

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

**Aumento de la supervivencia en adultos con glioma cerebral de alto grado
que han sufrido infección de sitio quirúrgico**

**Andrea Carolina Ortiz Ordoñez
Autor**

**Fabricio González-Andrade, MD, PhD
Director de Trabajo de Titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito
para la obtención del título de Especialista en neurocirugía

Quito, 8 noviembre 2022

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE POSGRADOS

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Aumento de la supervivencia en adultos con glioma cerebral de alto grado que han sufrido infección de sitio quirúrgico

Andrea Carolina Ortiz Ordoñez

Nombre Director del Programa	Julio Cesar Enríquez Viteri, MD
Título académico	Neurocirujano
Director del Programa de	Especialización en Neurocirugía
Nombre Decano del Colegio Académico	Edison Iván Cevallos Miranda, MD
Título académico	Decano
Decano del Colegio de Medicina	Escuela de Especialidades Médicas, USFQ
Nombre Decano del Colegio de Posgrados,	Hugo Demetrio Burgos Yáñez, PhD
Título Académico	Decano del Colegio de Posgrados, USFQ

Quito, 8 de Noviembre 2022

© Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Nombre del estudiante: Andrea Carolina Ortiz Ordoñez

Código de estudiante: 00204038

C. I.: 1713535670

Quito, 8 noviembre 2022

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

DEDICATORIA

A mis padres, mi esposo, mis hijos por la paciencia y el apoyo incondicional durante la carrera sin dudar ni un solo momento en mis capacidades.

A mis maestros, a mis colegas y amigos que me acompañaron en este largo camino depositando en mí su confianza.

A mis pacientes a quienes pude ayudar porque de ellos aprendí.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es fruto del esfuerzo diario y mancomunado de los Servicios de Neurocirugía de dos hospitales de referencia Nacional del Ecuador: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Hago mención especial a la Dra. Laura Bottani y al Dr. Christian Valencia P, jefes de Servicios de estos prestigiosos hospitales, quienes día a día lideran un espacio de aprendizaje para nosotros los más jóvenes, así como brindan un servicio de calidad a la comunidad junto con sus equipos de salud. Agradezco al Dr. Julio Enríquez, director del programa de Neurocirugía de la USFQ y al Dr. Fabricio Gonzales director de este trabajo de Investigación, por su apoyo incondicional y por creer en mí como profesional.

RESUMEN

Contexto: A pesar de la aparición de nuevas herramientas terapéuticas, el beneficio en la calidad de vida y supervivencia del paciente con glioma cerebral de alto grado sigue siendo pobre. La incidencia de infección después de una craneotomía varía del 0.75% al 20%, dependiendo del procedimiento y del centro por lo que sigue siendo un problema salud pública importante. La influencia de esta condición en la sobrevida de pacientes adultos con tumor cerebral glial de alto grado es aún controversial.

Objetivo: Evaluar la influencia de la infección de sitio quirúrgico en la sobrevida de adultos con tumores cerebrales gliales de alto grado en una población adulta mestiza en Ecuador.

Resultados: Se analizaron 222 pacientes adultos distribuidos en 2 cohortes: infectados vs no infectados. Edad entre 51 a 70 años (41,44%) con predominio del sexo masculino (69,37%) y etnia mestiza (84,23%). La curva de supervivencia como la lateralidad del grupo con infección presentó un mejor comportamiento que el grupo sin infección (p-valor 0,041).

Conclusión: Sin diferencias significativas se registró preponderancia de infección en hombres mestizos. La supervivencia del grupo con infección fue mejor que el grupo sin infección, así como la lateralidad mostró relación significativa con la mortalidad.

Palabras clave (MESH):

Glioblastoma, glioma astrocítico, tumor cerebral, infección de sitio quirúrgico, análisis de supervivencia.

ABSTRACT

Background: Despite the appearance of new therapeutic tools, the benefit in quality of life and survival of patients with high-grade cerebral glioma remains poor. The incidence of infection after craniotomy varies from 0.75% to 20%, depending on the procedure and the center, so it remains a significant public health problem. The influence of this condition on the survival of adult patients with a high-grade glial brain tumor is still controversial.

Objective: To evaluate the influence of surgical site infection on high-grade glial brain tumor survival in Ecuador.

Results: 222 adults distributed in 2 cohorts were analyzed: infected vs. non-infected (51 to 70 years old, 41.44%) with male predominance (69.37%) and mestizo ethnicity (84.23%). The survival curve as the laterality of the group with infection presented a better performance than the group without infection (p-value 0.041).

Conclusion: Without significant differences, infection was prevalent in mestizo men. The survival of the group with infection was better than the group without infection, and laterality showed a statistically significant relationship with mortality.

Keywords (MESH): Glioblastoma, astrocytic glioma, surgical site infection, survival analysis

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT	7
TABLA DE CONTENIDO	8
ÍNDICE DE TABLAS	9
ÍNDICE DE GRAFICOS	10
INTRODUCCIÓN	11
METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	21
CONCLUSIONES.....	34
REFERENCIAS.....	39
ÍNDICE DE ANEXOS.....	42
ANEXO A: CARTA AUTORIZACION CEISH-USFQ	423
ANEXO B: AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE DATOS	42
ANEXO C: CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA TITULACIÓN... 	42

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA # 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TUMORES GLIALES POR COHORTE SEGÚN CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	35
TABLA # 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TUMORES GLIALES POR COHORTE SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	35
TABLA # 3. REGRESIÓN DE COX PARA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES GLIALES POR GRUPO CON INFECCIÓN O SIN INFECCIÓN.....	37
TABLA # 4. REGRESIÓN DE COX PARA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES GLIALES POR LATERALIDAD.....	37
TABLA # 5. REGRESIÓN DE COX MULTIVARIANTE PARA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES GLIALES BASADA EN LA COHORTE Y LA LATERALIDAD.....	37

ÍNDICE DE GRAFICOS

GRÁFICO # 1. CURVA DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES GLIALES POR GRUPO CON INFECCIÓN O SIN INFECCIÓN.....38

GRÁFICO # 2. CURVA DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES GLIALES POR LATERALIDAD DEL TUMOR.....38

INTRODUCCIÓN

A pesar de la aparición de nuevas herramientas terapéuticas, el beneficio en la calidad de vida y supervivencia del paciente con glioma sigue siendo pobre [1]. Los gliomas pueden ocurrir a cualquier edad; sin embargo, no existe un estándar de clasificación por grupos etarios [2]. El envejecimiento influye en la expresión de genes inmunosupresores contribuyendo a la oncogénesis y la progresión tumoral [2, 3]. En general, la incidencia de tumores gliales es mayor en hombres que en mujeres, en Los Estados Unidos mostramos una relación de 3,97:2,53 [3]. Se cree que estas diferencias suelen estar relacionadas con las hormonas sexuales [4]. Los caucásicos tienen la tasa más alta de diagnóstico de glioblastoma en comparación con otros grupos étnicos; la tasa de glioblastoma ajustada por edad es 2,5 veces mayor en los estadounidenses de origen europeo que en los afroamericanos y más común en los no hispanos que en los hispanos [5]; además, existen diferencias poblacionales en la activación inmune frente a la infección bacteriana [6].

Las comorbilidades juegan un papel importante en este grupo de pacientes. La hipertensión arterial (HTA) es la comorbilidad más frecuente al momento del diagnóstico de un cáncer [7]. El menor riesgo de glioblastoma en asmáticos y otras afecciones alérgicas ha sido evidenciado por polimorfismos de la línea germinal [3]. Además, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa como la Diabetes Mellitus son necesarias para el crecimiento tumoral e infecciones [3].

La incidencia de Infección de sitio quirúrgico (ISQ) varía desde 0.75% hasta 20% según el centro que reporte y el tipo de procedimiento [8,9,10]. Para su definición usualmente se consideran los criterios del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) [8]. Los factores de riesgo para ISQ en craneotomías incluyen edad, sexo, comorbilidades,

duración de la operación, sitio quirúrgico, motivo de la cirugía (emergencia vs. Electiva), uso de profilaxis antibiótica, uso de esteroides, drenaje del líquido cefalorraquídeo y la puntuación de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (ASA) [1]. La mayoría de las infecciones posquirúrgicas son causadas por la contaminación de la incisión con bacterias de la piel [11]. El manejo antibiótico usualmente se realiza por el servicio de infectología de cada centro, aunque no exista un protocolo estándar y su gran variabilidad dificulta muchas veces su análisis estadístico [10].

Los pacientes ≥ 64 años tienen mayor predisposición a desarrollar gliomas con diferenciación astrocítica mientras, que los menores tienden a desarrollar gliomas de oligodendrocitos y de células híbridas [2]. Las características moleculares de glioblastoma en mayores de 70 años son más agresivas que las de pacientes jóvenes [2]. El glioblastoma primario (90%) ocurre de novo sin evidencia de un precursor menos maligno, mientras que el secundario se desarrolla a partir de un astrocitoma difuso de menor grado [2]. Se ha reportado una correlación entre el índice Ki-67 y la supervivencia global dado que los tumores con mayor proliferación serían más susceptibles a los efectos citotóxicos de la quimiorradioterapia [12].

Los tiempos de espera para atención hospitalaria de especialidad son prolongados [13] y los recursos son escasos en países en vías de desarrollo como el Ecuador [14, 15]. Estudios han reportado análisis multivariable con regresión de Cox indicando que la resección parcial, el no uso de quimioterapia después de la cirugía o el recibir menos de 4 ciclos de temozolamida postoperatoria son factores de riesgo independientes para el pronóstico [16].

Los gliomas se localizan más comúnmente en la región supratentorial, con la mayor incidencia en el lóbulo frontal [2,3]. Los glioblastomas rara vez se encuentra en el cerebelo o

la médula espinal [9]. Los que se localizan en el lóbulo frontal, generalmente son más susceptibles de resección quirúrgica completa y pueden tener un mejor pronóstico [17]. Sin embargo, los síntomas del hemisferio derecho parecen ser menos notorios desde el punto de vista clínico y podrían terminar en un diagnóstico más tardío [18].

Los pacientes con glioblastoma inevitablemente experimentarán recurrencia si queda residuo [19]. El glioblastoma recurre con mayor frecuencia después de una mediana de supervivencia de 32 a 36 semanas [20]. La resección macroscópica total es uno de los predictores más importantes para mejorar la supervivencia global de los pacientes [21]. La extirpación completa (>95%) del tumor es crucial para el éxito del tratamiento, pero cirugía a menudo es desafiante resultando en complicaciones y alta recurrencia [16]. Las principales contraindicaciones para la cirugía resectiva son el mal estado funcional (Karnofsky menor de 70), la edad avanzada y la localización elocuente [3]. Según coinciden los estudios reportados, la puntuación de rendimiento de Karnofsky prequirúrgica en conjunto con otros factores previamente mencionados, influyen en la supervivencia [9, 22, 23].

Los gliomas de alto grado son el tipo más común de tumores cerebrales primarios y tienen mal pronóstico independientemente del tratamiento multidisciplinario agresivo (cirugía, radioterapia y quimioterapia) [9]. Incluso recibiendo el mismo tratamiento, el resultado clínico de los pacientes es variable [9]. La media de supervivencia reportada en la mayoría de las series se mantiene en el rango de 15 -20 meses según los subgrupos moleculares [1, 23]

Las ISQ asociadas a craneotomías han sido asociadas al aumento de hasta 2 veces más la morbilidad y mortalidad [24] requiriendo tratamientos complejos que incluyen la eliminación del colgajo óseo, terapia antibiótica, reintervenciones múltiples y con

hospitalización prolongada aumentando los costos hospitalarios lo que supone un grave problema de salud pública [8, 22, 25]. Sin embargo, los efectos antitumorales de las infecciones bacterianas contra los tumores malignos se han estudiado a través de la inmunobiología [10, 26]. Por tanto, la infección posoperatoria en glioblastoma cerebral podría tener un efecto protector [1, 22, 27]. Sin embargo, los efectos reales de la infección de sitio quirúrgico en la supervivencia de los adultos con gliomas de alto grado han sido poco estudiados y con resultados poco concluyentes [27, 29].

Existen 3 factores que incentivaron la ejecución de este estudio: la diferente susceptibilidad poblacional a la enfermedad e infecciones que podría tener un país mayoritariamente mestizo y con limitado acceso a servicios de salud; los escasos y contradictorios resultados de los estudios previos sobre población caucásica; y, el desenlace fatal de esta enfermedad a pesar de la terapia multimodal sobre todo en el contexto de un país en vías de desarrollo como el Ecuador.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño del estudio: Observacional, retrospectivo, transversal y analítico de cohortes.

Participantes: Se incluyeron 222 adultos entre 18-95 años, nacidos y residentes en Ecuador con diagnóstico de tumor cerebral glial de alto grado y se separó en dos cohortes conforme a antecedente de infección de sitio quirúrgico dentro de los primeros 90 días postquirúrgicos o no.

Escenarios: Hospital Carlos Andrade Marín (HECAM) Quito, Ecuador, entre 2014 y 2021 y Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEEE) entre 2016 y 2021.

Variabes: Variables independientes. Edad, sexo, etnia, estirpe histológica, sitio de lesión, comorbilidades, extensión de la resección quirúrgica (menos de 80%, 81-90%, 91-95%, más de 95%) según reporte del cirujano más tomografía craneal simple (24 horas postquirúrgico) y corroborado con Resonancia Magnética contrastada temprana en los casos disponibles, desarrollo de infección de sitio quirúrgico según los criterios de la CDC usados por el cirujano que reporta: a) drenaje purulento de una incisión quirúrgica; b) identificación del organismo por cultivo a partir de fluido o tejido obtenido asépticamente; c) incisión con dehiscencia espontánea o abierta deliberadamente por un cirujano, dolor o sensibilidad localizados, inflamación localizada (calor, eritema e hinchazón) y/o fiebre ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), clasificación de la infección (superficial o profundo); germen aislado, antibioticoterapia, y, tratamiento oncológico (completo o incompleto). Variables dependientes: estado funcional: KPS preoperatorio evaluado el día anterior a la cirugía, y KNP postquirúrgico evaluado al alta, sobrevida y mortalidad a los 6, 12, 15 y más de 15 meses.

Fuentes de datos: Bitácoras de atención diaria de elaboración interna de cada servicio en ambos hospitales las cuales fueron previamente anonimizadas y reducidas a la patología que fue objeto de esta investigación.

Mediciones: Se realizó un análisis bivariante para comparar las características demográficas y clínicas entre las cohortes con infección y sin infección. Se aplicó pruebas estadísticas para cada variable independiente y, además se realizó análisis de supervivencia en las dos cohortes.

Control del sesgo: Se organizó la base de datos a partir de bitácoras anonimizadas y se separó en dos cohortes según su antecedente de infección de sitio quirúrgico. Los investigadores no conocían la identidad de cada caso incluido. Una sola persona organizó la base de datos según las variables a estudiar.

Tamaño del estudio: 222 adultos ecuatorianos con diagnóstico histopatológico de tumor cerebral glial de alto grado (WHO III y IV). 43 pacientes con infección de sitio quirúrgico demostrado por clínica y cultivo, y 179 pacientes que no desarrollaron infección.

Métodos estadísticos: Los análisis se realizaron con el software R y SPSS 25 para lo cual se empleó estadísticas descriptivas, utilizando cuadros y gráficos representando los valores absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas. En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para comparar las características demográficas y clínicas entre las cohortes con infección y sin infección, en este sentido para las variables categóricas se aplicó la prueba chi cuadrado o estadístico exacto de Fisher.

Se realizó análisis de supervivencia comparando las curvas mediante prueba Log Rank (Mantel-Cox), y como análisis multivariado la regresión de Cox. La significancia estadística para comparar proporciones y regresión se estableció para p-valor $<0,05$.

Aspectos éticos: Todos los datos fueron obtenidos a partir de bitácoras anonimizadas por lo que los investigadores no conocían la identidad o el cirujano de los casos incluidos. El protocolo de estudio fue sometido a evaluación por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ) obteniéndose la respectiva aprobación.

RESULTADOS

En la **Tabla 1** se describe las características demográficas de la población incluida en este estudio. Se incluyó 222 pacientes adultos con diagnóstico histopatológico de glioma cerebral de alto grado (WHO III y IV) de dos centros de referencia nacional del Ecuador (Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y Carlos Andrade Marín durante los años 2014 a 2021) que fueron divididos en 2 cohortes: 43 con infección de sitio quirúrgico (19.3%) y 177 sin infección.

La edad de la población fluctuó entre 51 a 70 años 41,44% y 31 a 50 años 33,78%; predominio del sexo masculino 69,37% y etnia mestiza 84,23% sin diferencias significativas entre las dos cohortes, pero con preponderancia de infección en hombres (74.42%) y mestizos (83.73%).

En la **tabla 2** se presentan las características clínicas de los pacientes por cohorte (con infección, sin infección) donde el antecedente de HTA presentó diferencias significativas en las 2 cohortes con p-valor 0,043, siendo las proporciones de 13,95% en pacientes con infección vs 29,05% en pacientes sin infección. El resto de las comorbilidades no presentaron diferencias clínica ni estadísticamente significativas.

La mortalidad presentó diferencias significativas por cohorte con p-valor 0,040, siendo la mortalidad del 88,37% en pacientes con infección vs 96,65% en pacientes sin infección.

La lateralidad del tumor, aunque no presentó diferencias significativas, su p-valor se ubicó cerca del nivel de significación establecido (0,05), donde para la cohorte con infección se observó predominio del lado derecho 60,47%, mientras para la cohorte sin infección predominio del lado izquierdo 53,98%.

Las curvas de supervivencias por grupo con infección y sin infección presentaron diferencias significativas con p-valor 0,041, donde las medianas del tiempo de supervivencia se ubicaron en 10 meses para pacientes sin infección y 14 meses para pacientes con infección. La curva del grupo con infección presentó un mejor comportamiento de sobrevida que el grupo sin infección.

En la **tabla 3** se presenta la regresión de Cox para la mortalidad de los pacientes por cohorte, observándose que el grupo con infección se relacionó con mortalidad con p-valor 0,044, donde los pacientes con infección presentaron 31% (1-0,69) menos probabilidad de no sobrevivir con relación a los pacientes sin infección.

La lateralidad del tumor se identificó como variable relacionada a la mortalidad de los pacientes. La curva de supervivencia por lateralidad del tumor presentó diferencias significativas con p-valor 0,019, donde las medianas de ambas curvas fueron de 11 meses, no obstante, los tumores del lado izquierdo presentaron mejor sobrevida que los del lado derecho.

En la **tabla 4** se presenta la regresión de Cox para mortalidad y lateralidad; se observa que el lado derecho se relacionó con mortalidad con p-valor 0,021 y 1,46 veces más probabilidad de fallecer en relación con los que presentaron tumores del lado izquierdo.

En la **tabla 5** se presenta la regresión de Cox multivariante para la mortalidad de los pacientes basada en las cohortes con infección y lateralidad, observándose lo siguiente: Los pacientes con infección se relacionaron con la mortalidad con p-valor 0,020, donde estos pacientes presentaron 35% (1-0,65) menos probabilidad de fallecer con respecto a los pacientes sin infección.

Los pacientes con tumores del lado derecho se relacionaron con la mortalidad con p-valor 0,007, donde estos pacientes presentaron 1,46 veces más probabilidad de fallecer con respecto a los pacientes con tumores del lado izquierdo.

DISCUSION

El tratamiento de los pacientes con gliomas de alto grado representa uno de los campos más desafiantes de la neurocirugía. Pese a la aparición de nuevas herramientas terapéuticas, el beneficio en la calidad de vida y supervivencia sigue siendo pobre [1].

Los gliomas pueden ocurrir a cualquier edad; sin embargo, no existe un estándar de clasificación por grupos etarios [2]. Zhiying et al. propusieron esta división con repercusión clínica y pronóstica: 15–47 años (jóvenes), 48–63 años (mediana edad) y ≥ 64 años (ancianos) [2]. La edad de la población incluida en el presente estudio incluyó solo adultos y fluctuó entre 51-70 años (41,44%) y 31-50 años (33,78%) (Tabla 1).

El envejecimiento afecta a todo el sistema inmunológico y en el caso de gliomas cerebrales se cree que influye en la expresión de genes inmunosupresores contribuyendo a un microambiente propicio para la oncogénesis y la progresión tumoral [2,3]. El envejecimiento incluye un aumento de MHCII y CD11b en la microglía y acumulación de células dendríticas en el cerebro [2, 3]. Así, la alta expresión intratumoral de mediadores inmunosupresores (proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) y la indoleamina 2,3 dioxigenasa 1 (IDO)) son factores de pronóstico de disminución de la supervivencia en glioma cerebral de alto grado [2]. Los niveles de células T CD4+ son máximos entre los 60 a 69 años y sorprendentemente, las células T CD8+ citotóxicas disminuyen coincidentemente con el envejecimiento progresivo demostrando colectivamente una tendencia a mayor inmunosupresión que coincide con la mediana de edad del diagnóstico de un paciente con tumor glial de alto grado [2,]. Se sabe que la edad mayor de 70 años es predictiva de expresar IDH1 wild-type [30].

La incidencia de tumores gliales es mayor en hombres que en mujeres (3,97:2,53) [3]. La población de este estudio fue predominantemente masculina (69,37%) y el porcentaje de ISQ fue también mayor en este grupo (74.42%) (Tabla 1). Según el Instituto Nacional del Cáncer, estas diferencias suelen estar relacionadas con las hormonas sexuales [4]. La mayoría de los genes se expresan de manera similar en ambos sexos, pero investigadores han podido clasificar el glioblastoma en 5 grupos para hombres y 5 grupos para mujeres [4]. Se ha visto mayor incidencia durante la menopausia y posmenopausia en mujeres, así como mayor supervivencia en el período premenopáusico, mayor riesgo con la menarquia tardía y la menopausia temprana describiendo un efecto protector de los estrógenos [4]. Debido a que el metabolismo es un factor requerido para la supervivencia del tumor, los cambios metabólicos han surgido como un posible mecanismo para explicar la disparidad sexual (diferente metabolismo difiere entre hombres y mujeres) [4]. El metabolismo de la glucosa y la reprogramación metabólica son probablemente los principales contribuyentes a la patogénesis de tumores gliales y otros tumores cerebrales que son más comunes en los hombres y de peor pronóstico. Es muy probable que estas diferencias impliquen mecanismos de crecimiento intrínsecos de las células que modifican el entorno celular, la migración celular y la invasión [4]. Adicionalmente, las diferencias en la composición cromosómica y las hormonas sexuales influyen en la respuesta inmunitaria que es más vigorosa en las mujeres que en los hombres. Las diferencias en la expresión génica son importantes para la supervivencia y la respuesta a la terapia [4].

Los caucásicos tienen la tasa más alta de diagnóstico de glioblastoma en comparación con otros grupos étnicos (afroamericanos, asiáticos o indios americanos) [5]. Desde el punto de vista genético, los latinos son distintos a los caucásicos lo que podría influir en la respuesta

individual a tumores cerebrales [5]. Se ha descrito, por ejemplo, diferencias poblacionales en las respuestas transcripcionales de la activación inmune frente a las bacterias: personas con ancestros africanos con respuesta inmune más contundente que la de los descendientes europeos [5], así como asociaciones entre los polimorfismos XRCC1 (Arg399Gln) que han mostrado asociación con un mayor riesgo de gliomas en asiáticos y en caucásicos [3]. Además, la población ecuatoriana es única por su ubicación geográfica, la altura, el carácter pluriétnico y multicultural, así como por su fenotipo propio del mestizaje (84,23%) como se muestra en el estudio, los cuales también presentaron mayor incidencia de ISQ (83.73%) aunque sin diferencia estadística (Tabla 1).

La HTA tiene alta prevalencia poblacional general y es considerada la comorbilidad más frecuente al momento del diagnóstico de un cáncer. La nueva aparición o el agravamiento de la HTA sobre todo durante la quimioterapia es común. La prevalencia de cáncer aumenta con la edad como hemos visto y comparte varios factores de riesgo con la enfermedad cardiovascular que puede ser de hasta el 40% o mayor en esta población [u]. En nuestro estudio alcanzo el 26,13% lo que podría deberse a un subregistro de comorbilidades o diagnóstico tardío. La diferencia entre las 2 cohortes: 13,95% vs. 29,05% (p-valor 0,043) fue significativa (Tabla 2).

El menor riesgo de glioblastoma en asmáticos y otras afecciones alérgicas es consistente y ha sido confirmado por evidencia de polimorfismo de la línea germinal. Los genotipos que aumentan el riesgo de asma se asocian con una disminución del riesgo de tumor glial [3] lo que se debería considerar una variable adicional en estudios futuros.

Se registro en este estudio prevalencia de Diabetes mellitus en el 9,91% con mayor incidencia en el grupo de infección (13,95%), aunque sin diferencias estadísticas (Tabla 2). Es

importante mencionar que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa son necesarias para el crecimiento tumoral; estudios han identificado una disminución de la supervivencia específica de los hombres como resultado de la sobreexpresión del gen glucolítico [4]. El resto de las comorbilidades no presentaron diferencias clínica ni estadísticamente significativas (Tabla 2).

Se define como ISQ cuando ocurre en la incisión quirúrgica o cerca de la misma con extensión a estructuras adyacentes dentro de los 30 a 90 días (rango de tiempo donde ocurren la mayoría de los eventos) posteriores al procedimiento según la intervención realizada [28]. La incidencia de ISQ en este estudio fue de 19.3%, rango superior de lo encontrado en 3 estudios previos: desde 0.75% hasta 20% [8, 9, 10]. Para su definición usualmente se consideran los criterios del CDC. La clasificación de la ISQ es compleja dado que muchas veces depende de la subjetividad de quien reporte [10]. El criterio mayor usado en este estudio fue el reporte transquirúrgico del cirujano basado en el CDC más el reporte de cultivo positivo clasificando a los casos en superficial y profundo (25,58% vs. 74,42). (Tabla 2). Se reconoce que pudieron perderse en la recolección de datos, aquellas infecciones superficiales que no son usualmente reportadas y que se manejan con antibioticoterapia oral lo que pudiera influir en los resultados encontrados. El análisis estadístico no arrojó diferencias significativas entre los dos subgrupos (Tabla 2).

Los factores de riesgo para ISQ aún no se conocen bien, pero se han identificado varios que incluyen edad, sexo, comorbilidades (especialmente la diabetes), duración de la operación, sitio quirúrgico, motivo de la cirugía (emergencia vs. Electiva), uso de profilaxis antibiótica, uso de esteroides, drenaje del líquido cefalorraquídeo y la puntuación de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (ASA) [1, 8].

En nuestra serie, la edad y comorbilidades no presentaron significancia estadística y puede deberse a un subregistro de estas (Tabla 2). Las bajas concentraciones de anticuerpos y complemento contribuyen a que el cerebro sea menos eficiente que otros órganos en la erradicación de infecciones. Los pacientes con gliomas malignos expresan una variedad de defectos inmunológicos, que incluyen una mayor secreción de citoquinas inmunosupresoras y una mayor fracción de células T reguladoras [6]. Además, muchas de las terapias complementarias que se usan para tratar los tumores cerebrales, como los corticosteroides, la quimioterapia y la radiación, pueden provocar un compromiso inmunitario adicional [11].

La mayoría de las infecciones posquirúrgicas son causadas bacterias de la piel [11]. En la presente serie encontramos *Staphylococcus Epidermidis* (37,21%), y *Kelbsiella Pneumoniae* (23,26%) como causales de infección que está en relación con la epidemiología hospitalaria (Tabla 2). En otros estudios *Staphylococcus aureus* [9,10,22], *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* [8, 10], *Enterobacter aerógenes* [g] han sido los principales actores. En este trabajo, el análisis de supervivencia por patógeno y por sitio de infección general no mostró diferencias significativas y puede deberse a que el tamaño de la cohorte infectada fue pequeño para concluir definitivamente algo sobre el papel pronóstico de estas variables, condición que se ha repetido en algunos estudios previos por las limitaciones de ejecución [22].

El manejo antibiótico se dio a cargo del servicio de infectología de cada hospital como recomiendan las guías [10]. Sin embargo, se evidenció variaciones considerables en cuanto al tipo y tiempo de esquema antibiótico entre los dos centros, así como las intervenciones quirúrgicas en términos selección del paciente y de retirar el flap óseo. Esta amplia variabilidad dificultó el aplicar pruebas estadísticas y destacan la necesidad de futuros estudios para

estandarizar los esquemas. Además, recordar la importancia de expandir actividades de vigilancia y prevención de infecciones puesto que las ISQ tras operaciones neuroquirúrgicas generan los mayores costes de todas las ISQ [31].

Se desconoce si el acceso limitado y desigual a servicios de salud [13] y con tiempos prolongados para acceder a recursos de especialidad como cirugía neurológica temprana, diagnóstico molecular avanzado, radioterapia, quimioterapia, antibioticoterapia como en nuestro país, influye en los resultados encontrados en este trabajo [14, 15]. La mayoría de los pacientes recibió tratamiento oncológico completo catalogado por el servicio de oncología (85,59%), sin embargo, desconocemos el tiempo exacto desde la cirugía al inicio de tratamiento y el esquema usado (Tabla 2). Estos datos son importantes dado que se ha reportado en análisis multivariable con regresión de Cox que la resección parcial, el no uso de quimioterapia después de la cirugía o el recibir menos de 4 ciclos de temozolamida postoperatoria son factores de riesgo independientes para el pronóstico [16].

Los pacientes ≥ 64 años tienen predisposición a gliomas de diferenciación de astrocitos. Los pacientes de 15 a 47 años son más predispuestos a los gliomas de oligodendrocitos y de diferenciación de células híbridas [2]. En nuestra serie predominó el glioblastoma clásico primario (55.86%), seguido de astrocitoma anaplásico WHO III (27.48%) y glioblastoma secundario (5.86%) sin diferencias significativas entre las 2 cohortes (Tabla 2). Las características moleculares de glioblastoma en pacientes mayores de 70 años son más agresivas que las de pacientes jóvenes [2]. El glioblastoma primario (90%) ocurre de novo sin evidencia de un precursor menos maligno, mientras que el secundario se desarrolla a partir de un astrocitoma difuso de menor grado. Las alteraciones genéticas más típicas del glioblastoma primario son la sobreexpresión de EGFR, la mutación de PTN y la pérdida del

cromosoma 10, mientras que las alteraciones genéticas que se observan con más frecuencia en el secundario incluyen mutaciones de IDH1, mutaciones de TP53 y pérdida de 19q [3]. Lamentablemente en nuestro estudio no fue posible recolectar el análisis molecular detallado de cada estirpe. Datos que son muy necesarios dado que, por ejemplo, la mutación IDH1 que curiosamente se encuentran hasta en el 80% de los astrocitomas difusos, se asocian con un mejor resultado y una mayor supervivencia general [3]. Así mismo, se ha demostrado que la combinación de la mutación IDH1 y la metilación de MGMT se asocia a un mejor pronóstico vital [28].

La proporción de gliomas de alto grado y la expresión positiva de Ki-67, Oligo2 e IDH-wt aumentan significativamente en los grupos de edad avanzada [2]. Se ha reportado una correlación entre el índice Ki-67 y la supervivencia global dado que los tumores con mayor proliferación son más sensibles a los efectos citotóxicos de la quimiorradioterapia [12]. Nuestra serie no demostró diferencias significativas (p-valor 0.212) en relación con mortalidad o las cohortes y esto se podría atribuir a la heterogeneidad regional significativa en estos tumores (Tabla 2). Sin embargo, la mayoría de los tumores tenían ki67 entre 11 y 50% (68.92%), mientras que en el grupo de infección se reportó ki67 entre 11-30% (39.53%) en su mayoría lo que podría tener relación con la mejor supervivencia encontrada en este grupo. Reconocemos, además, que los resultados específicos de Ki-67 pueden no ser traducibles directamente a otros centros debido a las diferencias en las técnicas de medición de laboratorio. Una de las principales limitaciones con el uso del índice de proliferación Ki-67 es la variabilidad inter e intraobservador [12].

Se localizan más comúnmente en la región supratentorial, con la mayor incidencia en el lóbulo frontal, lóbulos múltiples (tumores superpuestos), seguido de los lóbulos parietal y

temporal [2, 3] como coincide con nuestra serie (frontal 37.84%, parietal 22.07 y temporal 17.12%) (Tabla 2). Los glioblastomas rara vez se encuentra en el cerebelo y es muy raro en la médula espinal [3]. La ubicación anatómica de un glioma influye en el pronóstico y las opciones de tratamiento [32]. Aunque controvertido, varios estudios previos apoyan la hipótesis de que la localización del tumor está relacionada con firmas biológicas específicas como la presencia de mayor frecuencia de cada marcador biológico en áreas específicas del cerebro [26]. Los tumores frontales, por ejemplo, presentan a menudo IDH1 mutante, codeleción 1p19q (50%) y metilación del MGMT (32%), mientras que los tumores temporo-insulares presentan IDH1 de tipo salvaje y 1p19q sin codeleción [26]. Se afirma que los tumores metilados (MGMT) y con la mutación IDH1 aparecen mayoritariamente en el lóbulo frontal izquierdo, convirtiendo a esta localización en predictiva de un valor más bajo de ki67 [26]. Además, la localización temporal sería predictivo de presentar IDH1 de tipo salvaje; el parietal es predictivo de lesiones metiladas con MGMT; y, el lóbulo insular predictivo de un tipo no metilado [26].

La lateralidad del tumor no presentó diferencias, pero su p-valor se ubicó cerca del nivel de significación establecido, donde para la cohorte con infección se observó predominio del lado derecho (60,47%), mientras para la cohorte sin infección predominio del lado izquierdo 53,98% (Tabla. 2). Aquellos localizados en el lóbulo frontal, generalmente son más susceptibles a una resección quirúrgica completa y pueden tener un mejor pronóstico [16]. Además, existen marcadores con un valor predictivo de localización frontal izquierdo para un valor más bajo de Ki67 y mutación de IDH1 en el hemisferio derecho [26]. El análisis de las variables clínicas en este estudio permitió identificar a la lateralidad del tumor con relación a la mortalidad mostrando una mejor sobrevida los del lado derecho (p valor) (Grafico 2, Tabla

4 y 5). Fyllingen et al. obtuvieron una supervivencia general reducida en pacientes con tumores en el polo temporal izquierdo en contraste con una supervivencia general >24 meses en tumores en el lóbulo temporal derecho dorsomedial [17]. Sin embargo, usualmente los síntomas del hemisferio derecho parecen ser menos notorios desde el punto de vista clínico y podría llevar a un diagnóstico tardío, así la proximidad del tumor a la circunvolución parahipocampal derecha, la corteza cingulada posterior derecha y la circunvolución poscentral derecha se han asociado con una disminución de la calidad de vida [17]. Es necesario realizar estudios que consideren no solo mortalidad, pero además la calidad de vida.

En la morfogénesis embrionaria que ocurre a lo largo de tres ejes ortogonales, el patrón anterior-posterior y dorsal-ventral se ha caracterizado mejor con el advenimiento de la genética molecular; sin embargo, el eje izquierda-derecha comenzó a comprenderse recientemente a nivel molecular [33]. La lateralización del sistema nervioso se extiende a lo largo de la evolución [34] y nos indica que tanto la vía de oncogénesis como de infección podrían verse guiadas o moduladas por estos mismos mecanismos moleculares. Se requiere mas estudios para llegar a conclusiones definitivas.

Los pacientes con glioblastoma inevitablemente experimentarán recurrencia del tumor. El presente estudio muestra que los pacientes con glioblastoma recurrente pueden tener una mejor supervivencia con resecciones repetidas (Tabla 2). Los hallazgos pueden estar limitados por un sesgo intrínseco de selección de pacientes. Se ha descrito que la resección macroscópica total es uno de los predictores más importantes para la supervivencia global pero el tumor residual causa recidiva en casi todos los casos. El glioblastoma recurre con mayor frecuencia después de una mediana de supervivencia de 32 a 36 semanas [20]. En los sobrevivientes a largo plazo, existen preocupaciones con respecto a las secuelas tardías

inducidas por la radiación, la leucoencefalopatía tardía con disfunción neurocognitiva o necrosis por radiación afectando la calidad de vida [20]. Se demostró, además, que la quimioterapia después de la cirugía para el tumor inicial se correlaciona significativamente con el tiempo hasta la progresión del tumor y supervivencia [20], dato con el que no contamos en este estudio (tiempo desde cirugía hasta el inicio de manejo oncológico). La resección repetida puede dar como resultado una mejoría de los déficits neurológicos y menor incidencia de convulsiones o incluso controlarla (reducción de la presión intracraneal) y contribuyendo a un aumento relativo de la supervivencia como vemos en este estudio (Tabla 2).

La extirpación completa (>95%) del tumor es crucial para el éxito del tratamiento. Dado que algunos pacientes tienen un tumor grande, o un tumor pequeño pero profundo con compromiso vascular y bordes poco claros, la resección quirúrgica a menudo es desafiante incluso bajo el microscopio, lo que resulta en complicaciones y alta recurrencia [16]. El primer intento de cuantificación rigurosa de los beneficios de supervivencia de la resección microquirúrgica fue realizado por el grupo neuroquirúrgico del MD Anderson Cancer Center en 2001. La conclusión apoyó un enfoque de resección tumoral de todo o nada. En general la resección total macroscópica mejora la supervivencia global en comparación con la resección subtotal. Un estudio mostró una tasa de supervivencia a 5 años (OR 4,08, IC del 95 % 3,02–5,52; $P < 0,00001$), supervivencia libre de progresión (DM 2,08, IC del 95 % 0,26–3,89; $P = 0,02$), control de las convulsiones (OR 4,25, IC del 95 % 2,99–6,05; $P < 0,00001$) y reducción de la incidencia de transformación maligna (OR 0,28; IC del 95 % 0,13–0,60; $P = 0,001$) en pacientes con glioma cerebral [21]

Las principales contraindicaciones para la cirugía tumoral son el mal estado funcional (Karnofsky menor de 70), la edad avanzada y la localización elocuente [3]. Según coinciden los estudios reportados la puntuación de rendimiento de Karnofsky prequirúrgica en conjunto con otros factores previamente mencionados, influyen en la supervivencia [9, 22, 23]. Sin embargo, como se evidencia en la Tabla 2, en nuestra serie no se observaron diferencias significativas en aquellas variables evaluadas y puede deberse a subregistro y la falta de evaluación objetiva de la condición previa del paciente. Estudios han indicado que aquellos pacientes que se sometieron a una resección subtotal y tenían una puntuación KPS de 70 o menos se asociaron negativamente con supervivencia [1]. Posteriormente esta escala nos sirve para evaluar parte de la calidad de vida y ha tomar decisiones sobre la necesidad de reintervención o manejo oncológico mas agresivo o de segunda línea.

El tratamiento multidisciplinario del glioma de alto grado incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, incluso recibiendo el mismo tratamiento, el resultado clínico de los pacientes es variable [9]. La media de supervivencia reportada en la mayoría de las series se mantiene en el rango de 15 meses (supervivencia a 2 años de 15 a 26 %), aunque para los tumores anaplásicos pueden llegar a ser de 2 a 3 años, siendo la variante oligodendroglioma anaplásico la de mejor supervivencia, según los subgrupos moleculares [1, 9, 23]. Por su carácter retrospectivo, en el presente estudio no se logró acceder a los estudios moleculares en todos los casos, lo que dificultó el análisis por subgrupos (Tabla 2).

Existe evidencia que ha indicado la posibilidad de que la infección posoperatoria en glioblastoma cerebral pueda tener un efecto protector con regresión espontánea tumoral o aumento de la supervivencia a largo plazo [1, 6, 8]. Reportes previos han puesto la sobrevida para quienes desarrollaron infección de hasta 30 meses comparado con los pacientes sin

infección postoperatoria que alcanzan una mediana de supervivencia de 15 meses [23, 35]. En este estudio la mediana de supervivencia para quienes no desarrollaron infección fue de 10 meses y del grupo con infección fue de 14 meses con diferencias significativas (p-valor 0,040) mostrando una mortalidad del 88,37% en pacientes con infección vs 96,65% en pacientes sin infección (Tabla 2). Sin embargo, se reconoce los posibles sesgos en la recolección de datos de forma retrospectiva; así como los pocos casos disponibles que llevo a incluir tumores gliales grados III y IV sin acceso al análisis molecular, lo que pudiera influir en los resultados y que hace necesario futuros estudios en subgrupos. Además, por la limitada información disponible sobre calidad de vida de aquellos que sobreviven más no se conoce su efecto y repercusión sobre el tema.

Las ISQ asociadas a craneotomías han sido asociadas al aumento de la morbimortalidad (2 veces más) requiriendo tratamientos complejos que incluyen la eliminación del colgajo óseo, terapia antibiótica de amplio espectro, reintervenciones múltiples, reingresos (5 veces más) y hospitalización prolongada aumentando los costos hospitalarios [8, 22, 24], lo que supone un grave problema de salud pública. Sin embargo, se ha estudiado efectos antitumorales de las infecciones bacterianas contra los tumores malignos a través de la inmunobiología [10, 25, 27]. La cascada de inflamación inducida por bacterias y la presencia de factores como interferón-alfa, factor de necrosis tumoral-alfa, interleucina-2, se han considerado como la causa de este efecto protector [9]. Los nuevos ensayos respaldan a futuro el desarrollo de bacterias modificadas genéticamente como parte de un régimen multimodal contra los tumores gliales de alto grado [9]. Adicionalmente, se pone en consideración como se ha reportado en estudios previos, que los pacientes que sobreviven más tiempo son aquellos que se someten a más intervenciones terapéuticas [35]. Como el

riesgo de infección posoperatoria aumenta con el riesgo de cada procedimiento haciendo que los pacientes que sobreviven mayor tiempo tengan más probabilidades de desarrollar infecciones posoperatorias. Por lo tanto, la infección podría ser una consecuencia, más que una causa, de la supervivencia prolongada en estos pacientes.

CONCLUSIONES

El glioma cerebral de alto grado aparece en varones (69,37%) mestizos (84,23%) entre 31 y 70 años (75.22%). El 19.3% de la población estudiada presentó infección de sitio quirúrgico con preponderancia en hombres mestizos (74.42% y 83.73%) y la HTA presentó diferencias significativas en las 2 cohortes (p-valor 0,043).

La mortalidad por cohorte fue 88,37% en pacientes con infección vs 96,65% en pacientes sin infección (p-valor 0,040). La lateralidad del tumor para la cohorte con infección fue del lado derecho (60,47%). Las medianas de supervivencia fueron de 10 meses para pacientes sin infección y 14 meses para pacientes con infección. La curva del grupo con infección presentó un mejor comportamiento de sobrevida que el grupo sin infección (Regresión de Cox con p-valor 0,044); los pacientes con infección presentaron 31% (1-0,69) menos probabilidad de fallecer con relación a los pacientes sin infección. La lateralidad del tumor también se relacionó con la mortalidad (p-valor 0,019). La regresión de Cox muestra que el lado izquierdo (p-valor 0,021) presentó 1,46 veces más probabilidad de fallecer. La regresión de Cox multivariante para la mortalidad según las cohortes con infección y lateralidad combinada (p-valor 0,020) presentaron 35% (1-0,65) menos probabilidad de fallecer con respecto a los pacientes sin infección.

La asociación entre infección y supervivencia prolongada no es definitiva; reconocemos las dificultades para un estudio retrospectivo. En cambio, nuestros resultados pueden estimular más estudios multicéntricos o estudios experimentales que utilicen bacterias modificadas genéticamente para el tratamiento del glioblastoma.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con tumores gliales por cohorte según características demográficas.

Características demográficas	Total	Cohorte		p-valor
		Con infección	Sin infección	
Edad (n (%))				
18-30	23 (10,36)	4 (9,3)	19 (10,61)	0,112
31-50	75 (33,78)	21 (48,84)	54 (30,17)	
51-70	92 (41,44)	12 (27,91)	80 (44,69)	
71-90	32 (14,41)	6 (13,95)	26 (14,53)	
Sexo (n (%))				
Hombre	154 (69,37)	32 (74,42)	122 (68,16)	0,424
Mujer	68 (30,63)	11 (25,58)	57 (31,84)	
Etnia (n (%))				
Mestizo	187 (84,23)	36 (83,72)	151 (84,36)	0,657
Blanco	10 (4,5)	2 (4,65)	8 (4,47)	
Negro	16 (7,21)	2 (4,65)	14 (7,82)	
Indígena	9 (4,05)	3 (6,98)	6 (3,35)	

Nota: Basada en la prueba Chi-cuadrado

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

Tabla 2. Distribución de los pacientes con tumores gliales por cohorte según características clínicas.

Características clínicas	Total	Cohorte		p-valor
		Con infección	Sin infección	
Comorbilidades (n (%))				
HTA	58 (26,13)	6 (13,95)	52 (29,05)	0,043*
DM	22 (9,91)	6 (13,95)	16 (8,94)	0,323
Obesidad	7 (3,15)	3 (6,98)	4 (2,23)	0,134
Dislipidemia	10 (4,5)	3 (6,98)	7 (3,91)	0,412
ERC	5 (2,25)	2 (4,65)	3 (1,68)	0,249
CA otra estirpe	7 (3,15)	1 (2,33)	6 (3,35)	1,000
Tipo de infección				
Superficial: Piel Y Tcs		11 (25,58)		
Profundo: Absceso/ Empiema		32 (74,42)		
Germen (n (%))				
Staphylococcus Epidermidis		16 (37,21)		
Kelbsiella Pneumoniae		10 (23,26)		
Enterobacter Cloacae		5 (11,63)		
Pseudomona Spp		2 (4,65)		
Polimicrobianos		5 (11,63)		
E. Coli		3 (6,98)		
Otros		2 (4,65)		

Tratamiento oncológico (n (%))				
Completo	190 (85,59)	35 (81,4)	155 (86,59)	0,384
Incompleto	32 (14,41)	8 (18,6)	24 (13,41)	
Estirpe (n (%))				
Astrocitoma WHO III	61 (27,48)	15 (34,88)	46 (25,7)	0,629
Glioblastoma WHO IV	124 (55,86)	22 (51,16)	102 (56,98)	
Oligodendroglioma WHO III	12 (5,41)	1 (2,33)	11 (6,15)	
Oligoastrocitoma WHO III	12 (5,41)	3 (6,98)	9 (5,03)	
Secundarios	13 (5,86)	2 (4,65)	11 (6,15)	
KI67 (n (%))				
≤10%	18 (8,11)	5 (11,63)	13 (7,26)	0,212
11-30%	96 (43,24)	17 (39,53)	79 (44,13)	
31-50%	57 (25,68)	7 (16,28)	50 (27,93)	
51-70%	28 (12,61)	9 (20,93)	19 (10,61)	
>70%	23 (10,36)	5 (11,63)	18 (10,06)	
Sitio (n (%))				
Frontal	84 (37,84)	16 (37,21)	68 (37,99)	0,817
Temporal	38 (17,12)	10 (23,26)	28 (15,64)	
Parietal	49 (22,07)	11 (25,58)	38 (21,23)	
Occipital	6 (2,7)	1 (2,33)	5 (2,79)	
Cerebelo	3 (1,35)	0 (0)	3 (1,68)	
Fronto-Parietal	12 (5,41)	2 (4,65)	10 (5,59)	
Temporo-Occipital	5 (2,25)	0 (0)	5 (2,79)	
Parieto-Occipital	7 (3,15)	0 (0)	7 (3,91)	
Temporo-Parietal	11 (4,95)	2 (4,65)	9 (5,03)	
Fronto-Parietal	3 (1,35)	0 (0)	3 (1,68)	
Fronto-Temporal	4 (1,8)	1 (2,33)	3 (1,68)	
Lado (n (%))				
Derecho	107 (48,86)	26 (60,47)	81 (46,02)	0,089
Izquierdo	112 (51,14)	17 (39,53)	95 (53,98)	
Número de cirugías resectivas (n (%))				
1	148 (66,67)	29 (67,44)	119 (66,48)	0,904
2-3	74 (33,33)	14 (32,56)	60 (33,52)	
Grado de resección (n (%))				
<80%	33 (14,86)	8 (18,6)	25 (13,97)	0,286
80 -89%	85 (38,29)	12 (27,91)	73 (40,78)	
90-100%	104 (46,85)	23 (53,49)	81 (45,25)	
KNKY PRE-QX				
90	107 (48,2)	15 (34,88)	92 (51,4)	0,098
100	113 (50,9)	27 (62,79)	86 (48,04)	
<90	2 (0,9)	1 (2,33)	1 (0,56)	
KNKY POST-QX				
90	112 (50,45)	25 (58,14)	87 (48,6)	0,677
100	51 (22,97)	7 (16,28)	44 (24,58)	
<90	24 (10,81)	5 (11,63)	19 (10,61)	

<=70	28 (12,61)	4 (9,3)	24 (13,41)	
<=50	6 (2,7)	2 (4,65)	4 (2,23)	
Fallece	1 (0,45)	0 (0)	1 (0,56)	
Mortalidad (n (%))	211 (95,05)	38 (88,37)	173 (96,65)	0,040*

Nota: Basada en la prueba Chi-cuadrado, *diferencias significativas

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

Tabla 3. Regresión de Cox para la supervivencia en pacientes con tumores gliales por grupo con infección o sin infección.

Variables	B	Wald	p-valor	HR	IC-HR 95%	
					Inferior	Superior
Grupo						
Con infección	-0,37	4,06	0,044*	0,69**	0,49	0,99
Sin infección(referencia)						

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, **HR=Hazard Ratio significativo; basada en Regresión de Cox

Fuente: Hospitales participantes; elaboración de los autores

Tabla 4. Regresión de Cox para la supervivencia en pacientes con tumores gliales por lateralidad.

Variables	B	Wald	p-valor	HR	IC-HR 95%	
					Inferior	Superior
Lado						
Derecho	0,33	5,36	0,021*	1,39**	1,05	1,83
Izquierdo (referencia)						

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, **HR=Hazard Ratio significativo; basada en Regresión de Cox

Fuente: Hospitales participantes; elaboración de los autores

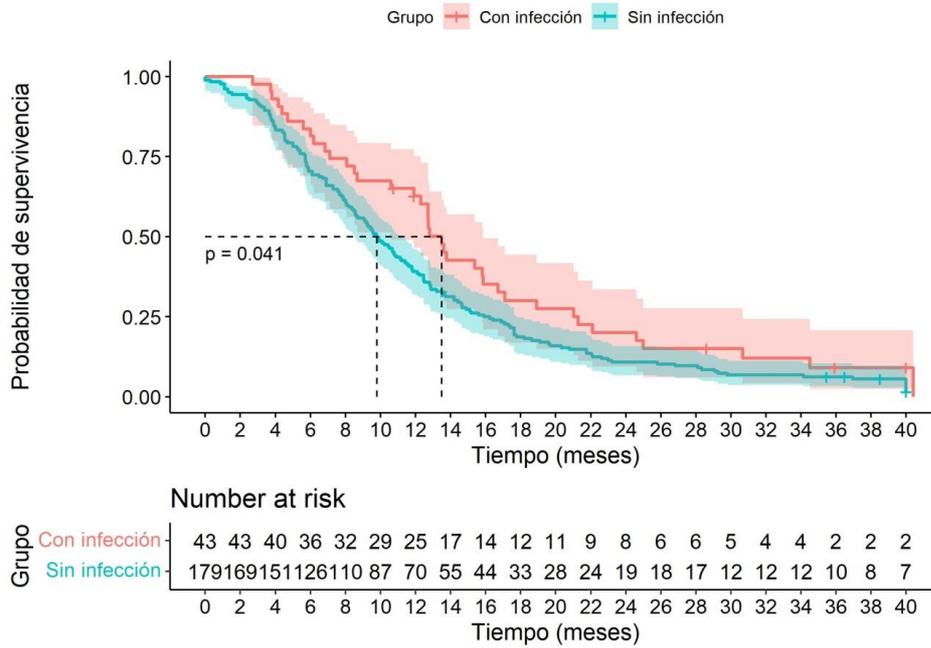
Tabla 5. Regresión de Cox multivariante para la supervivencia en pacientes con tumores gliales basada en la cohorte y la lateralidad.

Variables	B	Wald	p-valor	HR	IC-HR 95%	
					Inferior	Superior
Grupo						
Con infección	-0,43	5,43	0,020*	0,65**	0,45	0,93
Sin infección(referencia)						
Lado						
Derecho	0,38	7,15	0,007*	1,46**	1,11	1,94
Izquierdo (referencia)						

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, **HR=Hazard Ratio significativo; basada en Regresión de Cox

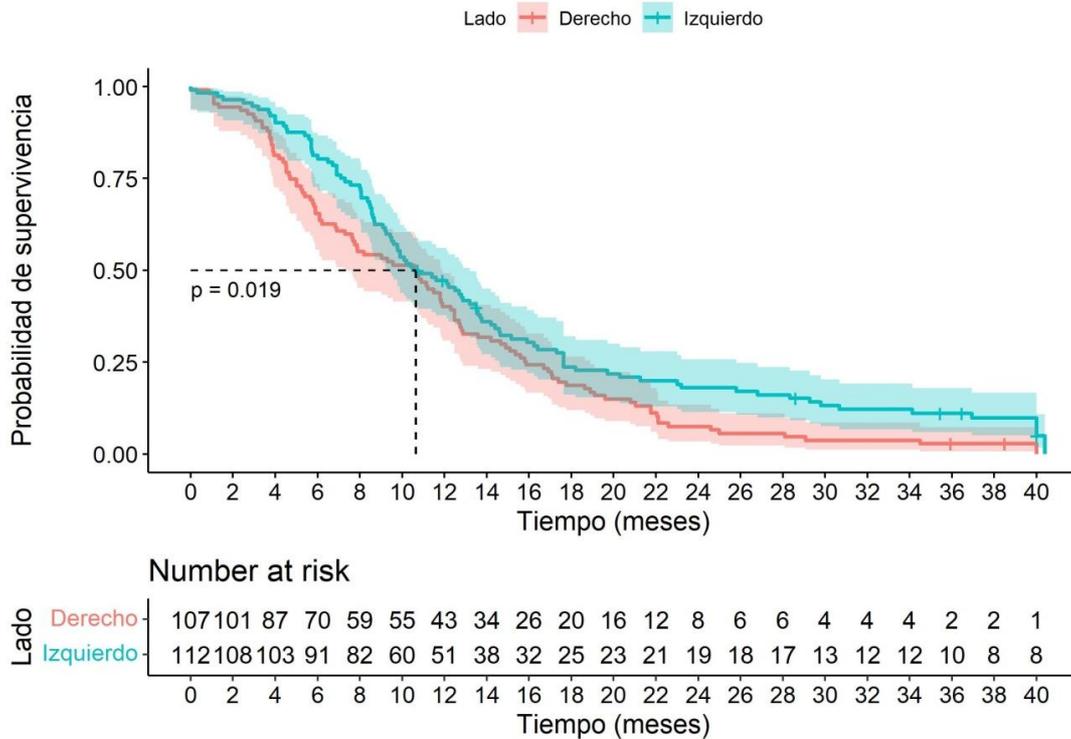
Fuente: Hospitales participantes; elaboración de los autores

Gráfico 1. Curva de supervivencia en pacientes con tumores gliales por grupo con infección o sin infección.



Nota: Basado en Kaplan Meier y prueba de Log Rank
Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

Gráfico 2. Curva de supervivencia en pacientes con tumores gliales por lateralidad del tumor.



Nota: Basado en Kaplan Meier y prueba de Log Rank
Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

REFERENCIAS

1. Chen R, Cohen AL, Colman H. Targeted Therapeutics in Patients With High-Grade Gliomas: Past, Present, and Future. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(8). doi:10.1007/s11864-016-0418-0
2. Lin Z, Yang R, Li K, et al. Establishment of age group classification for risk stratification in glioma patients. *BMC Neurol.* 2020;20(1):1-11. doi:10.1186/s12883-020-01888-w
3. Ladomersky E, Scholtens DM, Kocherginsky M, et al. The Coincidence Between Increasing Age, Immunosuppression, and the Incidence of Patients With Glioblastoma. *Front Pharmacol.* 2019;10:200. Published 2019 Mar 27. doi:10.3389/fphar.2019.00200
4. Löhr M, Molcanyi M, Poggenborg J, et al. Intracerebral administration of heat-inactivated staphylococcus epidermidis enhances oncolysis and prolongs survival in a 9L orthotopic gliosarcoma model. *Cell Physiol Biochem.* 2013;31(4-5):614-624. doi:10.1159/000350081
5. Carrano A, Juarez JJ, Incontri D, Ibarra A, Guerrero Cazares H. Sex-Specific Differences in Glioblastoma. *Cells.* 2021;10(7):1783. Published 2021 Jul 14. doi:10.3390/cells10071783
6. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: *Glioblastoma*; 2017:143-153. doi:10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8
7. Barreiro, L.B., Quintana-Murci, L. Evolutionary and population (epi)genetics of immunity to infection. *Hum Genet* 2020; 139, 723–732. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02167-x>
8. Vázquez H. Hipertensión arterial y tratamiento del cáncer. *Rev Uruguay Cardiol.* 2018;33(1):43-
https://www.redalyc.org/jatsRepo/4797/479760085008/html/index.html#redalyc_479760085008_ref5
9. Jiménez-Martínez E, Cuervo G, Hornero A, Ciercoles P, Gabarrós A, Cabellos C, et al. Risk factors for surgical site infection after craniotomy: A prospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8(1):4–11.
10. Alexiou GA, Kallinteri A, Michos E, et al. The influence of postoperative infection in survival of patients with high-grade gliomas. *Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2015;2(1):18-20. doi:10.4103/2347-8659.149418
11. Salle H, Dluce E, Couve-Deacon E, Beaujeux AC, Pallud J, Roux A, et al. Surgical Site Infections after glioblastoma surgery: results of a multicentric retrospective study. 2021;49:267-275
12. Uday R, Nayil K, Rumana M, Altaf R. Brain Abscess after Glioblastoma Resection: An Unusual Case Report. *Surgical Infections Case Reports.* 2017;2:69-71. doi:10.1089/crsi.2016.0015
13. Wong E, Nahar N, Hau E, et al. Cut-point for Ki-67 proliferation index as a prognostic marker for glioblastoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019;15(1):5-9. doi:10.1111/ajco.12826

14. Gómez P, Rivera J. Un problema social: tiempos de espera en la consulta externa del Hospital Carlos Andrade Marín. *Estudios de la Gestión: revista internacional de administración*, No. 5. *Estud la Gestión Rev Int Adm.* 2019;5(5):121-146. doi:10.32719/25506641.2019.5.5
15. Jiménez-Barbosa WG, Granda-Kuffo ML, Ávila-Guzmán DM, Cruz-Díaz LJ, Flórez-Parra JC, Mejía LS, Vargas-Suárez DC. Transformaciones del Sistema de Salud Ecuatoriano. *Rev Univ. Salud.* 2017;19(1):126-139. DOI: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.171901.76>
16. Cañizares R, Mena G, Barquet G. Analysis of Ecuadorian Health System. *Rev Med.* Published online 2016:193-204. <https://editorial.ucsg.edu.ec/ojs-medicina/index.php/ucsg-medicina/article/view/1080/pdf>
17. Wang J, Hu G, Quan X. Analysis of the factors affecting the prognosis of glioma patients. *Open Medicine.* 2019;14(1): 331-335. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0031>
18. Fyllingen EH, Bø LE, Reinertsen I, et al. Survival of glioblastoma in relation to tumor location: a statistical tumor atlas of a population-based cohort. *Acta Neurochir (Wien).* 2021;163(7):1895-1905. doi:10.1007/s00701-021-04802-6
19. Baumann C, Tichy J, Schaefer JH, et al. Delay in diagnosing patients with right-sided glioblastoma induced by hemispheric-specific clinical presentation. *J Neurooncol.* 2020;146(1):63-69. doi:10.1007/s11060-019-03335-4
20. Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg.* 2013;118(4):812-820. doi:10.3171/2012.9.JNS1277
21. Hong B, Wiese B, Bremer M, et al. Multiple microsurgical resections for repeated recurrence of glioblastoma multiforme. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(3):261-268. doi:10.1097/COC.0b013e3182467bb1
22. Tang S, Liao J, Long Y. Comparative assessment of the efficacy of gross total versus subtotal total resection in patients with glioma: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2019;63:90-97. doi:10.1016/j.ijssu.2019.02.004
23. De Bonis P, Albanese A, Lofrese G, et al. Postoperative infection may influence survival in patients with glioblastoma: Simply a myth? *Neurosurgery.* 2011;69(4):864-868. doi:10.1227/NEU.0b013e318222adfa
24. Kazim SF, Martinez E, Hough TJ, Spangler BQ, Bowers CA, Chohan MO. The Survival Benefit of Postoperative Bacterial Infections in Patients With Glioblastoma Multiforme: Myth or Reality? *Front Neurol.* 2021;12(February):1-7. doi:10.3389/fneur.2021.615593
25. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(11):725-730. doi:10.1086/501572
26. Baker M. Can bacteria fight brain cancer? *Nature.* 2012;(7):27-8.
27. Bowles AP, Perkins E. Long-term remission of malignant brain tumors after intracranial infection: A report of four cases. *Neurosurgery.* 1999;44(3):636-643. doi:10.1097/00006123-199903000-00110

28. Altieri R, Zenga F, Ducati A, et al. Tumor location and patient age predict biological signatures of high-grade gliomas. *Neurosurg Rev.* 2018;41(2):599-604. doi:10.1007/s10143-017-0899-8
29. Shah AH, Jusué-Torres I, Ivan ME, Komotar RJ, Kasahara N. Pathogens and glioma: A history of unexpected discoveries ushering in novel therapy. *J Neurosurg.* 2018;128(4):1139-1146. doi:10.3171/2016.12.JNS162123.
30. Wong-achi X, Canizares MJ. Infección del sitio quirúrgico en neurocirugía *Rev Argent Neuroc.* 2018;32:114-120.
31. Jörger AK, Wimmer N, Lange N, et al. The implementation of an infection prevention bundle reduces surgical site infections following cranial surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(12):2307-2312. doi:10.1007/s00701-018-3704-8
32. Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol.* 2007;9(3):319-325. doi:10.1215/15228517-2007-016
33. Levin M. Left-right asymmetry in embryonic development: a comprehensive review [published correction appears in *Mech Dev.* 2005 Apr;122(4):621]. *Mech Dev.* 2005;122(1):3-25. doi:10.1016/j.mod.2004.08.006
34. Paldor I, Pearce FC, Drummond KJ, Kaye AH. Frontal glioblastoma multiforme may be biologically distinct from non-frontal and multilobar tumors. *J Clin Neurosci.* 2016;34:128-132. doi:10.1016/j.jocn.2016.05.017
35. Bohman LE, Gallardo J, Hankinson TC, et al. The survival impact of postoperative infection in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 2009;64(5):828-834. doi:10.1227/01.NEU.0000343525.89321.C5

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: CARTA AUTORIZACION CEISH-USFQ.....	43
ANEXO B: AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE DATOS.....	44
ANEXO C: CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA TITULACIÓN.....	46

ANEXO A: CARTA AUTORIZACION CEISH-USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Oficio N°. CE020-2022-CEISH-USFQ

Quito, 01 de julio de 2022

Señora
 Andrea Ortiz
 Investigador Principal
 Universidad San Francisco de Quito USFQ
 Presente

Asunto: Certificado de exención

Referencia: 2022-052TPG

De nuestra consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito "CEISH-USFQ", notifica a usted que analizó la investigación "*Estudio observacional y multicéntrico de 2 cohortes sobre la influencia de la infección de sitio quirúrgico en la sobrevivida de adultos con tumores cerebrales gliales de alto grado en la ciudad de Quito en el periodo 2017-2021*" con código 2022-052TPG, determinando que es "*exenta*", de acuerdo con las regulaciones internacionales que rigen las investigaciones en seres humanos.

El CEISH-USFQ otorga este certificado, toda vez que la investigación cumple con uno o más criterios elegibles para una exención:

- Investigación con recopilación y/o análisis de datos anonimizados obtenidos de registros existentes.
- Investigación con recopilación y/o análisis de datos disponibles públicamente.
- Investigación con recolección de datos de manera anonimizada.
- Investigación que evalúe anónimamente programas públicos o prácticas educativas.
- Investigación que evalúe anónimamente el sabor y/o calidad de alimentos, o estudios de aceptación del consumidor

Datos de la investigación:

Título del estudio	Estudio observacional y multicéntrico de 2 cohortes sobre la influencia de la infección de sitio quirúrgico en la sobrevivida de adultos con tumores cerebrales gliales de alto grado en la ciudad de Quito en el periodo 2017-2021		
Código CEISH-USFQ	2022-052TPG		
Área de Investigación	Ciencias de la Salud		
Duración de la Investigación	Tres (3) meses		
Investigadores e instituciones participantes	Rol	Nombre	Institución
	Investigador principal	Andrea Ortiz	Universidad San Francisco de Quito
	Investigador junior	Carlos Flores	
		Jaime Jara	
Director de Tesis	Juan Alemán		
		Fabrizio González	



Documentación de la investigación:

	Documentación	Versión	Fecha	# Pág.
1	Protocolo de Investigación	E2.0	24 jun 2022	08

Este certificado tiene una vigencia de tres (3) meses, a partir del **06 de julio** hasta el **06 de octubre de 2022**.

La investigación deberá ejecutarse de conformidad a lo descrito en el protocolo de investigación presentado al CEISH-USFQ. Cualquier modificación a la documentación antes descrita, deberá ser presentada a este Comité para su revisión.

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada.

Iván Sisa, MD, MPH, MS
 Presidente CEISH-USFQ
comitebioetica@usfq.edu.ec

cc. Archivos digitales y físicos - ISiammt



Adjunto

Informe de evaluación IE02-E105-2022-CEISH-USFQ

ANEXO B: AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE DATOS



Quito D.M., 06 de junio de 2022

DOCTORA

Andrea Carolina Ortiz Ordoñez
 Médico Residente Posgradista de Neurocirugía
 Universidad San Francisco de Quito

Luego de expresarle un cordial saludo, me permito informarle que su solicitud para el **acceso a los registros de atención, censos y bitácoras del servicio de Neurocirugía ha sido ACEPTADA**, por lo que autorizo a utilizar la información clínica consignada en los archivos de elaboración interna del servicio bajo mi custodia y supervisión para extraer la información de los pacientes atendidos con diagnóstico de tumor glial de alto grado en los años 2017, 2018, 2019, 2020 y 2021, y utilizarlos para su trabajo de tesis titulado: "Estudio observacional y multicéntrico de 2 cohortes sobre la influencia de la infección de sitio quirúrgico en la sobrevida de adultos con tumores cerebrales gliales de alto grado en la ciudad de Quito en el periodo 2017-2021". Cabe mencionar que bajo ningún motivo se autoriza a recolectar información sobre la identificación de los pacientes o sus registros de historia clínica, respetando los principios de privacidad y discreción para fines investigativos.

Atentamente,

Dr. Christian Valencia P
 JEFE DE LA UNIDAD
 DE NEUROCIRUGÍA
 HCA 19
 10111-23-171293850a

Christian Eduardo Valencia Padilla
 JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN.



República
del Ecuador

Ministerio de Salud Pública
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Quito D.M. 06 de junio de 2022

Doctora
Andrea Carolina Ortiz Ordoñez
Médico Residente Posgradista de Neurocirugía
Universidad San Francisco de Quito USFQ
Presente.-

De mi consideración:

Luego de expresarle un cordial saludo, me permito informarle que su solicitud para el acceso a los **registros de atención y bitácora diaria** consignada en los archivos de elaboración interna del Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo bajo mi custodia y supervisión **HA SIDO ACEPTADA**; por lo que autorizo a usar dicha información que será entregada de forma anonimizada como indica la "Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Acuerdo Ministerial 0015-2021" para la elaboración del proyecto de titulación de la Especialidad de Neurocirugía de la Universidad San Francisco de Quito: **"Estudio observacional y multicéntrico de 2 cohortes sobre la influencia de la infección de sitio quirúrgico en la sobrevida de adultos con tumores cerebrales gliales de alto grado en la ciudad de Quito en el periodo 2017-2021"** Cabe mencionar que bajo ningún motivo se recolectara información que permita la identificación de los pacientes atendidos respetando los principios de privacidad y discreción para fines investigativos.

Con sentimientos de consideración y estima.

Atentamente,


DRA. LAURA BOTTANI
LÍDER DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "EUGENIO ESPEJO"

cc.- Archivo.

ANEXO C: CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA TITULACIÓN