ISSN 1669-9106

ARTÍCULO ORIGINAL

MEDICINA (Buenos Aires) 2022; 82: 370-375

ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO INTEGRADO DE LOS GLIOMAS 2021. NUESTRA EXPERIENCIA

MARTÍN A. MERENZON[1, 2], JOSÉ IGNACIO GÓMEZ ESCALANTE[3], DIEGO PROST[4, 5], EDUARDO SEOANE[1], ALEJANDRO MAZZÓN[2], ÉRICA ROJAS BILBAO[3]

[1]Servicio de Neurocirugía, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, [2]Neurocirugía, Unidad de Neuro-Oncología, Instituto de Oncología Ángel H Roffo, [3]Área Diagnóstica, Instituto de Oncología Ángel H Roffo, [4]Service de Neurologie 2- Mazarin, Sorbonne Université, Inserm, CNRS, UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, ICM, AP-HP, Hôpitaux Universitaires La Pitié-Salpêtrière-Charles-Foix, Paris, France, [5]Neuro-Oncología Clínica, Unidad de Neuro-Oncología, Instituto de Oncología Ángel H Roffo

Resumen La aplicación de las diferentes técnicas moleculares para el diagnóstico de los gliomas según la clasificación de la OMS, sigue sin estar al alcance de todos en nuestro país. Nuestro objetivo fue describir el protocolo diagnóstico desarrollado en función de los recursos disponibles, conforme con la clasificación vigente (2021). También, describir el perfil epidemiológico de los gliomas diagnosticados entre 2018-2021 en el Instituto Roffo y contrastarlo con la literatura. Se evaluó la mutación en IDH1-R132H, ATRX, el estado del 1p19q, CDKN2A, EGFR y del p53. Se incluyeron 94 pacientes, 53.2% fueron masculinos, con una edad promedio de 50.9 años. El diagnóstico más frecuente fue el de GB IDH1-no mutado (63.8%). Considerando únicamente a los gliomas grado 2 y 3, el astrocitoma difuso IDH1-Mutado/ATRX-Mutado/p53-sobreexpresado, grado 2 (11.7%) fue el más frecuente. En cuanto a su localización, el 67% de los tumores se ubicaron en el telencéfalo neocortical: 24.5% del total en el lóbulo frontal. En el 95.7% de los casos se arribó a un diagnóstico integrado concluyente siguiendo el algoritmo propuesto. Las características epidemiológicas coinciden con lo publicado en la literatura. La biología molecular nos permitió diferenciar nítidamente enfermedades que suponíamos emparentadas desde un punto de vista histológico, pero que observando su historia natural, su genética y su respuesta a tratamientos instaurados eran tumores distintos, aunque todos fueran llamados "gliomas". Los estándares internacionales no conciben su diagnóstico sin la biología molecular. No es aceptable que se siga diagnosticando únicamente con estándares histológicos. El algoritmo propuesto podría ser una alternativa viable y confiable.

Palabras clave: glioma, diagnóstico molecular, IDH, epidemiología

Abstract ***Algorithm for the integrated diagnosis of gliomas 2021. Our experience.*** The utilization of the different molecular techniques for the diagnosis of gliomas according to the WHO classification is still not available to everyone in our country. Our objective was to describe the diagnostic algorithm developed based on available resources, in accordance with the current classification (2021). Also, to describe the epidemiological profile of gliomas diagnosed between 2018-2021 at the Roffo Institute and compare it with the international literature. IDH1-R132H and ATRX mutation, as well as 1p19q status, CDKN2A, EGFR, and p53 were evaluated. 94 patients were included, 53.2% were male, with a mean age of 50.9 years. The most frequent diagnosis was GB IDH1-wild type (63.8%). Considering only grade 2 and 3 gliomas, diffuse astrocytoma IDH1-Mutated / ATRX-Mutated / p53-overexpressed, grade 2 (11.7%) was the most frequent diagnosis. Regarding their location, 67% of the tumors were located in the neocortical telencephalon: 24.5% of the total in the frontal lobe. In 95.7% of cases, a conclusive integrated diagnosis was reached following the proposed algorithm. The epidemiological characteristics coincide with what has been published in the literature. Molecular biology allowed us to clearly differentiate pathologies that we assumed were related from a histological point of view, but which, observing their natural history, their genetics and their response to established treatments were different tumors, although they were all called "gliomas". International standards do not conceive CNS tumor diagnosis without molecular biology. It is not acceptable to continue to diagnose only with histological standards. The proposed algorithm could be a viable and reliable alternative.

Key words: glioma, IDH, molecular diagnosis, epidemiology

Recibido: 28-XII-2021 Aceptado: 24-I-2022

Dirección postal: Martín A. Merenzon, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Gral. Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina
e-mail: martinmeren@gmail.com

PUNTOS CLAVE
Conocimiento actual

- La biología molecular quedó definitivamente incorporada al diagnóstico integral de los tumores primarios del sistema nervioso central en la actualización de la clasificación de la OMS 2016. La aplicación en la práctica diaria de las diferentes técnicas moleculares sigue sin estar al alcance de todos los pacientes en nuestro medio.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Nuestro estudio muestra que el algoritmo propuesto adaptado a los recursos de una institución con financiación mayoritariamente pública, permitió arribar a un diagnóstico concluyente en el 95.7% de los casos.

Con base teórica en el Consenso de Haarlem (Países Bajos, 2014)[1], la biología molecular quedó definitivamente incorporada al diagnóstico integral de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) en la actualización de la 4ª edición de la clasificación de la OMS del año 2016.

El mayor impacto en términos conceptuales se vio reflejado en el grupo de los gliomas difusos y los tumores embrionarios.

Los gliomas en su conjunto constituyen el segundo tipo tumoral más frecuente dentro de los tumores primarios del SNC, precedidos por los meningiomas. El glioblastoma (GB) en particular, es el tumor primario maligno más frecuente, hecho que pone en evidencia su importancia desde el punto de vista de la salud pública[2].

La era de la biología molecular ha llegado para romper con conceptos histogenéticos centenarios y de esta manera conocer con mayor profundidad la naturaleza de los distintos tumores. Si bien en términos conceptuales existe un consenso homogéneo entre las distintas instituciones, la aplicación en la práctica diaria de las diferentes técnicas moleculares, ya sean directas (PCR, secuenciación génica, etc.) o por métodos de subrogación (inmunohistoquímica; FISH) sigue sin estar al alcance de todos los pacientes[3]. Actualmente en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, solo 3 hospitales públicos (dos pediátricos y uno de adultos) cuentan con las herramientas necesarias para hacer un diagnóstico integral acorde con los estándares internacionales establecidos en la clasificación vigente (OMS 2021)[4]. Esto es en parte debido a los altos costos asociados a los insumos requeridos. En el departamento de Anatomía Patológica y Biología Molecular del Instituto de Oncología Ángel H Roffo de la Universidad de Buenos Aires, se ha desarrollado una parte sustancial de las pruebas biomoleculares necesarias para caracterizar a los tumores gliales.

El objetivo de nuestro trabajo fue describir el protocolo diagnóstico desarrollado en función de los recursos disponibles en la mencionada institución, conforme con los parámetros conceptuales expresados en la clasificación vigente (OMS, 2021). Fue también nuestro propósito, describir el perfil epidemiológico de los tumores gliales diagnosticados de forma integral entre los años 2018-2021 en el Instituto Ángel Roffo, y contrastarlo con la literatura publicada al momento.

Materiales y métodos

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de investigación antes de que se iniciara el estudio y se ha realizado de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2000.

Se identificaron y analizaron a los pacientes con diagnóstico de glioma cerebral difuso analizados en el Instituto de Oncología Ángel H Roffo, entre enero 2018 y agosto 2021. Se revisaron las historias clínicas y los estudios complementarios de los pacientes. El Instituto recibió muestras de distintas instituciones, mayoritariamente públicas o dependientes de obra social, ubicadas en el Área Metropolitana de Buenos Aires. Se recibieron muestras tanto para primer diagnóstico, como para revisión, con fecha de obtención entre 2014 y 2021. Se llevó a cabo un análisis observacional epidemiológico retrospectivo.

Se incluyeron pacientes adultos (igual o mayor a 18 años al momento del diagnóstico), cuya toma de muestra fue por una biopsia o por exéresis, con resonancia magnética nuclear (RMN, 1.5 o 3T) prequirúrgica y con material biológico suficiente para realizar las pruebas moleculares sugeridas por la OMS. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de ependimomas, tumores del plexo coroideo y aquellos en los que no se pudo obtener un panel biomolecular completo (ver abajo).

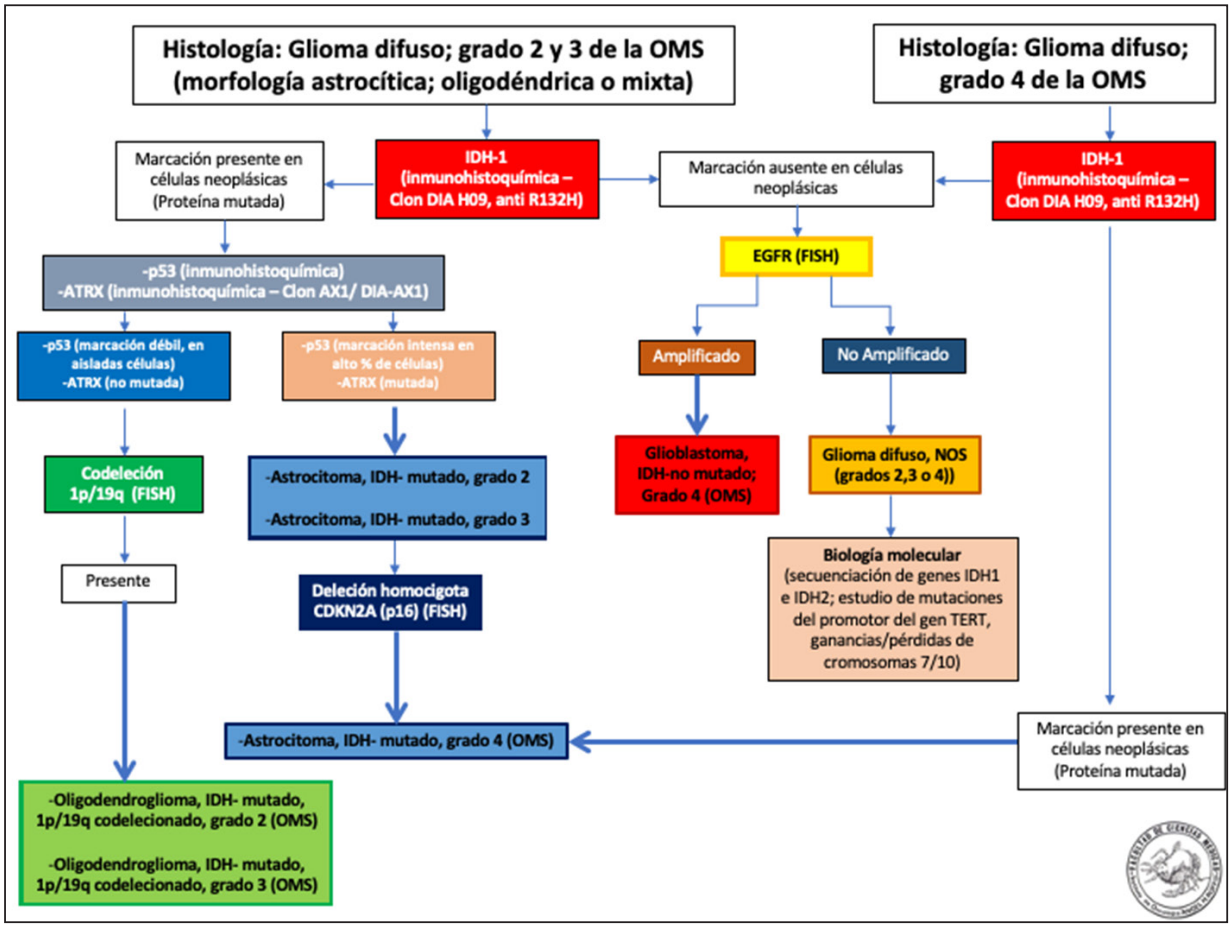
Los casos diagnosticados entre el 2014 y el 2020 siguiendo la clasificación de la OMS 2007 y 2016, fueron revisados por un único neuropatólogo. Se realizó el panel molecular y el diagnóstico fue reclasificado acorde a la clasificación de la OMS 2021.

Todos los testeos genéticos se realizaron en el Área Diagnóstica del Instituto Roffo. El análisis de la mutación deshidrogenasa de isocitrato 1 (IDH1) se hizo por inmunohistoquímica (IH) utilizando anticuerpos monoclonales contra IDH1 con mutación de arginina a histidina en el codón 132 (IDH1-R132H, H09, Dianova, Hamburgo, Alemania). También por IH, se testeó la mutación de la proteína *alpha-thalassaemia/mental retardation X-linked* (ATRX) (clon AX1, Dianova, Hamburgo, Alemania), la marcación de p53 (clon D07, Leica, Buffalo Grove, EE.UU.) y la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) (clon EP672Y, Roche-Ventana, Oro Valley, EE.UU.). Finalmente, se analizó por hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sondas ADN específicas la deleción homocigota del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), la codeleción 1p/19q y la amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (sondas dual color ZytoLight SPEC CDKN2A/CEN 9; 1p36 / 1q25 y 19q13 / 19q13; y SPEC EGFR/CEN 7, Bremerhaven, Alemania, respectivamente).

Disponiendo de la gran mayoría de los estudios genéticos necesarios, se adaptó el algoritmo diagnóstico propuesto por la clasificación de la OMS 2021 a los recursos disponibles con la finalidad de optimizarlos (Fig. 1).

Debido a la naturaleza infiltrativa de los gliomas difusos, cuando una lesión única no presenta un realce tras la inyección del medio de contraste, la topografía tumoral queda asignada al sitio donde se reconoce el epicentro de la lesión en las secuencias T2 y FLAIR. En los gliomas donde sí existe

Fig. 1.– Algoritmo diagnóstico integrado propuesto



realce, su localización se considera según el epicentro del tumor en la secuencia T1 con contraste[5].

En función de lo expuesto, en el presente trabajo la topografía tumoral cerebral queda definida siguiendo la división en compartimientos cerebrales propuesta por Yasargil[6, 7]: A) Telencéfalo neocortical: áreas compuestas por seis capas corticales: lóbulo frontal, central, parietal, occipital y temporal (giros temporales superior, medio e inferior en su cara lateral y los dos tercios anteriores del giro tempero-occipital). B) Telencéfalo mesocortical (sistema paralímbico): compuesto por estructuras con tres a cinco capas corticales: lóbulo insular, giro del cíngulo, giro parahipocampal, polo temporal y giros orbitarios. C) Telencéfalo allocortical (sistema límbico): compuesto por estructuras con dos capas corticales o incluso sin estratificación definitiva: la amígdala, el hipocampo y la corteza piriforme, las regiones sépales y la sustancia innominada. D) Núcleos centrales: el diencéfalo, los ganglios basales y el tronco encefálico. E) Ventrículos.

Si una lesión ocupa dos o más compartimientos, con el volumen distribuido aproximadamente por partes iguales, sin tejido nervioso normal interpuesto, la topografía se clasifica como "combinada".

Se define a un glioma como multicéntrico, cuando se presentan dos o más lesiones en cualquier compartimiento dado, con cerebro normal interpuesto entre ellas.

Resultados

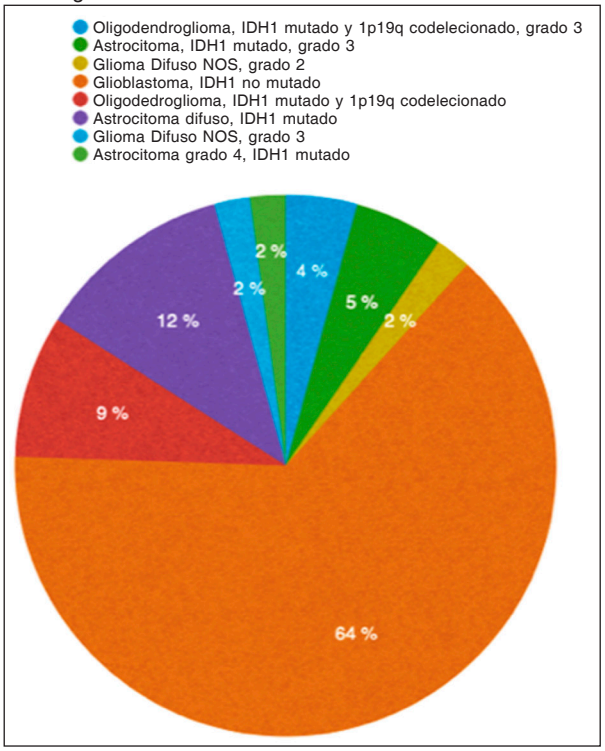
Se evaluaron 136 pacientes inicialmente, de los cuales 94 cumplieron los criterios de inclusión. El 53.2% fueron masculinos, con una edad promedio de 50.9 años (19-84 años). El 81.9% de las muestras fueron obtenidas luego de una cirugía de exéresis tumoral. El diagnóstico más frecuente fue el de GB IDH1-no mutado (60/94 = 63.8%). Considerando únicamente a los gliomas grado 2 y 3, el astrocitoma difuso IDH1-Mutado/ATRX-Mutado/p53-sobreexpresado, grado 2 (11/94 = 11.7%) fue el más frecuente. En cuanto a su localización, el 67% de los tumores se ubicaron en el telencéfalo neocortical: 24.5% del total en el lóbulo frontal y 13.8% en el parietal.

Hubo dos casos que se categorizaron como gliomas difusos NOS (*not otherwise specified*), grado 2, y dos, grado 3. Es decir que en el 95.7% de los casos se arribó a un diagnóstico integrado concluyente siguiendo el algoritmo propuesto. Las características de los pacientes fueron resumidas en la Tabla 1; la distribución relativa de los diagnósticos histológicos, en la Figura 2.

TABLA 1.– *Características clínicas e imagenológicas, n = 94*

Sexo, n (%)	
Masculino	50 (53.2)
Femenino	44 (46.8)
Edad, promedio (rango), años	51 (19-84)
Hemisferio cerebral, n (%)	
Derecho	43 (45.7)
Izquierdo	44 (46.8)
Bilateral	7 (7.4)
Topografía, n (%)	
Telencéfalo Neocortical	63 (67.0)
Lóbulo frontal	23 (24.5)
Lóbulo temporal	12 (12.8)
Lóbulo parietal	13 (13.8)
Lóbulo central	9 (9.6)
Lóbulo occipital	3 (3.2)
Temporo-occipital	1 (1.1)
Parieto-temporal	1 (1.1)
Parieto-occipital	1 (1.1)
Telencéfalo mesocortical	18 (19.1)
Telencéfalo allocortical	4 (4.3)
Núcleos centrales	1 (1.1)
Ventrículos	1 (1.1)
Multicéntrico	6 (6.4)
Combinado: lóbulo frontal-ventrículos	1 (1.1)
Elocuencia, n (%)	
Elocuente	39 (41.5)
No elocuente	55 (58.5)

Fig. 2.– Gráfico de distribución relativa de 94 diagnósticos integrados



Luego de realizar la revisión histológica y aplicar las pruebas biomoleculares a muestras tomadas previas a la disponibilidad de estas herramientas diagnósticas (n = 47, período 2014-2020), 4 diagnósticos fueron modificados. Dos GB IDH1-Mutado, fueron re-diagnosticados como astrocitomas grado 4, IDH1-Mutado; un paciente con diagnóstico original de "glioma anaplásico grado III", se reclasificó como "GB grado 4"; y un "oligodendroglioma grado 2", pasó a "astrocitoma difuso IDH1-Mutado, grado 2", ante corroborar por FISH la ausencia de codeleción 1p19q.

Discusión

Nuestro estudio muestra que el algoritmo propuesto adaptado a los recursos de una institución con financiación mayoritariamente pública, permitió arribar a un diagnóstico concluyente en el 95.7% de los casos.

Las características demográficas de nuestra población son comparables con la literatura[2].

Las estadísticas publicadas en 2021 de EE.UU. concuerdan con que el GB es el tumor más frecuentemente diagnosticado dentro de la categoría glioma (58.4%), tal como se corrobora en nuestro estudio (63.8%). También el astrocitoma difuso grado 2, es el tumor más frecuente dentro del grupo de los gliomas grado 2 y 3. A diferencia de lo publicado, nuestro estudio encontró mayor frecuencia de los oligodendrogliomas grado 2 (9%) que de los astrocitomas difusos grado 3 (5%).

Los reportes epidemiológicos nacionales son escasos. Luego de una revisión en la literatura, no se encontraron trabajos epidemiológicos que incluyeran al perfil molecular de los tumores del SNC y que abarcasen a todo el país. Los escasos trabajos encontrados son reportes epidemiológicos de instituciones únicas. Ruiz y col. (2021)[8], publicaron su experiencia con 119 gliomas en un Hospital en Rosario, Santa Fe, Argentina. Sin embargo, los diagnósticos reportados los hicieron siguiendo la clasificación del 2016 de la OMS, evaluando únicamente la mutación en IDH1-R132H y la presencia de codeleción 1p19q. Esta diferencia con nuestro trabajo hace imprecisas ciertas comparaciones, dado que en el 2021 se agregaron más criterios moleculares (CDKN2A, EGFR, etc.). Por ejemplo, el grupo reportó un 8.4% de astrocitomas anaplásicos IDH1 no mutado; este diagnóstico no está más en la clasificación OMS 2021. Por otro lado, observamos que este grupo reportó que el GB IDH1-no mutado fue el diagnóstico más frecuente (65.6%) y que el astrocitoma difuso IDH1-Mutado, grado 2 fue el diagnóstico más frecuente de los gliomas grado 2 en su serie (6.72%), en concordancia con nuestra experiencia.

Lo novedoso de la visión integrada del diagnóstico de los tumores del SNC es que, por ejemplo, los oligo-

dendrogliomas y los astrocitomas difusos tienen más en común en términos de historia natural y vías genéticas de desarrollo entre ellos, que los astrocitomas difusos con los astrocitomas pilocíticos, aunque lleven el mismo nombre. Otro aspecto a destacar, inherente a los GB grado 4 IDH-no mutados, es que estas lesiones constituyen un tipo tumoral único (con sus distintos subtipos morfológicos y moleculares) y no constituyen el estadio final del espectro evolutivo de los gliomas intermedios (secuencia Grado 2-Grado 3-Grado 4)[4, 9, 10]. Justamente, uno de los mayores aportes fue diferenciar a los GB IDH no mutados de los previamente nominados GB IDH mutados o GB secundarios (ahora considerados astrocitomas difusos grado 4 IDH mutados). Otro gran aporte fue que la gradación (1 al 4) ya no solo depende de características morfológicas sino también genéticas. Por ejemplo, la sola presencia de la deleción homocigota CDKN2A en un astrocitoma difuso IDH mutado, lo ubica en un grado 4, independientemente de la falta de un aval histológico. La biología molecular nos permitió diferenciar nítidamente afecciones que suponíamos emparentadas desde un punto de vista histológico, pero que observando la historia natural, sus características imagenológicas, mutaciones genéticas y la respuesta a los tratamientos instaurados eran claramente tumores distintos, aunque todos fueran llamados "gliomas". Es opinión de los autores que el hecho de agrupar entidades tan disímiles dentro de una misma categoría (la de "gliomas"), favorece la confusión en términos conceptuales al momento de estratificar la naturaleza de las distintas lesiones en estudio. El propósito principal de la nueva clasificación de la OMS, es esclarecer los límites de cada entidad y así mejorar nuestra compresión y construcción conceptual.

Así también, creemos que se debe dejar de utilizar el término "bajo grado" para referirse a los gliomas supratentoriales del adulto grado 2. Conceptualmente genera confusión dado que todos los gliomas de este conjunto indefectiblemente, tarde o temprano, progresan a grados más agresivos. A diferencia de los grado 1 (por ejemplo los astrocitomas pilocíticos o los gangliogliomas), su resección completa no equivale a su curación, aunque sí a un aumento significativo de la supervivencia y a un retraso de su progresión. Por lo tanto, proponemos la utilización del término "grado intermedio", para diferenciarlos de los verdaderos bajo grado.

Finalmente, encontramos y corroboramos una "coherencia interna" dentro del panel biomolecular tal como está publicado en la literatura[11]. En situación de escasez de recursos materiales que se encuentran valorados en moneda extranjera, se puede seguir su racionalidad para mejor la administración de los mismos. La literatura y la experiencia demuestran que las mutaciones en ATRX/p53 y la codeleción 1p/19q son eventos moleculares mutuamente excluyentes. Así, se podría plantear que ante la presencia de un caso con morfología de astrocitoma difuso, IDH y ATRX mutado y p53 sobreexpresado, podría prescindirse de evaluar la codeleción 1p/19q. Por otro lado, ningún glioma IDH no mutado presenta esta codeleción, por lo que su evaluación en estos tumores no tendría sentido, optimizando de esta manera el manejo de los recursos.

Reconocemos las limitaciones del algoritmo propuesto, como es no contar con el estudio completo de las restantes mutaciones de los genes IDH1 e IDH2, aunque la mutación analizada en nuestro trabajo es la que se encuentra en el 88% de los casos, aproximadamente[12]. Otra limitación es que tampoco se evaluaron las mutaciones del promotor del gen TERT ni de las alteraciones en los cromosomas 7 y 10[4]. El algoritmo es una adaptación del propuesto de la OMS y bajo ningún motivo lo consideramos superior al mismo. A pesar de esto, se sustenta en la bibliografía, permitiendo abarcar más del 95.7% de los diagnósticos en un medio sin acceso público a la secuenciación genética[3].

Los avances hechos en los últimos cinco años cambiaron la forma de entender a los gliomas. Los estándares internacionales no conciben su diagnóstico sin la biología molecular. Ante la imposibilidad de acceso a este recurso en una gran cantidad de instituciones públicas y considerando el peso relativo dentro de las enfermedades del SNC que tienen en la salud poblacional, observamos un problema que debe ser considerado. No es aceptable que después de 7 años de su introducción y 5 desde su inclusión en la clasificación OMS, se siga diagnosticando únicamente con estándares histológicos. El algoritmo propuesto podría ser una alternativa viable y confiable.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International Society of Neuropathology - Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2014; 24: 429-35.
2. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Cbtrus statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2014-2018. *Neuro Oncol* 2021; 23 (12 Suppl 2): iii1-105.
3. Prost DM, Merenzon MA, Gomez-Escalante JI, et al. Effects of time to chemoradiation on high-grade gliomas from the Buenos Aires Metropolitan Area. *PLoS ONE* 2021; 16: e0249486.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021; 23: 1231-51.
5. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas: Comparison with glioblastomas and review of hypothesis. *Cancer* 2004; 100: 2622-6.
6. Yaşargil MG, von Ammon K, Cavazos E, Doczi T, Reeves JD, Roth P. Tumours of the limbic and paralimbic systems. *Acta Neurochir* 1992; 118: 40-52.

7. Yaşargil MG. Microneurosurgery of CNS tumor. Vol IVA. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, Thieme Medical Publishers, 1994.
8. Ruiz MF, Gennaro MV, Bastone LC, Godoy AR, Torruella M, Perez GR. Molecular biomarkers and integrated pathological diagnosis in the reclassification of gliomas. *Mol Clin Oncol* 2021; 15(2): 150.
9. Korshunov A, Casalini B, Chavez L, et al. Integrated molecular characterization of IDH-mutant glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019; 45: 108-18.
10. Shirahata M, Ono T, Stichel D, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol* 2018; 136: 153-66.
11. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015; 372: 2481-98.
12. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 597-602.

- - - -

¿Cuándo comienza la vejez? Hoy que la vida media ha crecido notablemente […] las fronteras de la senectud se han alejado. Aun cuando sobre esta materia discrepan las opiniones, no parece temerario fijar en los 70 o 75 años la iniciación de la senectud. Ni deben preocuparnos las arrugas del rostro –que significan pérdida de grasas y aligeramiento del lastre–, sino la del cerebro. Estas no se reflejan en el espejo, pero las perciben nuestros amigos, discípulos y lectores. Tales arrugas metafóricas, precoces en el ignorante, tardan en presentarse en el viejo activo, acuciado por la curiosidad y el ansia de renovación. En suma: se es verdaderamente anciano, psicológica y físicamente, cuando se pierde la curiosidad intelectual, y cuando, con la torpeza de las piernas, coincide la torpeza y premiosidad de la palabra y del pensamiento (*).

Ramón y Cajal S. El mundo visto a los ochenta años. Impresiones de un arterioesclerótico. 8°. Edición. Madrid: Espasa-Calpe, 1970.

(*) Citado por C. Dosne Pasqualini, en: La vida te regala 30 años. Aprovéchalos. Medicina (B Aires) 2015; 75: 48-50