, 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.12.003>
- Cage, T. A., Pekmezci, M., Prados, M., & Berger, M. S. (2013). Subependymal spread of recurrent glioblastoma detected with the intraoperative use of 5-aminolevulinic acid: Case report.

*Journal of Neurosurgery*, 118(6), 1220-1223.  
<https://doi.org/10.3171/2013.1.JNS121537>

- Cameron, I. D., Fairhall, N., Langron, C., Lockwood, K., Monaghan, N., Aggar, C., Sherrington, C., Lord, S. R., & Kurrle, S. E. (2013). A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: Randomized trial. *BMC Medicine*, 11(1), 65. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-65>
- Caminiti, R., Chafee, M. V., Battaglia-Mayer, A., Averbeck, B. B., Crowe, D. A., & Georgopoulos, A. P. (2010). Understanding the parietal lobe syndrome from a neurophysiological and evolutionary perspective: Neurobiology and evolution of parietal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 31(12), 2320-2340. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07291.x>
- Cao, X., Hao, S., Wu, Z., Wang, L., Jia, G., Zhang, L., & Zhang, J. (2015). Treatment Response and Prognosis After Recurrence of Atypical Meningiomas. *World Neurosurgery*, 84(4), 1014-1019. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.05.032>
- Capelle, L., Fontaine, D., Mandonnet, E., Taillandier, L., Golmard, J. L., Bauchet, L., Pallud, J., Peruzzi, P., Baron, M. H., Kujas, M., Guyotat, J., Guillemin, R., Frenay, M., Taillibert, S., Colin, P., Rigau, V., Vandenbos, F., Pinelli, C., Duffau, H., & \_\_. (2013). Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: A series of 1097 cases: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 118(6), 1157-1168. <https://doi.org/10.3171/2013.1.JNS121>
- Cappola, A. R., Xue, Q.-L., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Volpato, S., & Fried, L. P. (2003). Insulin-Like Growth Factor I and Interleukin-6 Contribute Synergistically to Disability and Mortality in Older Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 2019-2025. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021694>
- Casas Herrero, A., & Izquierdo, M. (2012). Ejercicio físico como intervención eficaz en el anciano frágil. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 35(1), 69-85. <https://doi.org/10.4321/S1137-66272012000100007>
- Castell, M.-V., Sánchez, M., Julián, R., Queipo, R., Martín, S., & Otero, Á. (2013). Frailty prevalence and slow walking speed in persons age 65 and older: Implications for primary care. *BMC Family Practice*, 14(1), 86. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-86>
- Cesari, M., Gambassi, G., Abellan van Kan, G., & Vellas, B. (2014). The frailty phenotype and the frailty index: Different instruments for different purposes. *Age and Ageing*, 43(1), 10-12. <https://doi.org/10.1093/ageing/aft160>
- Chang, E. F., Clark, A., Jensen, R. L., Bernstein, M., Guha, A., Carrabba, G., Mukhopadhyay, D., Kim, W., Liau, L. M., Chang, S. M., Smith, J. S., Berger, M. S., & McDermott, M. W. (2009).

- Multiinstitutional validation of the University of California at San Francisco Low-Grade Glioma Prognostic Scoring System: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, *111*(2), 203-210. <https://doi.org/10.3171/2009.2.JNS081101>
- Chargari, C., Feuvret, L., Bauduceau, O., Ricard, D., Cuenca, X., Delattre, J.-Y., & Mazeron, J.-J. (2012). Treatment of elderly patients with glioblastoma: From clinical evidence to molecular highlights. *Cancer Treatment Reviews*, *38*(8), 988-995. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.12.010>
- Choi, J., Kim, S. H., Ahn, S. S., Choi, H. J., Yoon, H. I., Cho, J. H., Roh, T. H., Kang, S.-G., Chang, J. H., & Suh, C.-O. (2020). Extent of resection and molecular pathologic subtype are potent prognostic factors of adult WHO grade II glioma. *Scientific Reports*, *10*(1), 2086. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59089-x>
- Chong, E., Ho, E., Baldevarona-Llego, J., Chan, M., Wu, L., & Tay, L. (2017). Frailty and Risk of Adverse Outcomes in Hospitalized Older Adults: A Comparison of Different Frailty Measures. *Journal of the American Medical Directors Association*, *18*(7), 638.e7-638.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.04.011>
- Chughtai, K. A., Nemer, O. P., Kessler, A. T., & Bhatt, A. A. (2019). Post-operative complications of craniotomy and craniectomy. *Emergency Radiology*, *26*(1), 99-107. <https://doi.org/10.1007/s10140-018-1647-2>
- Cid-Ruzafa, J., & Damián-Moreno, J. (1997). Valoración de la discapacidad física: El índice de Barthel. *Revista Española de Salud Pública*, *71*(2), 127-137. <https://doi.org/10.1590/S1135-57271997000200004>
- Clegg, A., Rogers, L., & Young, J. (2015). Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: A systematic review. *Age and Ageing*, *44*(1), 148-152. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu157>
- Clegg, Andrew, Bates, C., Young, J., Ryan, R., Nichols, L., Ann Teale, E., Mohammed, M. A., Parry, J., & Marshall, T. (2016). Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age and Ageing*, *45*(3), 353-360. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw039>
- Clegg, Andrew, Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *The Lancet*, *381*(9868), 752-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9)
- Cloney, M., D'Amico, R., Lebovic, J., Nazarian, M., Zacharia, B. E., Sisti, M. B., Bruce, J. N., McKhann, G. M., Iwamoto, F. M., & Sonabend, A. M. (2016). Frailty in Geriatric Glioblastoma Patients: A Predictor of Operative Morbidity and Outcome. *World Neurosurgery*, *89*, 362-367. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.12.096>
- Coelho, T., Paúl, C., Gobbens, R. J. J., & Fernandes, L. (2015). Determinants of frailty: The added

- value of assessing medication. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00056>
- Cohen-Inbar, O. (2019). Geriatric brain tumor management part I: Meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 67, 5-9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.05.063>
- Cohen-Inbar, O. (2019). Geriatric brain tumor management part II: Glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Neuroscience*, 67, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.05.064>
- Collard, R. M., Boter, H., Schoevers, R. A., & Oude Voshaar, R. C. (2012). Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(8), 1487-1492. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>
- Contreras, L. E. (2017). EPIDEMIOLOGÍA DE TUMORES CEREBRALES. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 332-338. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.05.001>
- Coslett, H. B., & Schwartz, M. F. (2018). The parietal lobe and language. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 151, pp. 365-375). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00018-8>
- Czobor, N. R., Lehot, J.-J., Holndonner-Kirst, E., Tully, P. J., Gal, J., & Szekely, A. (2019). Frailty In Patients Undergoing Vascular Surgery: A Narrative Review Of Current Evidence. *Therapeutics and Clinical Risk Management, Volume 15*, 1217-1232. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S217717>
- Dang M, Phillips PC. (2017). Pediatric Brain Tumors. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 23(6, Neuro-oncology):1727-1757. doi:10.1212/CON.0000000000000545
- Daniels, R., van Rossum, E., Beurskens, A., van den Heuvel, W., & de Witte, L. (2012). The predictive validity of three self-report screening instruments for identifying frail older people in the community. *BMC Public Health*, 12(1), 69. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-69>
- DasGupta, R., Kavia, R. B., & Fowler, C. J. (2007). Cerebral mechanisms and voiding function. *BJU International*, 99(4), 731-734. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06749.x>
- Decensi, A., Bonanni, B., Guerrieri-Gonzaga, A., Gandini, S., Robertson, C., Johansson, H., Travaglini, R., Sandri, M. T., Tessadrelli, A., Farante, G., Salinaro, F., Bettega, D., Barreca, A., Boyle, P., Costa, A., & Veronesi, U. (1998). Biologic Activity of Tamoxifen at Low Doses in Healthy Women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 90(19), 1461-1467. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.19.1461>
- Denfeld, Q. E., Winters-Stone, K., Mudd, J. O., Gelow, J. M., Kurdi, S., & Lee, C. S. (2017). The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 236, 283-289.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.153>
- Dent, E., Kowal, P., & Hoogendijk, E. O. (2016). Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *European Journal of Internal Medicine*, 31, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.007>
- Dieterich, M., & Brandt, T. (2018). The parietal lobe and the vestibular system. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 151, pp. 119-140). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00006-1>
- Díez-Villanueva, P., Arizá-Solé, A., Vidán, M. T., Bonanad, C., Formiga, F., Sanchis, J., Martín-Sánchez, F. J., Ruiz Ros, V., Sanmartín Fernández, M., Bueno, H., & Martínez-Sellés, M. (2019). Recomendaciones de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología para la valoración de la fragilidad en el anciano con cardiopatía. *Revista Española de Cardiología*, 72(1), 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.06.015>
- Dirven, L., Armstrong, T. S., Blakeley, J. O., Brown, P. D., Grant, R., Jalali, R., Leeper, H., Mendoza, T., Nayak, L., Reijneveld, J. C., Rhun, E. L., Walbert, T., Weller, M., Wen, P. Y., & Taphoorn, M. J. B. (2018). Working plan for the use of patient-reported outcome measures in adults with brain tumours: A Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) initiative. *The Lancet Oncology*, 19(3), e173-e180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30004-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30004-4)
- Donald, G. W., Ghaffarian, A. A., Isaac, F., Kraiss, L. W., Griffin, C. L., Smith, B. K., Sarfati, M. R., Beckstrom, J. L., & Brooke, B. S. (2018). Preoperative frailty assessment predicts loss of independence after vascular surgery. *Journal of Vascular Surgery*, 68(5), 1382-1389. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.02.044>
- Duffau, H. (2013). A new philosophy in surgery for diffuse low-grade glioma (DLGG): Oncological and functional outcomes. *Neurochirurgie*, 59(1), 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2012.11.001>
- Duffau, Hugues, Capelle, L., Denvil, D., Sichez, N., Gatignol, P., Taillandier, L., Lopes, M., Mitchell, M.-C., Roche, S., Muller, J.-C., Bitar, A., Sichez, J.-P., & van Effenterre, R. (2003). Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: Functional results in a consecutive series of 103 patients. *Journal of Neurosurgery*, 98(4), 764-778. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.4.0764>
- Dunne, M. J., Abah, U., & Scarci, M. (2014). Frailty assessment in thoracic surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 18(5), 667-670. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt542>
- Ening, G., Huynh, M. T., Schmieder, K., & Brenke, C. (2015). Repeat-surgery at Glioblastoma

- recurrence, when and why to operate? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 136, 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.05.024>
- Evenhuis, H. M., Hermans, H., Hilgenkamp, T. I. M., Bastiaanse, L. P., & Echteld, M. A. (2012). Frailty and Disability in Older Adults with Intellectual Disabilities: Results from the Healthy Ageing and Intellectual Disability Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(5), 934-938. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03925.x>
- Fagard, K., Leonard, S., Deschodt, M., Devriendt, E., Wolthuis, A., Prenen, H., Flamaing, J., Milisen, K., Wildiers, H., & Kenis, C. (2016). The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: A systematic review. *Journal of Geriatric Oncology*, 7(6), 479-491. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.06.001>
- Fairhall, N., Sherrington, C., Kurrle, S. E., Lord, S. R., Lockwood, K., & Cameron, I. D. (2012). Effect of a multifactorial interdisciplinary intervention on mobility-related disability in frail older people: Randomised controlled trial. *BMC Medicine*, 10(1), 120. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-120>
- Fang, P., Jiang, W., Allen, P., Glitza, I., Guha, N., Hwu, P., Ghia, A., Phan, J., Mahajan, A., Tawbi, H., & Li, J. (2017). Radiation necrosis with stereotactic radiosurgery combined with CTLA-4 blockade and PD-1 inhibition for treatment of intracranial disease in metastatic melanoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 133(3), 595-602. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2470-4>
- Fang, S., Wang, Y., & Jiang, T. (2016). The Influence of Frontal Lobe Tumors and Surgical Treatment on Advanced Cognitive Functions. *World Neurosurgery*, 91, 340-346. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.006>
- Feng, Z., Lugtenberg, M., Franse, C., Fang, X., Hu, S., Jin, C., & Raat, H. (2017). Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: A systematic review of longitudinal studies. *PLOS ONE*, 12(6), e0178383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178383>
- Ferguson, S. D., Zheng, S., Xiu, J., Zhou, S., Khasraw, M., Brastianos, P. K., Kesari, S., Hu, J., Rudnick, J., Salacz, M. E., Piccioni, D., Huang, S., Davies, M. A., Glitza, I. C., Heymach, J. V., Zhang, J., Ibrahim, N. K., DeGroot, J. F., McCarty, J., ... Heimberger, A. B. (2018). Profiles of brain metastases: Prioritization of therapeutic targets: Profiling brain metastases. *International Journal of Cancer*, 143(11), 3019-3026. <https://doi.org/10.1002/ijc.31624>
- Ferracci, F.-X., Michaud, K., & Duffau, H. (2019). The landscape of postsurgical recurrence patterns in diffuse low-grade gliomas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 138,

- 148-155. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.04.009>
- Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammageing: Chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), 505-522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>
- Finn, M., & Green, P. (2015). The Influence of Frailty on Outcomes in Cardiovascular Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 68(8), 653-656. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.04.005>
- Folzenlogen, Z., & Ormond, D. R. (2019). A brief history of cortical functional localization and its relevance to neurosurgery. *Neurosurgical Focus*, 47(3), E2. <https://doi.org/10.3171/2019.6.FOCUS19326>
- Fox, B. D., Cheung, V. J., Patel, A. J., Suki, D., & Rao, G. (2011). Epidemiology of Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery Clinics of North America*, 22(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.08.007>
- Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(3), M255-M263. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.M255>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- Fried, Linda P. (1998). Risk Factors for 5-Year Mortality in Older Adults The Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 279(8), 585. <https://doi.org/10.1001/jama.279.8.585>
- Garcia-Larrea, L., & Mauguière, F. (2018). Pain syndromes and the parietal lobe. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 151, pp. 207-223). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00010-3>
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 37(4):745-751. doi:10.1016/s0360-3016(96)00619-0
- Gavrilovic, I. T., & Posner, J. B. (2005). Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *Journal of Neuro-Oncology*, 75(1), 5-14. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-8093-6>
- Gelabert-González, M., Castro Bouzas, D., Serramito-García, R., Frieiro Dantas, C., & Aran Echabe, E. (2013). Linfomas primarios del sistema nervioso central. *Neurología*, 28(5), 283-293. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.04.005>
- Giaccherini, L., Galaverni, M., Renna, I., Timon, G., Galeandro, M., Pisanello, A., Russo, M., Botti,

- A., Iotti, C., & Ciammella, P. (2019). Role of multidimensional assessment of frailty in predicting outcomes in older patients with glioblastoma treated with adjuvant concurrent chemo-radiation. *Journal of Geriatric Oncology*, *10*(5), 770-778. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.03.009>
- Gilbert, T., Neuburger, J., Kraindler, J., Keeble, E., Smith, P., Ariti, C., Arora, S., Street, A., Parker, S., Roberts, H. C., Bardsley, M., & Conroy, S. (2018). Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: An observational study. *The Lancet*, *391*(10132), 1775-1782. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30668-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30668-8)
- Gil-Robles, S., & Duffau, H. (2010). Surgical management of World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas: The necessity of preserving a margin around functional structures. *Neurosurgical Focus*, *28*(2), E8. <https://doi.org/10.3171/2009.12.FOCUS09236>
- Giné-Garriga, M., Roqué-Fíguls, M., Coll-Planas, L., Sitjà-Rabert, M., & Salvà, A. (2014). Physical Exercise Interventions for Improving Performance-Based Measures of Physical Function in Community-Dwelling, Frail Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *95*(4), 753-769.e3. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.11.007>
- Gleason, L. J., Benton, E. A., Alvarez-Nebreda, M. L., Weaver, M. J., Harris, M. B., & Javedan, H. (2017). FRAIL Questionnaire Screening Tool and Short-Term Outcomes in Geriatric Fracture Patients. *Journal of the American Medical Directors Association*, *18*(12), 1082-1086. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.07.005>
- Gobbens, R. J. J., van Assen, M. A. L. M., Luijckx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. Th., & Schols, J. M. G. A. (2010). The Tilburg Frailty Indicator: Psychometric Properties. *Journal of the American Medical Directors Association*, *11*(5), 344-355. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2009.11.003>
- Gobbens, R., Schols, J., & van Assen, M. (2017). Exploring the efficiency of the Tilburg Frailty Indicator: A review. *Clinical Interventions in Aging*, *Volume 12*, 1739-1752. <https://doi.org/10.2147/CIA.S130686>
- Gordon, E. M., Laumann, T. O., Gilmore, A. W., Newbold, D. J., Greene, D. J., Berg, J. J., Ortega, M., Hoyt-Drazen, C., Grattton, C., Sun, H., Hampton, J. M., Coalson, R. S., Nguyen, A. L., McDermott, K. B., Shimony, J. S., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., Petersen, S. E., Nelson, S. M., & Dosenbach, N. U. F. (2017). Precision Functional Mapping of Individual Human Brains. *Neuron*, *95*(4), 791-807.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.011>
- Grande, G., Haaksma, M. L., Rizzuto, D., Melis, R. J. F., Marengoni, A., Onder, G., Welmer, A.-K.,

- Fratiglioni, L., & Vetrano, D. L. (2019). Co-occurrence of cognitive impairment and physical frailty, and incidence of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *107*, 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.001>
- Greenhalgh, J., Weston, J., Dundar, Y., Nevitt, S. J., & Marson, A. G. (2020). Antiepileptic drugs as prophylaxis for postcraniotomy seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007286.pub5>
- Griffa, A., Ricaud, B., Benzi, K., Bresson, X., Daducci, A., Vandergheynst, P., Thiran, J.-P., & Hagmann, P. (2017). Transient networks of spatio-temporal connectivity map communication pathways in brain functional systems. *NeuroImage*, *155*, 490-502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.015>
- Groban, L., Kim, S., & Brooks, A. (2014). Preoperative assessment of the older surgical patient: Honing in on geriatric syndromes. *Clinical Interventions in Aging*, *13*. <https://doi.org/10.2147/CIA.S75285>
- Gupta, A., & Dwivedi, T. (2017). A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, *08(04)*, 629-641. [https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp\\_168\\_17](https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_168_17)
- Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Pieper, C. F., Leveille, S. G., Markides, K. S., Ostir, G. V., Studenski, S., Berkman, L. F., & Wallace, R. B. (2000). Lower Extremity Function and Subsequent Disability: Consistency Across Studies, Predictive Models, and Value of Gait Speed Alone Compared With the Short Physical Performance Battery. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *55(4)*, M221-M231. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.4.M221>
- Hadjipanayis, C. G., & Stummer, W. (2019). 5-ALA and FDA approval for glioma surgery. *Journal of Neuro-Oncology*, *141(3)*, 479-486. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03098-y>
- Hamidi, M., Zeeshan, M., O'Keeffe, T., Nisbet, B., Northcutt, A., Nikolich-Zugich, J., Khan, M., Kulvatunyou, N., Fain, M., & Joseph, B. (2018). Prospective evaluation of frailty and functional independence in older adult trauma patients. *The American Journal of Surgery*, *216(6)*, 1070-1075. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.10.023>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, *144(5)*, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Handforth, C., Clegg, A., Young, C., Simpkins, S., Seymour, M. T., Selby, P. J., & Young, J. (2015). The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: A systematic review. *Annals of Oncology*, *26(6)*, 1091-1101. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu540>
- Hanlon, P., Nicholl, B. I., Jani, B. D., Lee, D., McQueenie, R., & Mair, F. S. (2018). Frailty and pre-

- frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: A prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *The Lancet Public Health*, 3(7), e323-e332. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30091-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30091-4)
- Harland, T. A., Wang, M., Gunaydin, D., Fringuello, A., Freeman, J., Hosokawa, P. W., & Ormond, D. R. (2020). Frailty as a Predictor of Neurosurgical Outcomes in Brain Tumor Patients. *World Neurosurgery*, 133, e813-e818. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.010>
- Heras, F. L., & Diocares, G. (2017). NEUROPATOLOGÍA: DIAGNÓSTICO CON BIOLOGÍA MOLECULAR. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 352-359. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.05.004>
- Hervey-Jumper, S. L., Li, J., Lau, D., Molinaro, A. M., Perry, D. W., Meng, L., & Berger, M. S. (2015). Awake craniotomy to maximize glioma resection: Methods and technical nuances over a 27-year period. *Journal of Neurosurgery*, 123(2), 325-339. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS141520>
- Hodges, T. R., Choi, B. D., Bigner, D. D., Yan, H., & Sampson, J. H. (2013). Isocitrate dehydrogenase 1: What it means to the neurosurgeon: A review. *Journal of Neurosurgery*, 118(6), 1176-1180. <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS122282>
- Hoffermann, M., Bruckmann, L., Mahdy Ali, K., Asslauer, M., Payer, F., & von Campe, G. (2015). Treatment results and outcome in elderly patients with glioblastoma multiforme – A retrospective single institution analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 128, 60-69. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.11.006>
- Hong, J. B., Roh, T. H., Kang, S.-G., Kim, S. H., Moon, J. H., Kim, E. H., Ahn, S. S., Choi, H. J., Cho, J., Suh, C.-O., & Chang, J. H. (2020). Survival, Prognostic Factors, and Volumetric Analysis of Extent of Resection for Anaplastic Gliomas. *Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.057>
- Hoogendijk, E. O., Afilalo, J., Ensrud, K. E., Kowal, P., Onder, G., & Fried, L. P. (2019). Frailty: Implications for clinical practice and public health. *The Lancet*, 394(10206), 1365-1375. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31786-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31786-6)
- Hoover, J. M., Nwojo, M., Puffer, R., Mandrekar, J., Meyer, F. B., & Parney, I. F. (2013). Surgical outcomes in recurrent glioma: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 118(6), 1224-1231. <https://doi.org/10.3171/2013.2.JNS121731>
- Hou, B. L., Wen, S., Katsevman, G. A., Liu, H., Urhie, O., Turner, R. C., Carpenter, J., & Bhatia, S. (2019). Magnetic Resonance Imaging Parameters and Their Impact on Survival of Patients with Glioblastoma: Tumor Perfusion Predicts Survival. *World Neurosurgery*, 124, e285-e295. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.085>
- Inzitari, M., Calle, A., Esteve, A., Casas, Á., Torrents, N., & Martínez, N. (2017). ¿Mides la

- velocidad de la marcha en tu práctica diaria? Una revisión. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 52(1), 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2015.12.010>
- Islam A, Muir-Hunter SW, Speechley M, Montero-Odasso M. (2014). Facilitating Frailty Identification: Comparison of Two Methods among Community-Dwelling Older Adults. *J Frailty Aging*. 3(4):216-221. doi:10.14283/jfa.2014.27
- Isobe, N., Ikawa, F., Tominaga, A., Kuroki, K., Sadatomo, T., Mizoue, T., Hamasaki, O., Matsushige, T., Abiko, M., Mitsuhara, T., Kinoshita, Y., Takeda, M., & Kurisu, K. (2018). Factors Related to Frailty Associated with Clinical Deterioration After Meningioma Surgery in the Elderly. *World Neurosurgery*, 119, e167-e173. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.080>
- Iuchi, T., Sugiyama, T., Ohira, M., Kageyama, H., Yokoi, S., Sakaida, T., Hasegawa, Y., Setoguchi, T., & Itami, M. (2018). Clinical significance of the 2016 WHO classification in Japanese patients with gliomas. *Brain Tumor Pathology*, 35(2), 71-80. <https://doi.org/10.1007/s10014-018-0309-0>
- Jesus, I. T. M. de, Orlando, F. de S., & Zazzetta, M. S. (2018). Frailty and cognitive performance of elderly in the context of social vulnerability. *Dementia & Neuropsychologia*, 12(2), 173-180. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-020010>
- Jha, S. R., Hannu, M. K., Gore, K., Chang, S., Newton, P., Wilhelm, K., Hayward, C. S., Jabbour, A., Kotlyar, E., Keogh, A., Dhital, K., Granger, E., Jansz, P., Spratt, P. M., Montgomery, E., Harkess, M., Tunnicliff, P., Davidson, P. M., & Macdonald, P. S. (2016). Cognitive impairment improves the predictive validity of physical frailty for mortality in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35(9), 1092-1100. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.04.008>
- Jordan, J. T., Gerstner, E. R., Batchelor, T. T., Cahill, D. P., & Plotkin, S. R. (2016). Glioblastoma care in the elderly. *Cancer*, 122(2), 189-197. <https://doi.org/10.1002/cncr.29742>
- Key, N. S., Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Bohlke, K., Lee, A. Y. Y., Arcelus, J. I., Wong, S. L., Balaban, E. P., Flowers, C. R., Francis, C. W., Gates, L. E., Kakkar, A. K., Levine, M. N., Liebman, H. A., Tempero, M. A., Lyman, G. H., & Falanga, A. (2020). Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 38(5), 496-520. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
- Kiely, D. K., Cupples, L. A., & Lipsitz, L. A. (2009). Validation and Comparison of Two Frailty Indexes: The MOBILIZE Boston Study: VALIDATION AND COMPARISON OF TWO FRAILTY INDEXES. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(9), 1532-1539. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02394.x>

- Kim, D. H., Kim, C. A., Placide, S., Lipsitz, L. A., & Marcantonio, E. R. (2016). Preoperative Frailty Assessment and Outcomes at 6 Months or Later in Older Adults Undergoing Cardiac Surgical Procedures: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*, *165*(9), 650. <https://doi.org/10.7326/M16-0652>
- Klepin, H. D., Geiger, A. M., Tooze, J. A., Newman, A. B., Colbert, L. H., Bauer, D. C., Satterfield, S., Pavon, J., Kritchevsky, S. B., & for the Health, Aging and Body Composition Study. (2010). Physical Performance and Subsequent Disability and Survival in Older Adults with Malignancy: Results from the Health, Aging and Body Composition Study: PHYSICAL PERFORMANCE IN OLDER PATIENTS WITH CANCER. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(1), 76-82. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02620.x>
- Kon, S. S. C., Canavan, J. L., Nolan, C. M., Clark, A. L., Jones, S. E., Cullinan, P., Polkey, M. I., & Man, W. D.-C. (2014). The 4-metre gait speed in COPD: Responsiveness and minimal clinically important difference. *European Respiratory Journal*, *43*(5), 1298-1305. <https://doi.org/10.1183/09031936.00088113>
- Kotecha, R., Gondi, V., Ahluwalia, M. S., Brastianos, P. K., & Mehta, M. P. (2018). Recent advances in managing brain metastasis. *F1000Research*, *7*, 1772. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15903.1>
- Krainik, A., Lehericy, S., Duffau, H., Capelle, L., Chainay, H., Cornu, P., Cohen, L., Boch, A.-L., Mangin, J.-F., Le Bihan, D., & Marsault, C. (2003). Postoperative speech disorder after medial frontal surgery: Role of the supplementary motor area. *Neurology*, *60*(4), 587-594. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000048206.07837.59>
- Krainik, A., Lehericy, S., Duffau, H., Vlaicu, M., Poupon, F., Capelle, L., Cornu, P., Clemenceau, S., Sahel, M., Valery, C.-A., Boch, A.-L., Mangin, J.-F., Le Bihan, D., & Marsault, C. (2001). Role of the supplementary motor area in motor deficit following medial frontal lobe surgery. *Neurology*, *57*(5), 871-878. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.5.871>
- Kraiss, L. W., Beckstrom, J. L., & Brooke, B. S. (2015). Frailty assessment in vascular surgery and its utility in preoperative decision making. *Seminars in Vascular Surgery*, *28*(2), 141-147. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2015.10.003>
- Krishnan, M., Beck, S., Havelock, W., Eeles, E., Hubbard, R. E., & Johansen, A. (2014). Predicting outcome after hip fracture: Using a frailty index to integrate comprehensive geriatric assessment results. *Age and Ageing*, *43*(1), 122-126. <https://doi.org/10.1093/ageing/aft084>
- Krivosheya, D., Prabhu, S. S., Weinberg, J. S., & Sawaya, R. (2016). Technical principles in glioma surgery and preoperative considerations. *Journal of Neuro-Oncology*, *130*(2), 243-252. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2171-4>

- Kutner, N. G., Zhang, R., Huang, Y., & Painter, P. (2015). Gait Speed and Mortality, Hospitalization, and Functional Status Change Among Hemodialysis Patients: A US Renal Data System Special Study. *American Journal of Kidney Diseases*, *66*(2), 297-304. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.024>
- Lakey, S. L., LaCroix, A. Z., Gray, S. L., Borson, S., Williams, C. D., Calhoun, D., Goveas, J. S., Smoller, J. W., Ockene, J. K., Masaki, K. H., Coday, M., Rosal, M. C., & Woods, N. F. (2012). Antidepressant Use, Depressive Symptoms, and Incident Frailty in Women Aged 65 and Older from the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(5), 854-861. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03940.x>
- Lam, F. M. H., Leung, J. C. S., & Kwok, T. C. Y. (2019). The Clinical Potential of Frailty Indicators on Identifying Recurrent Fallers in the Community: The Mr. Os and Ms. OS Cohort Study in Hong Kong. *Journal of the American Medical Directors Association*, *20*(12), 1605-1610. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.06.019>
- Landmann, C., Dehaene, S., Pappata, S., Jobert, A., Bottlaender, M., Roumenov, D., & Le Bihan, D. (2006). Dynamics of Prefrontal and Cingulate Activity during a Reward-Based Logical Deduction Task. *Cerebral Cortex*, *17*(4), 749-759. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhk028>
- Laperriere, N., Weller, M., Stupp, R., Perry, J. R., Brandes, A. A., Wick, W., & van den Bent, M. J. (2013). Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer Treatment Reviews*, *39*(4), 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.008>
- Larsson, C., Groote, I., Vardal, J., Kleppestø, M., Odland, A., Brandal, P., Due-Tønnessen, P., Holme, S. S., Hope, T. R., Meling, T. R., Fosse, E., Emblem, K. E., & Bjørnerud, A. (2020). Prediction of survival and progression in glioblastoma patients using temporal perfusion changes during radiochemotherapy. *Magnetic Resonance Imaging*, *68*, 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2020.01.012>
- Leng, S., Chaves, P., Koenig, K., & Walston, J. (2002). Serum Interleukin-6 and Hemoglobin as Physiological Correlates in the Geriatric Syndrome of Frailty: A Pilot Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *50*(7), 1268-1271. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50315.x>
- Li, Y., Pederson, J. L., Churchill, T. A., Wagg, A. S., Holroyd-Leduc, J. M., Alagiakrishnan, K., Padwal, R. S., & Khadaroo, R. G. (2018). Impact of frailty on outcomes after discharge in older surgical patients: A prospective cohort study. *Canadian Medical Association Journal*, *190*(7), E184-E190. <https://doi.org/10.1503/cmaj.161403>
- Lim, M., Puttick, S., Houston, Z., Thurecht, K., Kalita-de Croft, P., Mahler, S., Rose, S., Jeffree, R., Mazzieri, R., Dolcetti, R., Lakhani, S., & Saunus, J. (2019). Innovative Therapeutic

- Strategies for Effective Treatment of Brain Metastases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1280. <https://doi.org/10.3390/ijms20061280>
- Lim, S. H., Ang, S. Y., Abu Bakar Aloweni, F. B., & Østbye, T. (2019). An integrative review on screening for frailty in acute care: Accuracy, barriers to implementation and adoption strategies. *Geriatric Nursing*, 40(6), 603-613. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2019.06.005>
- Lin, H.-S., Watts, J. N., Peel, N. M., & Hubbard, R. E. (2016). Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: A systematic review. *BMC Geriatrics*, 16(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0329-8>
- Linsler, S., Keller, C., Urbschat, S., Ketter, R., & Oertel, J. (2016). Prognosis of meningiomas in the early 1970s and today. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 149, 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.08.007>
- Liu, K., & Jiang, Y. (2017). Polymorphisms in DNA Repair Gene and Susceptibility to Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 33 Studies with 15 SNPs in 9 Genes. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 37(2), 263-274. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0367-y>
- Liu, Y., Scheurer, M. E., El-Zein, R., Cao, Y., Do, K.-A., Gilbert, M., Aldape, K. D., Wei, Q., Etzel, C., & Bondy, M. L. (2009). Association and Interactions between DNA Repair Gene Polymorphisms and Adult Glioma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 18(1), 204-214. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0632>
- Lonjaret, L., Guyonnet, M., Berard, E., Vironneau, M., Peres, F., Sacrista, S., Ferrier, A., Ramonda, V., Vuillaume, C., Roux, F.-E., Fourcade, O., & Geeraerts, T. (2017). Postoperative complications after craniotomy for brain tumor surgery. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 36(4), 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2016.06.012>
- López-Hernández, F., Martínez-Lage, J. F., Hernández-Palazón, J., Reus-Pintado, M., & Garrido-Gómez, J. I. (2008). Craneotomía guiada por ultrasonografía bidimensional para exéresis de tumor cerebral supratentorial. *Neurocirugía*, 19(6), 530-536. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(08\)70202-1](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(08)70202-1)
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Louis, D., Ohgaki, H., Wiestler, O., & Cavenee, W. (2016). *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System* (4<sup>a</sup>). IARC. ISBN: 978-92-832-4492-9
- Ma, J., Zhang, Y., Chen, L., Chen, Y., Yang, Y., Li, D., Wang, L., Zhang, J., & Wu, Z. (2020). Low

- Expression of Phosphatase and Tensin Homolog and High Expression of Ki-67 as Risk Factors of Prognosis in Cranial Meningiomas. *World Neurosurgery*, 136, e196-e203. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.12.108>
- Maggio, M., Lauretani, F., Vita, F., Basaria, S., Lippi, G., Butto, V., Luci, M., Cattabiani, C., Ceresini, G., Verzicco, I., Ferrucci, L., & Ceda, G. (2014). Multiple Hormonal Dysregulation as Determinant of Low Physical Performance and Mobility in Older Persons. *Current Pharmaceutical Design*, 20(19), 3119-3148. <https://doi.org/10.2174/13816128113196660062>
- Makary, M. A., Segev, D. L., Pronovost, P. J., Syin, D., Bandeen-Roche, K., Patel, P., Takenaga, R., Devgan, L., Holzmueller, C. G., Tian, J., & Fried, L. P. (2010). Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 210(6), 901-908. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028>
- Malmstrom, T. K., Miller, D. K., & Morley, J. E. (2014). A Comparison of Four Frailty Models. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(4), 721-726. <https://doi.org/10.1111/jgs.12735>
- Mantia, C., Uhlmann, E. J., Puligandla, M., Weber, G. M., Neuberg, D., & Zwicker, J. I. (2017). Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood*, 129(25), 3379-3385. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-767285>
- Mao, Q., Chen, Z., Wang, K., Xu, R., Lu, H., & He, X. (2018). Prognostic Role of High Stathmin 1 Expression in Patients with Solid Tumors: Evidence from a Meta-Analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 50(1), 66-78. <https://doi.org/10.1159/000493958>
- Maxwell, C. A., Dietrich, M. S., & Miller, R. S. (2018). The FRAIL Questionnaire: A Useful Tool for Bedside Screening of Geriatric Trauma Patients. *Journal of Trauma Nursing*, 25(4), 242-247. <https://doi.org/10.1097/JTN.0000000000000379>
- Mayfrank, L., Bertalanffy, H., Spetzger, U., Klein, H. M., & Gilsbach, J. M. (1994). Ultrasound-guided craniotomy for minimally invasive exposure of cerebral convexity lesions. *Acta Neurochirurgica*, 131(3-4), 270-273. <https://doi.org/10.1007/BF01808626>
- Mills, S. J., Thompson, G., & Jackson, A. (2012). Advanced magnetic resonance imaging biomarkers of cerebral metastases. *Cancer Imaging*, 12(1), 245-252. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2012.0012>
- Minniti, G., Clarke, E., Lanzetta, G., Osti, M. F., Trasimeni, G., Bozzao, A., Romano, A., & Enrici, R. M. (2011). Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiation Oncology*, 6(1), 48. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-48>

- Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2001). Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. *The Scientific World JOURNAL*, 1, 323-336. <https://doi.org/10.1100/tsw.2001.58>
- Monga, V., Jones, K., & Chang, S. (2017). CLINICAL RELEVANCE OF MOLECULAR MARKERS IN GLIOMAS. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 343-351. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.05.003>
- Montero-Odasso, M., Schapira, M., Soriano, E. R., Varela, M., Kaplan, R., Camera, L. A., & Mayorga, L. M. (2005). Gait Velocity as a Single Predictor of Adverse Events in Healthy Seniors Aged 75 Years and Older. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(10), 1304-1309. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.10.1304>
- Morishita, T., Miki, K., & Inoue, T. (2020). Penfield Homunculus and Recent Advances in Brain Mapping. *World Neurosurgery*, 134, 515-517. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.11.115>
- Morley, J. E., Perry, H. M., & Miller, D. K. (2002). Editorial: Something About Frailty. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(11), M698-M704. <https://doi.org/10.1093/gerona/57.11.M698>
- Morley, John E., Baumgartner, R. N., Roubenoff, R., Mayer, J., & Nair, K. S. (2001). Sarcopenia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 137(4), 231-243. <https://doi.org/10.1067/mlc.2001.113504>
- Morley, John E., Malmstrom, T. K., & Miller, D. K. (2012). A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 16(7), 601-608. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0084-2>
- Morley, John E., Vellas, B., Abellan van Kan, G., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., Cesari, M., Chumlea, W. C., Doehner, W., Evans, J., Fried, L. P., Guralnik, J. M., Katz, P. R., Malmstrom, T. K., McCarter, R. J., Gutierrez Robledo, L. M., Rockwood, K., von Haehling, S., Vandewoude, M. F., & Walston, J. (2013). Frailty Consensus: A Call to Action. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(6), 392-397. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>
- Muscedere, J., Waters, B., Varambally, A., Bagshaw, S. M., Boyd, J. G., Maslove, D., Sibley, S., & Rockwood, K. (2017). The impact of frailty on intensive care unit outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 43(8), 1105-1122. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4867-0>
- Muskens, I. S., Wu, A. H., Porcel, J., Cheng, I., Le Marchand, L., Wiemels, J. L., & Setiawan, V. W. (2019). Body mass index, comorbidities, and hormonal factors in relation to meningioma

- in an ethnically diverse population: The Multiethnic Cohort. *Neuro-Oncology*, 21(4), 498-507. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz005>
- Nasser, N. J., Fox, J., & Agbarya, A. (2020). Potential Mechanisms of Cancer-Related Hypercoagulability. *Cancers*, 12(3), 566. <https://doi.org/10.3390/cancers12030566>
- Neglia, J. P., Robison, L. L., Stovall, M., Liu, Y., Packer, R. J., Hammond, S., Yasui, Y., Kasper, C. E., Mertens, A. C., Donaldson, S. S., Meadows, A. T., & Inskip, P. D. (2006). New Primary Neoplasms of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 98(21), 1528-1537. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj411>
- Oakland, K., Nadler, R., Cresswell, L., Jackson, D., & Coughlin, P. (2016). Systematic review and meta-analysis of the association between frailty and outcome in surgical patients. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 98(2), 80-85. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0048>
- Odonkor, C. A., Schonberger, R. B., Dai, F., Shelley, K. H., Silverman, D. G., & Barash, P. G. (2013). New Utility for an Old Tool: Can a Simple Gait Speed Test Predict Ambulatory Surgical Discharge Outcomes? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 92(10), 849-863. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182a51ac5>
- Orozco, H. (2003). Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion «Salvador Zubiran». *Archives of Surgery*, 138(9), 940. <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.9.940>
- Osborn, A. G., Salzman, K. L., & Barkovich, A. J. (2010). *Diagnostic imaging Brain* (second edition). Altona, Manitoba, Canadá. Amirsys.
- Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2019). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*, 21(Supplement\_5), v1-v100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
- Otero-Rodriguez, A., Taberner, M. D., Munoz-Martin, M. C., Sousa, P., Orfao, A., Pascual-Argente, D., Gonzalez-Tablas, M., & Ruiz-Martin, L. (2016). Re-Evaluating Simpson Grade I, II, and III Resections in Neurosurgical Treatment of World Health Organization Grade I Meningiomas. *World Neurosurgery*, 96, 483-488. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.09.007>
- Ozawa, M., Brennan, P. M., Zienius, K., Kurian, K. M., Hollingworth, W., Weller, D., Grant, R., Hamilton, W., & Ben-Shlomo, Y. (2019). The usefulness of symptoms alone or combined for general practitioners in considering the diagnosis of a brain tumour: A case-control study using the clinical practice research database (CPRD) (2000-2014). *BMJ Open*, 9(8), e029686. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029686>

- Pahor, M., Guralnik, J. M., Ambrosius, W. T., Blair, S., Bonds, D. E., Church, T. S., Espeland, M. A., Fielding, R. A., Gill, T. M., Groessl, E. J., King, A. C., Kritchevsky, S. B., Manini, T. M., McDermott, M. M., Miller, M. E., Newman, A. B., Rejeski, W. J., Sink, K. M., & Williamson, J. D. (2014). Effect of Structured Physical Activity on Prevention of Major Mobility Disability in Older Adults: The LIFE Study Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *311*(23), 2387. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5616>
- Pallud, J., Rigaux-Viode, O., Corns, R., Muto, J., Lopez Lopez, C., Mellerio, C., Sauvageon, X., & Dezamis, E. (2017). Direct electrical bipolar electrostimulation for functional cortical and subcortical cerebral mapping in awake craniotomy. Practical considerations. *Neurochirurgie*, *63*(3), 164-174. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2016.08.009>
- Pallud, Johan, Blonski, M., Mandonnet, E., Audureau, E., Fontaine, D., Sanai, N., Bauchet, L., Peruzzi, P., Frénay, M., Colin, P., Guillevin, R., Bernier, V., Baron, M.-H., Guyotat, J., Duffau, H., Taillandier, L., & Capelle, L. (2013). Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-Oncology*, *15*(5), 595-606. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos331>
- Palumbo, C., Knipper, S., Pecoraro, A., Rosiello, G., Luzzago, S., Deuker, M., Tian, Z., Shariat, S. F., Simeone, C., Briganti, A., Saad, F., Berruti, A., Antonelli, A., & Karakiewicz, P. I. (2020). Patient frailty predicts worse perioperative outcomes and higher cost after radical cystectomy. *Surgical Oncology*, *32*, 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.10.014>
- Pamir, M., Seifert, V., & Kiris, T. (2011). *Intraoperative imaging* (1<sup>o</sup>, Vol. 1). Wien. New York: Springer.
- Pan, B., Li, H., Wang, Y., Sun, M., Cai, H., & Wang, J. (2019). Physical activity and the risk of frailty among community-dwelling healthy older adults: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, *98*(35), e16955. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016955>
- Parohan, M., Sadeghi, A., Khatibi, S. R., Nasiri, M., Milajerdi, A., Khodadost, M., & Sadeghi, O. (2019). Dietary total antioxidant capacity and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis on observational studies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *138*, 70-86. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.04.003>
- Partridge, J. S. L., Harari, D., & Dhesi, J. K. (2012). Frailty in the older surgical patient: A review. *Age and Ageing*, *41*(2), 142-147. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr182>
- Perera, S., Patel, K. V., Rosano, C., Rubin, S. M., Satterfield, S., Harris, T., Ensrud, K., Orwoll, E., Lee, C. G., Chandler, J. M., Newman, A. B., Cauley, J. A., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., & Studenski, S. A. (2016). Gait Speed Predicts Incident Disability: A Pooled Analysis. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *71*(1), 63-71.

<https://doi.org/10.1093/gerona/glv126>

- Perna, S., Francis, M. D., Bologna, C., Moncaglieri, F., Riva, A., Morazzoni, P., Allegrini, P., Isu, A., Vigo, B., Guerriero, F., & Rondanelli, M. (2017). Performance of Edmonton Frail Scale on frailty assessment: Its association with multi-dimensional geriatric conditions assessed with specific screening tools. *BMC Geriatrics*, *17*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0382-3>
- Pialoux, T., Goyard, J., & Lesourd, B. (2012). Screening tools for frailty in primary health care: A systematic review: Screening tools for frailty. *Geriatrics & Gerontology International*, *12*(2), 189-197. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00797.x>
- Pignatti, F., van den Bent, M., Curran, D., Debruyne, C., Sylvester, R., Therasse, P., Áfra, D., Cornu, P., Bolla, M., Vecht, C., & Karim, A. B. M. F. (2002). Prognostic Factors for Survival in Adult Patients With Cerebral Low-Grade Glioma. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(8), 2076-2084. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.121>
- Pollack, I. F., Agnihotri, S., & Broniscer, A. (2019). Childhood brain tumors: Current management, biological insights, and future directions: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, *23*(3), 261-273. <https://doi.org/10.3171/2018.10.PEDS18377>
- Puiggròs C, Lecha M, Rodríguez T, Pérez-Portabella C, Planas M. (2009). El índice de Karnofsky como predictor de mortalidad en pacientes con nutrición enteral domiciliaria [Karnofsky index as a mortality predicting factor in patients on home-based enteral nutrition]. *Nutr Hosp*. *24*(2):156-160. PMID: 19593485
- Reber, J., & Tranel, D. (2019). Frontal lobe syndromes. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 163, pp. 147-164). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00008-2>
- Revenig, L. M., Canter, D. J., Taylor, M. D., Tai, C., Sweeney, J. F., Sarmiento, J. M., Kooby, D. A., Maithel, S. K., Master, V. A., & Ogan, K. (2013). Too Frail for Surgery? Initial Results of a Large Multidisciplinary Prospective Study Examining Preoperative Variables Predictive of Poor Surgical Outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*, *217*(4), 665-670.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.06.012>
- Richards, S. J. G., Frizelle, F. A., Geddes, J. A., Eglinton, T. W., & Hampton, M. B. (2018). Frailty in surgical patients. *International Journal of Colorectal Disease*, *33*(12), 1657-1666. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3163-y>
- Richardson, A. M., McCarthy, D. J., Sandhu, J., Mayrand, R., Guerrero, C., Rosenberg, C., Gernsback, J. E., Komotar, R., & Ivan, M. (2019). Predictors of Successful Discharge of Patients on Postoperative Day 1 After Craniotomy for Brain Tumor. *World Neurosurgery*, *126*, e869-e877. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.004>

- Robinson, T. N., Walston, J. D., Brummel, N. E., Deiner, S., Brown, C. H., Kennedy, M., & Hurria, A. (2015). Frailty for Surgeons: Review of a National Institute on Aging Conference on Frailty for Specialists. *Journal of the American College of Surgeons*, 221(6), 1083-1092. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.08.428>
- Rockwood, K. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Canadian Medical Association Journal*, 173(5), 489-495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>
- Rockwood, K., & Mitnitski, A. (2007). Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(7), 722-727. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.722>
- Rockwood, Kenneth, Howlett, S. E., MacKnight, C., Beattie, B. L., Bergman, H., Hébert, R., Hogan, D. B., Wolfson, C., & McDowell, I. (2004). Prevalence, Attributes, and Outcomes of Fitness and Frailty in Community-Dwelling Older Adults: Report From the Canadian Study of Health and Aging. *The Journals of Gerontology: Series A*, 59(12), 1310-1317. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.12.1310>
- Rodríguez-Boto, G. (2014). Estudio de las alteraciones genéticas del IDH1 y del VEGF en los tumores cerebrales. *Medicina Balear*, V.29, n.1, 9-17. <https://doi.org/10.3306/MEDICINABALEAR.29.01.09>
- Rodríguez-Mañas, L., Féart, C., Mann, G., Viña, J., Chatterji, S., Chodzko-Zajko, W., Gonzalez-Colaço Harmand, M., Bergman, H., Carcaillon, L., Nicholson, C., Scuteri, A., Sinclair, A., Pelaez, M., Van der Cammen, T., Beland, F., Bickenbach, J., Delamarche, P., Ferrucci, L., Fried, L. P., ... Vega, E. (2013). Searching for an Operational Definition of Frailty: A Delphi Method Based Consensus Statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. *The Journals of Gerontology: Series A*, 68(1), 62-67. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls119>
- Roland KP, Theou O, Jakobi JM, Swan L, Jones GR. (2014). How Do Community Physical and Occupational Therapists Classify Frailty? A pilot Study. *J Frailty Aging*. 3(4):247-250. doi:10.14283/jfa.2014.32
- Romero-Ortuno, R. (2013). The Frailty Instrument for primary care of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe predicts mortality similarly to a frailty index based on comprehensive geriatric assessment: SHARE-Fit versus SHARE-Fix. *Geriatrics & Gerontology International*, 13(2), 497-504. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00948.x>
- Romero-Ortuno, R., Walsh, C. D., Lawlor, B. A., & Kenny, R. A. (2010). A Frailty Instrument for primary care: Findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatrics*, 10(1), 57. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-57>

- Rosano, C., Studenski, S. A., Aizenstein, H. J., Boudreau, R. M., Longstreth, W. T., & Newman, A. B. (2012). Slower gait, slower information processing and smaller prefrontal area in older adults. *Age and Ageing*, *41*(1), 58-64. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr113>
- Rosenfelder, N., & Khoo, V. (2011). Brain metastases. *BMJ clinical evidence*, 2011, 1018. PMID: 21791125
- Rothenberg, K. A., Stern, J. R., George, E. L., Trickey, A. W., Morris, A. M., Hall, D. E., Johanning, J. M., Hawn, M. T., & Arya, S. (2019). Association of Frailty and Postoperative Complications With Unplanned Readmissions After Elective Outpatient Surgery. *JAMA Network Open*, *2*(5), e194330. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.4330>
- Rothman, M. D., Leo-Summers, L., & Gill, T. M. (2008). Prognostic Significance of Potential Frailty Criteria: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF POTENTIAL FRAILITY CRITERIA. *Journal of the American Geriatrics Society*, *56*(12), 2211-2216. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02008.x>
- Rothon, Jr., & Albert, L. (2007). *Rothon's cranial anatomy and surgical approaches*. New York. Lippincott Williams & Wilkins.
- Roxo, M. R., Franceschini, P. R., Zubarán, C., Kleber, F. D., & Sander, J. W. (2011). The Limbic System Conception and Its Historical Evolution. *The Scientific World Journal*, *11*, 2427-2440. <https://doi.org/10.1100/2011/157150>
- S. Goisser, S. Guyonnet, & D. VolkerT. (2016). *The role of nutrition in frailty: An overview*. <https://doi.org/10.14283/JFA.2016.87>
- Sadiq, F., Kronzer, V. L., Wildes, T. S., McKinnon, S. L., Sharma, A., Helsten, D. L., Scheier, L. M., Avidan, M. S., & Ben Abdallah, A. (2018). Frailty Phenotypes and Relations With Surgical Outcomes: A Latent Class Analysis. *Anesthesia & Analgesia*, *127*(4), 1017-1027. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003695>
- Salvetti, D. J., Nagaraja, T. G., McNeill, I. T., Xu, Z., & Sheehan, J. (2013). Gamma Knife surgery for the treatment of 5 to 15 metastases to the brain: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, *118*(6), 1250-1257. <https://doi.org/10.3171/2013.2.JNS121213>
- Sanai, N., & Berger, M. S. (2011). Extent of resection influences outcomes for patients with gliomas. *Revue Neurologique*, *167*(10), 648-654. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2011.07.004>
- Santos-Eggimann, B., Cuenoud, P., Spagnoli, J., & Junod, J. (2009). Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *64A*(6), 675-

681. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp012>

- Scheurer ME, Amirian ES, Davlin SL, Rice T, Wrensch M, Bondy ML. (2011). Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies. *Int J Cancer*. 129(9):2290-2296. doi:10.1002/ijc.25883
- Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S, et al. (1999). Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study. *Int J Cancer*.;82(2):155-160. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19990719)82:2<155::aid-ijc1>3.0.co;2-p
- Schoemaker, M. J., Swerdlow, A. J., Hepworth, S. J., McKinney, P. A., van Tongeren, M., & Muir, K. R. (2006). History of allergies and risk of glioma in adults: Allergies and Risk of Glioma. *International Journal of Cancer*, 119(9), 2165-2172. <https://doi.org/10.1002/ijc.22091>
- Schroeder, T., Bittrich, P., Kuhne, J. F., Noebel, C., Leischner, H., Fiehler, J., Schroeder, J., Schoen, G., & Gellißen, S. (2020). Mapping distribution of brain metastases: Does the primary tumor matter? *Journal of Neuro-Oncology*, 147(1), 229-235. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03419-6>
- Sekhar, L. N., Fessler, R. G. (2006). *Atlas of neurosurgical techniques: brain*. New York. Stuttgart. Thieme.
- Sergio, G. (2008). Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflamm-aging): Anti-inflamm-aging remodelling of inflamm- aging, from robustness to frailty. *Inflammation Research*, 57(12), 558-563. <https://doi.org/10.1007/s00011-008-7243-2>
- Shah, A. H., Madhavan, K., Heros, D., Raper, D. M. S., Iorgulescu, J. B., Lally, B. E., & Komotar, R. J. (2011). The management of incidental low-grade gliomas using magnetic resonance imaging: Systematic review and optimal treatment paradigm. *Neurosurgical Focus*, 31(6), E12. <https://doi.org/10.3171/2011.9.FOCUS11219>
- Sheng, Z., Kang, M., & Wang, H. (2018). The potential role of MGMT rs12917 polymorphism in cancer risk: An updated pooling analysis with 21010 cases and 34018 controls. *Bioscience Reports*, 38(5), BSR20180942. <https://doi.org/10.1042/BSR20180942>
- Shields, L. B. E., & Choucair, A. K. (2014). Management of Low-Grade Gliomas: A Review of Patient-Perceived Quality of Life and Neurocognitive Outcome. *World Neurosurgery*, 82(1-2), e299-e309. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.02.033>
- Silva-Obregón, J. A., Quintana-Díaz, M., Saboya-Sánchez, S., Marian-Crespo, C., Romera-Ortega, M. Á., Chamorro-Jambrina, C., Estrella-Alonso, A., & Andrés-Esteban, E. M. (2020). Frailty as a predictor of short- and long-term mortality in critically ill older medical patients. *Journal of Critical Care*, 55, 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.10.018>
- Simon, O., Mangin, J.-F., Cohen, L., Le Bihan, D., & Dehaene, S. (2002). Topographical Layout of

- Hand, Eye, Calculation, and Language-Related Areas in the Human Parietal Lobe. *Neuron*, 33(3), 475-487. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00575-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00575-5)
- Sinning, M. (2017). Clasificación de los tumores cerebrales. *Revista Médica Las Condes*, 28(3), 339-342. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.002>
- Soliman, H., Das, S., Larson, D. A., & Sahgal, A. (2016). Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases. *Oncotarget*, 7(11), 12318-12330. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7131>
- Spille, D. C., Heß, K., Sauerland, C., Sanai, N., Stummer, W., Paulus, W., & Brokinkel, B. (2016). Brain Invasion in Meningiomas: Incidence and Correlations with Clinical Variables and Prognosis. *World Neurosurgery*, 93, 346-354. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.06.055>
- Steensberg, A. T., Olsen, A. S., Litman, M., Jespersen, B., Kolko, M., & Pinborg, L. H. (2018). Visual field defects after temporal lobe resection for epilepsy. *Seizure*, 54, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.11.011>
- Sternberg, S. A., Wershof Schwartz, A., Karunanathan, S., Bergman, H., & Mark Clarfield, A. (2011). The identification of frailty: a systematic literature review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(11), 2129–2138. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03597.x>
- Studenski, S. (2011). Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA*, 305(1), 50. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1923>
- Stupp, R., Taillibert, S., Kanner, A., Read, W., Steinberg, D. M., Lhermitte, B., Toms, S., Idbaih, A., Ahluwalia, M. S., Fink, K., Di Meo, F., Lieberman, F., Zhu, J.-J., Stragliotto, G., Tran, D. D., Brem, S., Hottinger, A. F., Kirson, E. D., Lavy-Shahaf, G., ... Ram, Z. (2017). Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(23), 2306. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R. O., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, ... National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*, 352(10), 987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- Tamura, Y., Ishikawa, J., Fujiwara, Y., Tanaka, M., Kanazawa, N., Chiba, Y., Iizuka, A., Kaito, S.,

- Tanaka, J., Sugie, M., Nishimura, T., Kanemaru, A., Shimoji, K., Hirano, H., Furuta, K., Kitamura, A., Seino, S., Shinkai, S., Harada, K., ... Araki, A. (2018). Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatrics*, *18*(1), 264. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0955-4>
- Taphoorn, M. J. B., Dirven, L., Kanner, A. A., Lavy-Shahaf, G., Weinberg, U., Taillibert, S., Toms, S. A., Honorat, J., Chen, T. C., Sroubek, J., David, C., Idbaih, A., Easaw, J. C., Kim, C.-Y., Bruna, J., Hottinger, A. F., Kew, Y., Roth, P., Desai, R., ... Stupp, R. (2018). Influence of Treatment With Tumor-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, *4*(4), 495. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5082>
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of psychosomatic research*, *53*(2), 647–654. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00428-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00428-2)
- Theou, O., Brothers, T. D., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2013). Operationalization of Frailty Using Eight Commonly Used Scales and Comparison of Their Ability to Predict All-Cause Mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*, *61*(9), 1537-1551. <https://doi.org/10.1111/jgs.12420>
- Theou, O., Squires, E., Mallery, K., Lee, J. S., Fay, S., Goldstein, J., Armstrong, J. J., & Rockwood, K. (2018). What do we know about frailty in the acute care setting? A scoping review. *BMC Geriatrics*, *18*(1), 139. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0823-2>
- Tsang, D. S., Khan, L., Perry, J. R., Soliman, H., Sahgal, A., Keith, J. L., Mainprize, T. G., Das, S., Zhang, L., & Tsao, M. N. (2015). Survival Outcomes in Elderly Patients with Glioblastoma. *Clinical Oncology*, *27*(3), 176-183. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.11.026>
- Tsiouris, A., Hammoud, Z. T., Velanovich, V., Hodari, A., Borgi, J., & Rubinfeld, I. (2013). A modified frailty index to assess morbidity and mortality after lobectomy. *Journal of Surgical Research*, *183*(1), 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.11.059>
- Turner, G., & Clegg, A. (2014). Best practice guidelines for the management of frailty: A British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age and Ageing*, *43*(6), 744-747. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu138>
- Valdatta, L., Perletti, G., Maggiulli, F., Tamborini, F., Pellegatta, I., & Cherubino, M. (2019). FRAIL scale as a predictor of complications and mortality in older patients undergoing reconstructive surgery for non-melanoma skin cancer. *Oncology letters*, *17*(1), 263–269. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9568>
- Van den Bent, M. J., & Bromberg, J. E. (2015). The many challenges of treating elderly glioblastoma patients. *Nature Reviews Neurology*, *11*(7), 374-375.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.82>

- Van der Vorst, A., Op het Veld, L. P. M., De Witte, N., Schols, J. M. G. A., Kempen, G. I. J. M., & Zijlstra, G. A. R. (2018). The impact of multidimensional frailty on dependency in activities of daily living and the moderating effects of protective factors. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 78, 255-260. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.06.017>
- Van Iersel, M. B., & Olde Rikkert, M. G. M. (2006). FRAILTY CRITERIA GIVE HETEROGENEOUS RESULTS WHEN APPLIED IN CLINICAL PRACTICE: LETTERS TO THE EDITOR. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(4), 728-729. [https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00668\\_14.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00668_14.x)
- Varela Pinedo, L., Ortiz Saavedra, P. J., & Chávez Jimeno, H. (2010). Velocidad de la marcha como indicador de fragilidad en adultos mayores de la comunidad en Lima, Perú. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 45(1), 22-25. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.07.011>
- Vaughan, L., Goveas, J., & Corbin, A. (2015). Depression and frailty in later life: A systematic review. *Clinical Interventions in Aging*, 1947. <https://doi.org/10.2147/CIA.S69632>
- Vecht, C. J., Kerkhof, M., & Duran-Pena, A. (2014). Seizure Prognosis in Brain Tumors: New Insights and Evidence-Based Management. *The Oncologist*, 19(7), 751-759. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0060>
- Veganzones, S., de la Orden, V., Requejo, L., Mediero, B., González, M. L., del Prado, N., Rodríguez García, C., Gutiérrez-González, R., Pérez-Zamarrón, A., Martínez, A., Maestro, M. L., Zimman, H. M., González-Neira, A., Vaquero, J., & Rodríguez-Boto, G. (2017). Genetic alterations of IDH1 and Vegf in brain tumors. *Brain and Behavior*, 7(9), e00718. <https://doi.org/10.1002/brb3.718>
- Vermeiren, S., Vella-Azzopardi, R., Beckwée, D., Habbig, A.-K., Scafoglieri, A., Jansen, B., Bautmans, I., Bautmans, I., Verté, D., Beyer, I., Petrovic, M., De Donder, L., Kardol, T., Rossi, G., Clarys, P., Scafoglieri, A., Cattrysse, E., de Hert, P., & Jansen, B. (2016). Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(12), 1163.e1-1163.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.010>
- Viccaro, L. J., Perera, S., & Studenski, S. A. (2011). Is Timed Up and Go Better Than Gait Speed in Predicting Health, Function, and Falls in Older Adults?: IS TIMED UP AND GO BETTER THAN GAIT SPEED? *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(5), 887-892. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03336.x>
- Viken, H. H., Iversen, I. A., Jakola, A., Sagberg, L. M., & Solheim, O. (2018). When Are

- Complications After Brain Tumor Surgery Detected? *World Neurosurgery*, 112, e702-e710. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.137>
- Vogelbaum, M. A. (2019). Editorial. Considering the role of surgery for low-grade glioma in the molecular genetic era. *Journal of Neurosurgery*, 1-3. <https://doi.org/10.3171/2019.7.JNS191747>
- Von Deimling, A., Ono, T., Shirahata, M., & Louis, D. (2018). Grading of Diffuse Astrocytic Gliomas: A Review of Studies Before and After the Advent of IDH Testing. *Seminars in Neurology*, 38(01), 019-023. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636430>
- Vrotsou, K., Machón, M., Rivas-Ruíz, F., Carrasco, E., Contreras-Fernández, E., Mateo-Abad, M., Güell, C., & Vergara, I. (2018). Psychometric properties of the Tilburg Frailty Indicator in older Spanish people. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 78, 203-212. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.05.024>
- Walston, J. (2002). Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities Results From the Cardiovascular Health Study. *Archives of Internal Medicine*, 162(20), 2333. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.20.2333>
- Walston, J., Buta, B., & Xue, Q.-L. (2018). Frailty Screening and Interventions. *Clinics in Geriatric Medicine*, 34(1), 25-38. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.09.004>
- Wang, H., Li, W., Wang, G., Zhang, S., & Bie, L. (2017). Overexpression of STMN1 is associated with the prognosis of meningioma patients. *Neuroscience Letters*, 654, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.06.020>
- Wang, J., Zou, Y., Zhao, J., Schneider, D. B., Yang, Y., Ma, Y., Huang, B., & Yuan, D. (2018). The Impact of Frailty on Outcomes of Elderly Patients After Major Vascular Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 56(4), 591-602. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.07.012>
- Wang, L.-E., Bondy, M. L., Shen, H., El-Zein, R., Aldape, K., Cao, Y., Pudavalli, V., Levin, V. A., Yung, W. K. A., & Wei, Q. (2004). Polymorphisms of DNA Repair Genes and Risk of Glioma. *Cancer Research*, 64(16), 5560-5563. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-2181>
- Wei, K., Nyunt, M.-S.-Z., Gao, Q., Wee, S.-L., Yap, K.-B., & Ng, T.-P. (2018). Association of Frailty and Malnutrition With Long-term Functional and Mortality Outcomes Among Community-Dwelling Older Adults: Results From the Singapore Longitudinal Aging Study 1. *JAMA Network Open*, 1(3), e180650. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0650>
- Wei, L., Roberts, D. W., Sanai, N., & Liu, J. T. C. (2019). Visualization technologies for 5-ALA-based fluorescence-guided surgeries. *Journal of Neuro-Oncology*, 141(3), 495-505. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03077-9>

- Weiss, H. K., Stocker, B. W., Weingarten, N., Engelhardt, K. E., Cook, B. A., & Posluszny, J. A. (2020). Electronic Medical Record Versus Bedside Assessment: how to Evaluate Frailty in Trauma and Emergency General Surgery Patients? *Journal of Surgical Research*, *246*, 464-475. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.014>
- Wen, P. Y., Macdonald, D. R., Reardon, D. A., Cloughesy, T. F., Sorensen, A. G., Galanis, E., DeGroot, J., Wick, W., Gilbert, M. R., Lassman, A. B., Tsien, C., Mikkelsen, T., Wong, E. T., Chamberlain, M. C., Stupp, R., Lamborn, K. R., Vogelbaum, M. A., van den Bent, M. J., & Chang, S. M. (2010). Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(11), 1963-1972. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>
- Wen, P. Y., & Schiff, D. (2007). Preface. *Neurologic Clinics*, *25*(4), xiii-xv. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.08.001>
- Wiemels, J. L., Wiencke, J. K., Sison, J. D., Miike, R., McMillan, A., & Wrensch, M. (2002). History of allergies among adults with glioma and controls. *International Journal of Cancer*, *98*(4), 609-615. <https://doi.org/10.1002/ijc.10239>
- Winn, H. R. (2017). *Youmans & Winn. Neurological Surgery* (7.<sup>a</sup> ed.). Philadelphia, PA. Elsevier.
- World Health Organization. (2017). WHO clinical consortium on healthy ageing: topic focus: frailty and intrinsic capacity: report of consortium meeting, 1–2 December 2016 in Geneva, Switzerland (No. WHO/FWC/ALC/17.2). World Health Organization.
- Wrensch, M., Minn, Y., Chew, T., Bondy, M., & Berger, M. S. (2002). Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology*, *4*(4), 278–299. <https://doi.org/10.1093/neuonc/4.4.278>
- Yamamoto, M., Kawabe, T., Sato, Y., Higuchi, Y., Nariai, T., Barfod, B. E., Kasuya, H., & Urakawa, Y. (2013). A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: Comparing treatment results for 1–4 vs  $\geq 5$  tumors: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, *118*(6), 1258-1268. <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS121900>
- Ye, B., Gao, J., & Fu, H. (2018). Associations between lifestyle, physical and social environments and frailty among Chinese older people: A multilevel analysis. *BMC Geriatrics*, *18*(1), 314. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0982-1>
- Youngerman, B. E., Joiner, E. F., Wang, X., Yang, J., Welch, M. R., McKhann, G. M., Wright, J. D., Hershman, D. L., Neugut, A. I., & Bruce, J. N. (2020). Patterns of seizure prophylaxis after oncologic neurosurgery. *Journal of Neuro-Oncology*, *146*(1), 171-180. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03362-1>
- Youngerman, B. E., Neugut, A. I., Yang, J., Hershman, D. L., Wright, J. D., & Bruce, J. N. (2018).

- The modified frailty index and 30-day adverse events in oncologic neurosurgery. *Journal of Neuro-Oncology*, 136(1), 197-206. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2644-0>
- Yu, R., Tong, C., Leung, J., & Woo, J. (2020). Socioeconomic Inequalities in Frailty in Hong Kong, China: A 14-Year Longitudinal Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4), 1301. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041301>
- Zarnett, O. J., Sahgal, A., Gosio, J., Perry, J., Berger, M. S., Chang, S., & Das, S. (2015). Treatment of Elderly Patients With Glioblastoma: A Systematic Evidence-Based Analysis. *JAMA Neurology*, 72(5), 589. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3739>
- Zhang, C., & Zhu, Q.-X. (2017). Allergy is associated with reduced risk of glioma: A meta-analysis. *Allergologia et Immunopathologia*, 45(6), 553-559. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.12.005>
- Zumel-Marne, A., Kundi, M., Castaño-Vinyals, G., Alguacil, J., Petridou, E. T., Georgakis, M. K., Morales-Suárez-Varela, M., Sadetzki, S., Piro, S., Nagrani, R., Filippini, G., Hutter, H.-P., Dikshit, R., Woehrer, A., Maule, M., Weinmann, T., Krewski, D., 't Mannetje, A., Momoli, F., Cardis, E. (2020). Clinical presentation of young people (10–24 years old) with brain tumors: Results from the international MOBI-Kids study. *Journal of Neuro-Oncology*, 147(2), 427-440. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03437-4>

## 9. ANEXO

### 9.1. ESCALAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO:

#### ESCALA DE KARNOFSKY

Puntuación	Situación clínico-funcional
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal, pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto.

## ÍNDICE DE BARTHEL

### **Comer:**

10 = independiente. Capaz de utilizar cualquier instrumento necesario, capaz cortar la comida, extender la mantequilla, usar condimentos, etc. (la comida está al alcance de su mano).

5 = necesita ayuda para cortar, extender la mantequilla, usar condimentos, etc.

0 = incapaz.

### **Trasladarse entre el sillón y la cama:**

15 = independiente.

10 = necesita algo de ayuda (una pequeña ayuda física o ayuda verbal).

5 = necesita ayuda importante (una persona entrenada o dos personas), puede estar sentado.

0 = incapaz, no se mantiene sentado.

### **Aseo personal:**

5 = independiente para lavarse la cara, las manos y los dientes, peinarse y afeitarse.

0 = necesita ayuda con el aseo personal.

### **Uso del retrete:**

10 = independiente (entrar y salir, limpiarse y vestirse).

5 = necesita alguna ayuda, pero es capaz de manejarse y limpiarse y vestirse solo.

0 = dependiente.

### **Bañarse/ducharse:**

5 = independiente para bañarse o ducharse.

0 = dependiente.

### **Desplazamiento:**

15 = independiente al menos 50 metros con cualquier tipo de ayuda (bastón, muleta...) excepto andador.

10 = camina con pequeña ayuda de una persona (física o verbal).

5 = independiente. En silla de ruedas y en 50 metros debe ser capaz de desplazarse sin ayuda.

0 = Inmóvil, dependiente.

**Subir y bajar escaleras:**

10 = independiente para subir y bajar.

5 = necesita ayuda física o verbal. Puede llevar cualquier tipo de apoyo (bastón, muleta...)

0 = Incapaz.

**Vestirse y desvestirse:**

10 = independiente, incluyendo botones, cremalleras, cordones, etc.

5 = necesita ayuda, pero realiza sin ayuda al menos la mitad de las tareas.

0 = dependiente.

**Control de heces:**

10 = continente.

5 = accidente excepcional (uno/semana).

0 = incontinente (o necesita que le suministren un enema).

**Control de orina:**

10 = continente, durante al menos 7 días.

5 = accidente excepcional (máximo uno/24 horas).

0 = incontinente, o sondado, incapaz de cambiarse la bolsa.

\*Puntuación (0-100) (0-90 si utilizan silla de ruedas)

0-20 dependencia total
21-60 dependencia severa
61-90 dependencia moderada
91-99 dependencia escasa
100 independencia.

## FRAIL SCORE

**Fatiga (Fatigue):** la fatiga se valoró preguntando "¿cuánto tiempo durante las últimas cuatro semanas se sintió fatigado?". Las respuestas "todo el tiempo" o "la mayor parte del tiempo" se puntuaron con 1 punto. Sí = 1. No = 0.

**Resistencia (Resistance):** se preguntó "¿tiene dificultades para subir un tramo de 10 escalones solo, sin descansar y sin ayudas?". Sí = 1. No = 0.

**Valoración de la marcha (Ambulation):** se evaluó preguntando "¿tiene alguna dificultad para caminar varios cientos de metros solo y sin ayudas?". Las respuestas afirmativas puntuaron 1. Sí = 1, No = 0.

**Comorbilidades (Illness):** puntuada mediante 1 punto para los que tenían 5 o más enfermedades de entre 11 enfermedades totales. "¿Tiene cualquiera de estas enfermedades: hipertensión, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar crónica, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, asma, artritis, accidente cerebrovascular y enfermedad renal?". Cinco o más = 1, menos de 5 = 0.

**Pérdida de peso (Loss of weight):** disminución de peso del 5% o mayor en los últimos 12 meses. Sí = 1, No = 0.

\*Rango de 0 a 5, un punto para cada componente positivo.

0 = Robusto.

1-2 = Prefrágil

3-5 = Frágil

## INDICE DE FRAGILIDAD DE TILBURG

### **Parte a) Determinantes de la fragilidad:**

1. Sexo: hombre/mujer
2. Edad
3. Estado civil: casado/soltero/divorciado/viudo
4. País en el que nació
5. Nivel de educación: ninguno o educación primaria/ educación secundaria/ universitaria.
6. Recursos económicos mensuales
7. ¿Considera su estilo de vida como saludable? Saludable/ no saludable/ intermedio.
8. ¿Padece enfermedades crónicas? Si/No.
9. ¿Ha presentado alguno de estos eventos el año pasado? Si o No
  - Viudedad
  - Enfermedad propia
  - Enfermedad del cónyuge
  - Divorcio
  - Accidente de tráfico
  - Crimen
10. ¿Está satisfecho con su entorno de vida? Si/No

### **Parte b) Componentes de fragilidad:**

#### **B1: componentes físicos**

11. ¿Se siente físicamente sano? Si/No
12. ¿Ha perdido peso recientemente de forma involuntaria? Si/No  
Ha experimentado problemas en su vida diaria como:
  13. ... dificultad para caminar? Si/No
  14. ...dificultad para mantener el equilibrio? Si/No
  15. ...peor audición? Si/No
  16. ...peor visión? Si/No
  17. ...pérdida de fuerza en las manos? Si/No
  18. .... ¿Cansancio? Si/No

**B2: componentes psicológicos:**

- 19. ¿Ha tenido problemas de memoria? Si/no/Alguna vez
- 20. ¿Se ha sentido triste en el último mes? Si/no/Alguna vez
- 21. ¿se ha sentido nervioso o con ansiedad? Si/no/Alguna vez
- 22. ¿Es capaz de enfrentarse a los problemas? Si/No

**B1: componentes sociales:**

- 23. ¿Vive solo? Si/No
- 24. ¿Echa de menos tener gente alrededor? Si/no/Alguna vez
- 25. ¿Recibe ayuda suficiente de otras personas? Si/No

\*Puntuación parte B: rango de 0-15:

Pregunta 11: sí=0 No=1

Pregunta 12-18 Sí=1, No=0

Pregunta 19: No y alguna vez=0 si=1

Pregunta 20 y 21 No=0 Si y alguna vez=1

Pregunta 22 Si=0 No=1

Pregunta 23 No=0 Si=1

Pregunta 24 No=0 Sí y alguna vez=1

Pregunta 25 Si=0 No =1

**Punto de corte =5 (≥5 frágil).**

**TEST DE LA VELOCIDAD DE LA MARCHA (GAIT VELOCITY)**

Este test consiste en contabilizar el tiempo que tarda una persona en recorrer, a ritmo normal en segundos, una distancia preestablecida (4 metros). (velocidad espacio recorrido [m]/ tiempo [s]). Se considera como punto de corte de marcha lenta, una velocidad de la marcha inferior a 0,8 m/s.

## 9.2. ABREVIATURAS UTILIZADAS

AC: anticoagulante

AG: antiagregante

Bx: biopsia

DM: diabetes mellitus

FK: fármaco.

Freq.: frecuencia numérica

HTA: hipertensión arterial

KNF: Escala de Karnofsky

LCR: líquidocefalorraquídeo

Mean: media

Pr: significación estadística

QT: quimioterapia

RHB: rehabilitación

RT: radioterapia

St.Dev.: desviación estándar

TEP: tromboembolismo pulmonar

%: valor en porcentaje

## 10. DECLARACIÓN DE FUENTES DE FINANCIACIÓN

La autora declara que no recibió financiación para el desarrollo de este estudio. La autora declara no tener conflicto de intereses en competencia.

Los datos de los pacientes y los globales del estudio se obtuvieron tras entregar a los pacientes un consentimiento informado, que procuraron por escrito, dando permiso para su divulgación científica.

El Comité de Ética de Euskadi (CEIC) dio su aprobación para la realización y publicación de este estudio el día 18/04/2017 de acuerdo *a la Ley orgánica 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica, así como en el Real Decreto 223/2004 que regula los ensayos clínicos y funciones asignadas a los CEIC.*