



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON
GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Federico Sánchez Herrera

DIRECTOR

Dr. Fernando Chico Ponce de León

Departamento de Neurocirugía Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

ASESOR

Dr. Luis Felipe Gordillo Domínguez

Departamento de Neurocirugía Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MÉXICO, D.F., JULIO DEL 2007.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DRA. YOLANDA ROCÍO PEÑA ALONSO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.

DR. FERNANDO CHICO PONCE DE LEÓN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA.
TUTOR DE TESIS.

DR. LUIS FELIPE GORDILLO DOMÍNGUEZ
ASESOR DE TESIS

DR. EDUARDO CASTRO SIERRA
METODÓLOGO

A mi padre, maestro, mentor y sobre todo mejor amigo.

A mi madre con toda la ecuanimidad que has tratado de inculcarme.

A Marlene quien ha llenado cada minuto con sesenta segundos de vida.

A mis dos hijos, Miguel Ángel y Emiliano, dos motivos más.

A la persona que siempre me dió su voto de confianza,

Fernando Chico Ponce de León.

Gabo, sobran palabras.

A todos los médicos adscritos de Neurocirugía y residentes del

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Gracias.

ÍNDICE TEMÁTICO

Índice	1
Resumen estructurado.	2
Marco teórico.	3
Planteamiento del problema.	8
Justificación.	9
Objetivos.	9
Objetivo general.	9
Objetivos específicos.	9
Hipótesis.	10
Material y método.	10
Diseño del estudio.	10
Población elegible.	10
Criterios de inclusión.	10
Criterios de exclusión.	10
Cálculo del tamaño de la muestra	10
Descripción del estudio	10
Definiciones operacionales.	10
Análisis estadístico.	12
Consideraciones éticas.	12
Cronograma de actividades.	12
Resultados.	14
Discusión.	20
Conclusión.	24
Bibliografía	25
Hoja de campo	anexo I
Hoja de revisión de artículos	anexo II

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Los tumores intracraneanos en niños cuentan para la segunda causa de muerte por cáncer en este grupo etario, así como la segunda causa de fallecimiento por patología neurológica solo por debajo del trauma craneoencefálico. Los tumores gliales son los más frecuentes en la población en general, contando los de bajo grado en los niños y los de alto grado en adultos. El glioblastoma multiforme (GBM) es una patología característica del adulto, bien estudiada y con series prospectivas, por su parte en la población pediátrica es mucho menos frecuente, por lo mismo menos estudiado. *Justificación y objetivos:* este estudio pretende dar un diagnóstico situacional del GBM en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), por medio de la evaluación de los expedientes de pacientes intervenidos en esta Institución de enero de 1997 a mayo del 2007 y describir sus características clínicas. *Material y método:* de 348 pacientes intervenido en el HIMFG en 10 años, 25 fueron diagnosticados por patología con GBM, se revisaron los expedientes clínicos y se incluyeron en el estudio 16 pacientes cuyos expedientes estuvieron completos para el análisis. *Resultados:* los resultados mostraron una sobrevida de 33.8 meses para los pacientes con exéresis totales; las mayores complicaciones se observaron en pacientes de menor edad ($p=0.019$). Se analizó el tiempo de evolución antes del diagnóstico con un resultado de 44.5 días; el cuadro clínico principalmente fue por hipertensión endocraneana. Se analizaron factores como el género, la edad, tiempo de estancia hospitalaria sin correlación estadística. *Discusión:* nuestra serie no se aleja de lo informado en la literatura, la sobrevida en estos pacientes es mayor cuanto mayor sea la resección, los niños mas pequeños son los que tienden a complicarse más. Las clasificaciones actuales de tumores gliales no son aplicables para los niños. *Conclusión:* la edad juega un papel importante en las complicaciones debido al tratamiento de estos niños, los niños con mayores resecciones pueden sobrevivir un poco más; las clasificaciones actuales de tumores gliales son de poca utilidad para pronóstico en este grupo etario. Mejor educación continua debe realizarse para un diagnóstico mas temprano.

MARCO TEÓRICO

Los tumores intracraneanos en niños son la segunda causa de fallecimiento debido a neoplasia, con un 20% de presentación en la población de Estados Unidos. También, es la segunda causa de fallecimiento en sujetos menores de los quince años, sólo por debajo del trauma craneoencefálico. (1, 2, 3)

En décadas recientes, ha habido mejorías dramáticas en la supervivencia para niños y adolescentes con cáncer. Los sobrevivientes de cáncer requieren de un mayor seguimiento, ya que los efectos secundarios del manejo adyuvante pueden presentarse incluso meses o años después.

Los tumores intracraneanos son un grupo de enfermedades diversas que juntas constituyen el grupo de tumores sólidos más común en la infancia, por su parte los tumores cerebrales son clasificados de acuerdo a su histología, pero la localización y grado de diseminación son factores importantes que afectan el tratamiento y el pronóstico. El análisis inmunohistoquímico, los hallazgos citogenéticos y moleculares, así como las medidas de actividad mitótica, son usados cada vez más en el diagnóstico y la clasificación.

Aproximadamente, el 50% de los tumores cerebrales en los niños son infratentoriales y, de éstos, las tres cuartas partes están situadas en el cerebelo o el cuarto ventrículo. Entre los tumores de fosa posterior, se encuentran los siguientes:

- Astrocitoma cerebeloso (pilocítico, fibrilar o de alto grado).
- Meduloblastoma (neuroectodérmico primitivo).
- Glioma de tallo (de alto o bajo grado).
- Teratoide atípico.

Dentro de los tumores supratentoriales se incluyen aquellos tumores que se encuentran en la región silla, la región suprasillar y el resto del espacio supratentorial. Los tumores de la región silla se incluyen en el 20% de los tumores infantiles, (4,5,6) como los siguientes:

- Craneofaringioma.
- Tumores diencefálicos (quiasma, hipotalámico, talámico).
- Tumores germinales.

En el resto del espacio supratentorial se encuentran las siguientes lesiones:

- Astrocitoma de bajo grado.
- Astrocitoma de alto grado (anaplásico o glioblastoma multiforme).

- Glioma mixto.
- Oligodendroglioma.
- Tumor neuroectodérmico primitivo.
- Ependimoma.
- Meningioma.
- Tumores de plexos coroides.
- Tumores glioneuronales y neuronales mixtos (ganglioglioma, ganglioglioma desmoplásico infantil, tumor neuroepitelial disembrionárico).
- Metástasis (poco comunes en niños). (4,5,19)

Actualmente, poco se sabe sobre el origen de los tumores cerebrales infantiles. El manejo de estos pacientes requiere un gran esfuerzo por parte de un equipo multidisciplinario pediátrico que incluye: pediatras, neurocirujanos, neurólogos, oncólogos, oftalmólogos, patólogos, radiólogos, endocrinólogos y terapeutas, entre otros muchos que participan directa o indirectamente en el manejo de estos pacientes. Debe abordarse al paciente pediátrico con la intención curativa desde el inicio, ya que las tendencias muestran una supervivencia cada vez mayor de estos pacientes. (4,5,6,7).

En 36 años, se han operado 810 pacientes con tumores del sistema nervioso central en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). De éstos, la gran mayoría, como ha sido publicado por Chico y colaboradores (1), son astrocitomas de diferentes grados, seguidos de meduloblastomas, craneofaringiomas, ependimomas, germinomas, meningiomas, etc. El 55% de los pacientes son niños (n = 447) y el 45% niñas (n = 363). El término más afectado es el de lactantes mayores a escolares (edades de 3 a 10 años), con afectación de más del 75% de los pacientes en estos grupos. Los lactantes menores y adolescentes resultan ser los menos afectados.

Actualmente, en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Infantil de México Federico Gómez se operan, en promedio, 40 lesiones tumorales cerebrales, a diferencia de lo que se observó en años anteriores cuando, incluso, se operaba un número muy bajo de 5 pacientes al año.

La localización más frecuente fue la supratentorial, con 397 casos (49.1%), y la infratentorial con 413 casos (50.9%).

El cuadro clínico de presentación incluye los siguientes datos de acuerdo a esta serie recientemente publicada: (1)

- Convulsiones.
- Cefalea.
- Vómitos.
- Paresias.
- Baja de agudeza visual.
- Trastornos de conciencia.
- Trastorno de personalidad.
- Afasias.
- Déficit sensitivo.
- Alteraciones de los nervios craneanos.

No se ha encontrado una diferencia significativa en cuanto a la distribución por género; prácticamente, la relación es de uno a uno entre niños y niñas, y algunos autores hallan resultados similares, como lo establecen González y sus colaboradores (8).

La localización más frecuente era la fosa posterior, con una diferencia no significativa entre 50.9% de infratentoriales y 49.1% de supratentoriales. Otros autores presentan series que son consecuentes, como la realizada por Rueda de 900 pacientes, donde el 47% fue supratentorial. (9)

En este mismo periodo, se han intervenido 25 pacientes con glioblastoma multiforme (grado 4 de la OMS).

En los últimos diez años, se ha atendido un total de 348 pacientes con tumores cerebrales, con una distribución muy similar a la anterior, en la que los astrocitomas tienen el mayor porcentaje. En este tiempo, se intervinieron en el HIMFG 16 pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme.

El glioblastoma multiforme (GBM) es la variedad más agresiva de tumores de origen glial, clasificado por la Organización Mundial de la Salud con el grado 4. Dentro de las diferentes clasificaciones que existen, las más aceptadas son las de Daumas-Duport, de St Anne-Mayo y, la más reciente, de la Organización Mundial de la Salud. Según éstas, los astrocitomas se dividen en:

Grado I: astrocitoma pilocítico.

Grado II: astrocitoma difuso con las siguientes características histopatológicas:

- Celularidad moderadamente incrementada.
- Atipia nuclear ocasional (una mitosis es permitida).

Grado III: astrocitoma anaplásico con las siguientes características:

- Celularidad incrementada.
- Atipia nuclear distintiva.
- Actividad mitótica marcada.

Grado IV: glioblastoma multiforme.

- Atipia nuclear pleomórfica.
- Gran actividad mitótica.
- Necrosis.
- Proliferación endotelial.

Daumas-Duport y St Anne-Mayo establecen categorías de acuerdo con los hallazgos histopatológicos. Tenemos así que hay una:

Escala de 4 puntos: (abordaje AMEN de sus siglas en inglés)

1. **A**tipia nuclear.
2. **M**itosis.
3. **E**ndotelial (proliferación).
4. **N**ecrosis.

Grado I: suma 0.

Grado II: suma 1.

Grado III: suma 2.

Grado IV: suma 3 y 4. (10)

Como se puede apreciar, las clasificaciones recientes son muy similares y prácticamente identifican a la lesión más agresiva con la necrosis y la proliferación endotelial. (Figura 1 y 2).

El glioma de grado IV, o GBM, es una lesión que puede ser de inicio, con las características ya mencionadas, o bien, una lesión que evoluciona de un astrocitoma de bajo grado o de glioblastomas secundarios. En este tipo de lesiones, el mayor problema genético se encuentra en la inactivación del gen p53: a medida que aumenta el grado de malignidad de la lesión, aumentan las alteraciones moleculares de los tumores gliales; en consecuencia un

astrocitoma de bajo grado tiene cierta alteración, mientras que el astrocitoma de II grado y el anaplásico tienen esa misma lesión, pero sumada a otras nuevas. El p53 es un factor de transcripción relacionado con la inducción o la inhibición de la transcripción de algunos genes a través de una secuencia específica de interacción con el DNA. (11)

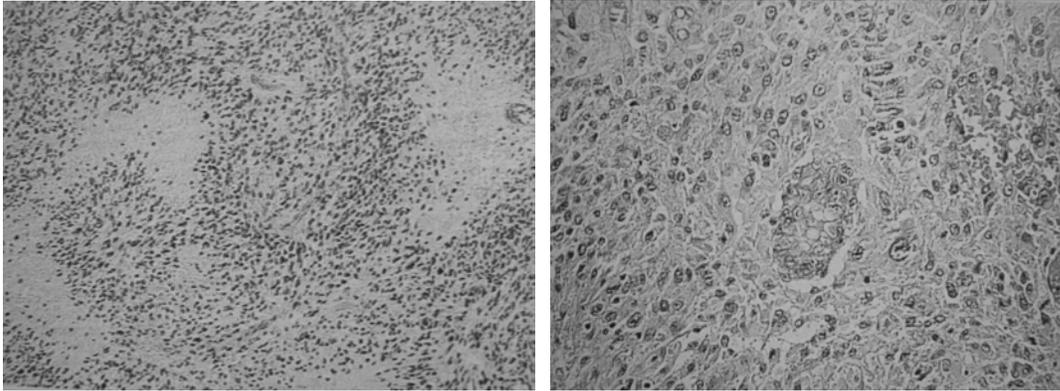


Figura 1. Micrografía 150x HE. Necrosis en empalizada. Figura 2. 150x HE. Proliferación endotelial.

En cuanto al glioblastoma (GBM) en particular, se presenta con mayor frecuencia en pacientes de la 5ª y la 6ª década de vida, mucho más frecuente que en los pacientes pediátricos, en contraste con lo que sucede con los astrocitomas de bajo grado. El cuadro clínico de inicio es variable de acuerdo a la localización del tumor; sin embargo, los datos más frecuentes son: crisis convulsivas, déficit motor, signos y síntomas de hipertensión endocraneana (cefalea, vomito, papiledema). El diagnóstico inicial se realiza en ocasiones con la imagen por tomografía o bien por resonancia magnética, ya que el patrón imagenológico es característico: imagen de bordes irregulares, delimitada, gran efecto de masa, localizada a la sustancia blanca, en ocasiones atraviesa el cuerpo calloso hasta el hemisferio contralateral, edema perilesional digitiforme, hipodensidad central, al medio de contraste por lo regular refuerza de manera anular. Ver figuras 3 y 4 (12,19)



Figura 3. CT de cráneo contrastada.

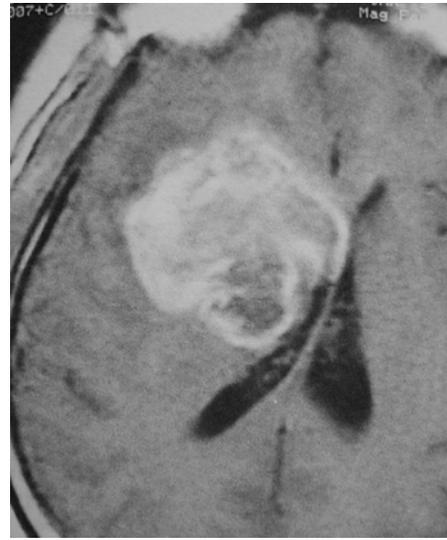


Figura 4. IRM con gadolinio.

MARCO TEÓRICO

Los tumores intracraneanos en niños son la segunda causa de fallecimiento debido a neoplasia, con un 20% de presentación en la población de Estados Unidos. También, es la segunda causa de fallecimiento en sujetos menores de los quince años, sólo por debajo del trauma craneoencefálico. (1, 2, 3)

En décadas recientes, ha habido mejorías dramáticas en la supervivencia para niños y adolescentes con cáncer. Los sobrevivientes de cáncer requieren de un mayor seguimiento, ya que los efectos secundarios del manejo adyuvante pueden presentarse incluso meses o años después.

Los tumores intracraneanos son un grupo de enfermedades diversas que juntas constituyen el grupo de tumores sólidos más común en la infancia, por su parte los tumores cerebrales son clasificados de acuerdo a su histología, pero la localización y grado de diseminación son factores importantes que afectan el tratamiento y el pronóstico. El análisis inmunohistoquímico, los hallazgos citogenéticos y moleculares, así como las medidas de actividad mitótica, son usados cada vez más en el diagnóstico y la clasificación.

Aproximadamente, el 50% de los tumores cerebrales en los niños son infratentoriales y, de éstos, las tres cuartas partes están situadas en el cerebelo o el cuarto ventrículo. Entre los tumores de fosa posterior, se encuentran los siguientes:

- Astrocitoma cerebeloso (pilocítico, fibrilar o de alto grado).
- Meduloblastoma (neuroectodérmico primitivo).
- Glioma de tallo (de alto o bajo grado).
- Teratoide atípico.

Dentro de los tumores supratentoriales se incluyen aquellos tumores que se encuentran en la región silla, la región suprasillar y el resto del espacio supratentorial. Los tumores de la región silla se incluyen en el 20% de los tumores infantiles, (4,5,6) como los siguientes:

- Craneofaringioma.
- Tumores diencefálicos (quiasma, hipotalámico, talámico).
- Tumores germinales.

En el resto del espacio supratentorial se encuentran las siguientes lesiones:

- Astrocitoma de bajo grado.
- Astrocitoma de alto grado (anaplásico o glioblastoma multiforme).

- Glioma mixto.
- Oligodendroglioma.
- Tumor neuroectodérmico primitivo.
- Ependimoma.
- Meningioma.
- Tumores de plexos coroides.
- Tumores glioneuronales y neuronales mixtos (ganglioglioma, ganglioglioma desmoplásico infantil, tumor neuroepitelial disembrionárico).
- Metástasis (poco comunes en niños). (4,5,19)

Actualmente, poco se sabe sobre el origen de los tumores cerebrales infantiles. El manejo de estos pacientes requiere un gran esfuerzo por parte de un equipo multidisciplinario pediátrico que incluye: pediatras, neurocirujanos, neurólogos, oncólogos, oftalmólogos, patólogos, radiólogos, endocrinólogos y terapeutas, entre otros muchos que participan directa o indirectamente en el manejo de estos pacientes. Debe abordarse al paciente pediátrico con la intención curativa desde el inicio, ya que las tendencias muestran una supervivencia cada vez mayor de estos pacientes. (4,5,6,7).

En 36 años, se han operado 810 pacientes con tumores del sistema nervioso central en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). De éstos, la gran mayoría, como ha sido publicado por Chico y colaboradores (1), son astrocitomas de diferentes grados, seguidos de meduloblastomas, craneofaringiomas, ependimomas, germinomas, meningiomas, etc. El 55% de los pacientes son niños (n = 447) y el 45% niñas (n = 363). El término más afectado es el de lactantes mayores a escolares (edades de 3 a 10 años), con afectación de más del 75% de los pacientes en estos grupos. Los lactantes menores y adolescentes resultan ser los menos afectados.

Actualmente, en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Infantil de México Federico Gómez se operan, en promedio, 40 lesiones tumorales cerebrales, a diferencia de lo que se observó en años anteriores cuando, incluso, se operaba un número muy bajo de 5 pacientes al año.

La localización más frecuente fue la supratentorial, con 397 casos (49.1%), y la infratentorial con 413 casos (50.9%).

El cuadro clínico de presentación incluye los siguientes datos de acuerdo a esta serie recientemente publicada: (1)

- Convulsiones.
- Cefalea.
- Vómitos.
- Paresias.
- Baja de agudeza visual.
- Trastornos de conciencia.
- Trastorno de personalidad.
- Afasias.
- Déficit sensitivo.
- Alteraciones de los nervios craneanos.

No se ha encontrado una diferencia significativa en cuanto a la distribución por género; prácticamente, la relación es de uno a uno entre niños y niñas, y algunos autores hallan resultados similares, como lo establecen González y sus colaboradores (8).

La localización más frecuente era la fosa posterior, con una diferencia no significativa entre 50.9% de infratentoriales y 49.1% de supratentoriales. Otros autores presentan series que son consecuentes, como la realizada por Rueda de 900 pacientes, donde el 47% fue supratentorial. (9)

En este mismo periodo, se han intervenido 25 pacientes con glioblastoma multiforme (grado 4 de la OMS).

En los últimos diez años, se ha atendido un total de 348 pacientes con tumores cerebrales, con una distribución muy similar a la anterior, en la que los astrocitomas tienen el mayor porcentaje. En este tiempo, se intervinieron en el HIMFG 16 pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme.

El glioblastoma multiforme (GBM) es la variedad más agresiva de tumores de origen glial, clasificado por la Organización Mundial de la Salud con el grado 4. Dentro de las diferentes clasificaciones que existen, las más aceptadas son las de Daumas-Duport, de St Anne-Mayo y, la más reciente, de la Organización Mundial de la Salud. Según éstas, los astrocitomas se dividen en:

Grado I: astrocitoma pilocítico.

Grado II: astrocitoma difuso con las siguientes características histopatológicas:

- Celularidad moderadamente incrementada.
- Atipia nuclear ocasional (una mitosis es permitida).

Grado III: astrocitoma anaplásico con las siguientes características:

- Celularidad incrementada.
- Atipia nuclear distintiva.
- Actividad mitótica marcada.

Grado IV: glioblastoma multiforme.

- Atipia nuclear pleomórfica.
- Gran actividad mitótica.
- Necrosis.
- Proliferación endotelial.

Daumas-Duport y St Anne-Mayo establecen categorías de acuerdo con los hallazgos histopatológicos. Tenemos así que hay una:

Escala de 4 puntos: (abordaje AMEN de sus siglas en inglés)

1. **A**tipia nuclear.
2. **M**itosis.
3. **E**ndotelial (proliferación).
4. **N**ecrosis.

Grado I: suma 0.

Grado II: suma 1.

Grado III: suma 2.

Grado IV: suma 3 y 4. (10)

Como se puede apreciar, las clasificaciones recientes son muy similares y prácticamente identifican a la lesión más agresiva con la necrosis y la proliferación endotelial. (Figura 1 y 2).

El glioma de grado IV, o GBM, es una lesión que puede ser de inicio, con las características ya mencionadas, o bien, una lesión que evoluciona de un astrocitoma de bajo grado o de glioblastomas secundarios. En este tipo de lesiones, el mayor problema genético se encuentra en la inactivación del gen p53: a medida que aumenta el grado de malignidad de la lesión, aumentan las alteraciones moleculares de los tumores gliales; en consecuencia un

astrocitoma de bajo grado tiene cierta alteración, mientras que el astrocitoma de II grado y el anaplásico tienen esa misma lesión, pero sumada a otras nuevas. El p53 es un factor de transcripción relacionado con la inducción o la inhibición de la transcripción de algunos genes a través de una secuencia específica de interacción con el DNA. (11)

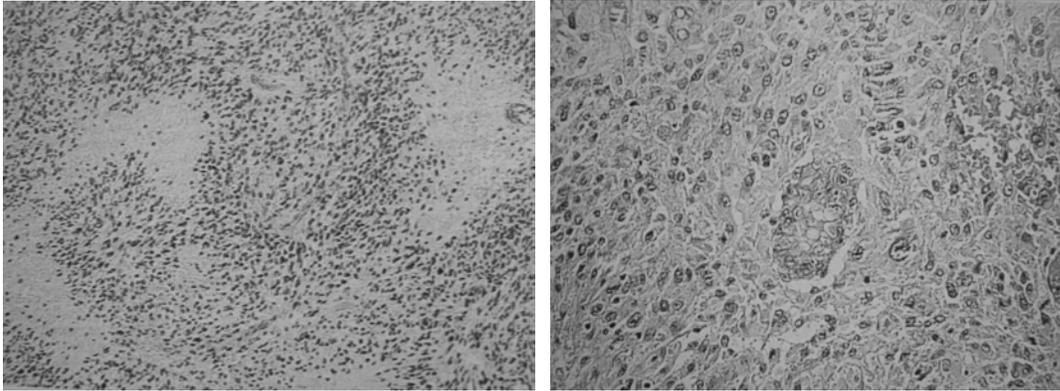


Figura 1. Micrografía 150x HE. Necrosis en empalizada. Figura 2. 150x HE. Proliferación endotelial.

En cuanto al glioblastoma (GBM) en particular, se presenta con mayor frecuencia en pacientes de la 5ª y la 6ª década de vida, mucho más frecuente que en los pacientes pediátricos, en contraste con lo que sucede con los astrocitomas de bajo grado. El cuadro clínico de inicio es variable de acuerdo a la localización del tumor; sin embargo, los datos más frecuentes son: crisis convulsivas, déficit motor, signos y síntomas de hipertensión endocraneana (cefalea, vomito, papiledema). El diagnóstico inicial se realiza en ocasiones con la imagen por tomografía o bien por resonancia magnética, ya que el patrón imagenológico es característico: imagen de bordes irregulares, delimitada, gran efecto de masa, localizada a la sustancia blanca, en ocasiones atraviesa el cuerpo calloso hasta el hemisferio contralateral, edema perilesional digitiforme, hipodensidad central, al medio de contraste por lo regular refuerza de manera anular. Ver figuras 3 y 4 (12,19)



Figura 3. CT de cráneo contrastada.

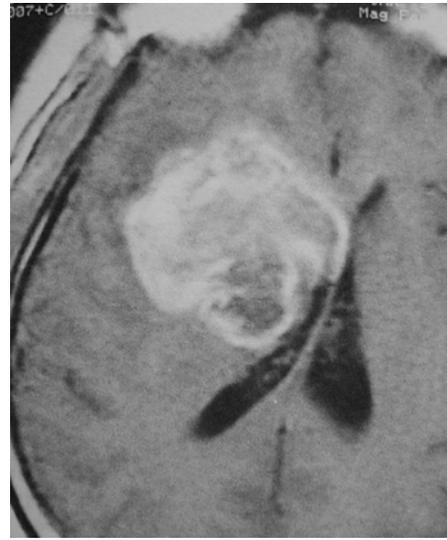


Figura 4. IRM con gadolinio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El glioblastoma multiforme es una lesión que se ha estudiado extensamente en la población adulta, ya que, en la mayoría de los casos, los pacientes se presentan entre los 25 y 50 años. De éstos, tienen un mejor pronóstico los pacientes más jóvenes. Habitualmente, se ha asociado una mejor evolución en los pacientes que tienen una resección más extensa que en los pacientes que no la presentan. (13) Se ha documentado como único factor de buen pronóstico en estos pacientes la resección amplia, ya que, hasta el momento presente, no había habido una respuesta significativa en cuanto a los diferentes modos de manejo adyuvante.

En niños, las descripciones son pocas. Recurrentemente, se asocia la presencia de astrocitomas de grado III y de grado IV en las series. Dohrmann ha publicado una serie de 43 casos con una supervivencia media de 10.5 meses, y menciona que la mejor supervivencia se logra en pacientes manejados con esteroide. (14) Este dato ha sido publicado en 1976. Sanders y colaboradores presentan una serie de 5 casos de GBM en niños menores de 3 años con una buena supervivencia mejor que la determinada en pacientes mayores, aunque con una mayor morbilidad. (15) En 1987, Dropcho y colaboradores consignaron 13 casos de pacientes en los que observaron en relación con los astrocitomas anaplásicos una mejor supervivencia en pacientes menores de 12 años. Estos autores refieren una supervivencia de 98 semanas y una supervivencia a los 3 años que alcanza al 32% de los casos. (16) Tampoco ha jugado la reintervención un papel importante en los informes presentados sobre adultos. (17) Aparentemente, los pacientes cuyos tumores muestran aspectos histológicos de tipo de células gigantes tienen un mejor pronóstico que aquellos que no los tienen. La dominancia no juega un papel importante en la evolución, la supervivencia y la morbilidad. (18) En niños, el fenómeno ha sido poco estudiado y poco valorado, DiRocco aporta, en su serie, 17 casos con evoluciones muy similares a las estudiadas en el adulto. (19)

Hasta donde sabemos en el HIMFG, no se ha logrado identificar un factor pronóstico determinante de la mejor evolución en los niños, comparada con aquella en los adultos. Sin embargo, la tendencia parece ser que así se comportan estas lesiones. (16,20,21) Algunos autores sugieren como factores positivos hacia una mayor supervivencia: edad más joven, buen nivel funcional basado en la escala de Karnofsky y grado de exéresis. Sin embargo, dado que al momento presente no hay evidencia suficiente para obtener conclusiones definitivas, la evaluación de nuevas series podrá complementar el conocimiento del tema y plantear nuevas interrogantes del problema. McLendon y colaboradores han planteado, inclusive, la

interrogante de la sobrevida, ya que en un registro nacional se ha encontrado que los pacientes con mayor sobrevida son aquellos que son más jóvenes. (22)

JUSTIFICACION

El estudio pretende:

1. Proporcionar un diagnóstico situacional del problema en el HIMFG que es un centro de referencia nacional de pacientes pediátricos.
2. Comparar los resultados de otros autores con los resultados obtenidos en nuestra serie.
3. Establecer hipótesis para futuros trabajos prospectivos con series de pacientes más numerosas y con un mayor tiempo de seguimiento.
4. Ampliar el conocimiento médico acerca de esta entidad a la población médica en general, sobre todo a nivel de los especialistas relacionados con el manejo pediátrico en el HIMFG.
5. Extender el conocimiento actual sobre este tipo de lesiones en la población pediátrica del HIMFG.

El presente es un estudio retrospectivo que es factible, abordable y financiable con los medios brindados por la institución y el investigador.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme (GBM) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1997 a 2007.

Objetivos Específicos.

1. Describir las características clínicas al momento del diagnóstico de pacientes con glioblastoma multiforme en el HIMFG.
2. Asociar el tamaño del tumor (por imagen) con la presentación clínica, el desenlace postoperatorio inmediato, el estadio funcional y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de GBM en el HIMFG.
3. Asociar la edad de los pacientes con diagnóstico de GBM con el desenlace en el HIMFG.
4. Asociar el género de los pacientes con diagnóstico de GBM con el desenlace en el HIMFG.
5. Analizar las diferencias y semejanzas con otras series reportadas en el mundo.

HIPOTESIS

El objetivo y el diseño del estudio no requieren una hipótesis de trabajo.

MATERIAL Y METODO.

Diseño del estudio.

Serie de casos retrospectiva.

Población elegible.

Una serie de casos retrospectiva de pacientes atendidos en el Servicio de Neurocirugía del HIMFG hospitalizados en el periodo comprendido de enero de 1997 a mayo de 2007 con diagnóstico histopatológico de GBM.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Operados en el HIMFG por el Servicio de Neurocirugía con diagnóstico histopatológico de GBM.
3. Pacientes que cuenten con su expediente útil y completo para el análisis.

Criterios de exclusión.

Se excluirá todo paciente que no cumpla con lo anterior.

Cálculo del tamaño de las muestras y abordaje aleatorio.

Los objetivos y el diseño del estudio no requieren un cálculo de las muestras ni un abordaje aleatorio de los pacientes.

Descripción del estudio.

Se identificarán en los archivos de Patología y Neurocirugía los registros de pacientes con diagnóstico histopatológico de GBM existentes en el HIMFG de enero de 1997 a mayo de 2007. Este grupo de pacientes conformará la serie de casos. Se revisarán los expedientes clínicos de laboratorio, de imagen y de patología para buscar las siguientes variables: características sociodemográficas, cuadro clínico, características quirúrgicas, características histopatológicas, tratamiento adyuvante, rehabilitación y estado funcional en el seguimiento y desenlace. (ver anexo de hoja de recolección de datos).

Definiciones operacionales.

1. GBM es el glioma más agresivo y representa el grado extremo de anaplasia. Histológicamente, muestra marcado pleomorfismo celular, figuras mitóticas frecuentes, células tumorales gigantes, proliferación endotelial y necrosis con o sin empalizada. Tiene una alta tasa de proliferación e inmunopositividad para la

proteína p53. Generalmente, se ubica en la sustancia blanca, con tendencia a seguir la distribución de las fibras. (11)

2. La escala de Karnofsky se define como escala funcional de evolución en pacientes neuro oncológicos: (23)

Puntos	Significado.
100	Normal: sin quejas, sin evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar su actividad normal: síntomas menores
80	Actividad normal con esfuerzo: algunos síntomas.
70	Se vale de sí mismo: no puede lleva actividad normal.
60	Requiere asistencia ocasional: auxilio en la mayoría de necesidades.
50	Requiere asistencia considerable y cuidados frecuentes.
40	Inhabilitado: requiere cuidado especial y asistencia.
30	Seramente inhabilitado: hospitalizado, muerte no inminente.
20	Muy enfermo: soporte activo es necesario.
10	Moribundo: proceso fatal de rápida progresión.
0	Muerto.

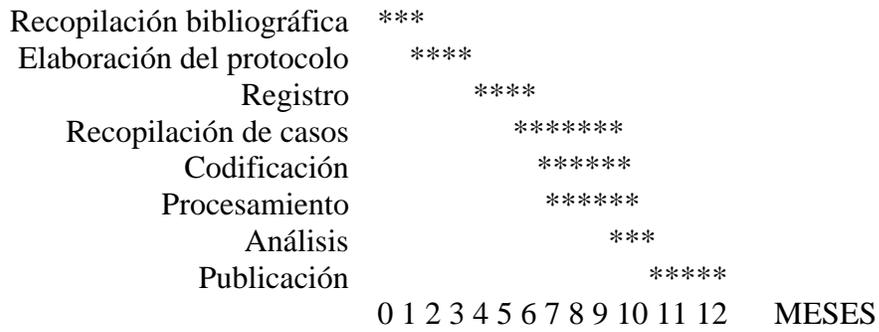
Cuadro 1. Escala de Karnofsky. (23)

3. Para el propósito de este estudio, se considerará el tamaño de tumor a través del mayor diámetro observado en los cortes axiales de tomografía. No se utilizó la resonancia nuclear debido a que una tercera parte de los pacientes no contaban con el estudio.
4. Para los propósitos de análisis estadístico, se considerarán casos de exéresis total a todos aquellos pacientes cuya exéresis macroscópica fuera igual o superior a 95%, mientras que se considerarán como casos de exéresis subtotal a todos aquellos pacientes con menores porcentajes y biopsias.
5. Se considerarán complicaciones quirúrgicas a aquellas directamente relacionadas con y de aparición inmediata posterior al evento quirúrgico, como: sangrado, hidrocefalia, muerte, parálisis facial, paresias hemicorporales, crisis convulsivas, parálisis respiratoria.
6. Complicaciones de estancia hospitalaria serán todas aquellas que se debieron a problemas relacionados con infecciones nosocomiales, efectos de quimioterapia y/o radioterapia o efectos de falta de movimiento.

- 3. Revisión de expedientes clínicos. Enero – Mayo 2007.
- 4. Publicación de resultados Agosto 2007.

Cronograma de Grant.

Actividades



RESULTADOS

En el periodo comprendido de enero 1997 a mayo de 2007, se identificaron 348 pacientes con diagnóstico histopatológico de tumores intracraneos. De éstos, 16 corresponden a GBM, con una tasa de incidencia de 4.5 casos por 100 pacientes con tumores intracraneos en el periodo de estudio.

El grado escolar máximo del tutor fue primaria en 11/16 (68.7%), secundaria en 3/16 (18.7%), uno fue analfabeto y otro profesionista. El 62.5% (10/16) provenía de familias con diagnóstico de funcionalidad, por el Departamento de Trabajo Social.

La mediana de edad de presentación fue de 8.8 años (min.-máx., 3-15 años). El 65.5% de los pacientes (10/16) correspondió al sexo masculino y el resto al femenino. La mayoría de los pacientes, 12/16 (75%), correspondía al grupo de 5 ó mas años de edad, y el grupo de 5 a 14 años, con 62.5% (10/16), fue el grupo mas afectado. Cerca de la mitad de los casos, 7/16 (44%), era originaria del Distrito Federal y el Estado de México, y el resto de los pacientes de diferentes estados del centro, norte, este u oeste de la República Mexicana (Guanajuato 3, Veracruz 1, Chihuahua 1, Michoacán 1, Guerrero 1, Jalisco 1, Hidalgo 1).

El 82% (13/16) de los pacientes se identificó con un nivel socioeconómico de acuerdo a la clasificación del INEGI en subsistencia con un ingreso familiar mensual menor de \$3793.00. Un paciente fue clasificado dentro de un nivel socioeconómico popular con pobreza básica y un ingreso de \$3794 - \$5690, un segundo paciente tenía un nivel socioeconómico modesto y a uno tercero se le consideró con nivel acomodado e ingresos mayores de \$5691.00.

Al momento de la primera valoración, solamente 2/16 (12.5%) presentaba una desnutrición grado II o mayor.

El tiempo de evolución del cuadro clínico tuvo una mediana de 44.5 días (min.-máx., 7-150 días), con presentación clínica de crisis convulsivas 7/16 (43.8%), déficit motor 2/16 (12.5%) y datos de hipertensión intracraneal 15/16 (93.8%). Todos los pacientes se encontraban al momento de su ingreso dentro de 13 a 15 puntos en la escala de coma de Glasgow.

Por medio de la tomografía axial, la mediana del tamaño de tumor se determinó fue de 5.79 cm (min.-máx., 2-9.3 cm). El 87.5% de los pacientes tenía un tamaño de tumor, al

momento del diagnóstico por imagen, de 4 ó mas centímetros, con una variación de 4 – 7.9 centímetros, mientras que el tumor más frecuente tenía una presentación de 10/16 (62.5%).

Se encontró edema perilesional en el 93.8% de los pacientes (15/16), hipodensidad central en el 87.5% (14/16), reforzamiento anular en el 87.5% (14/16), hidrocefalia en 37.5% (6/16). La lesión tumoral se localizaba, en el 75% de los casos (12/16), en el espacio supratentorial, 18.8% (3/16), en el espacio infratentorial y, en un paciente, en ventrículo lateral. El tumor se localizó predominantemente en la sustancia blanca del parénquima cerebral en 15/16 (93.8%). Se realizó resonancia magnética en 11/16 (68.8%) de los pacientes.

La mediana en la demora del tratamiento neuroquirúrgico fue de 4.6 días (min.-máx., 1-15 días); en todos los casos se realizó craneotomía para exéresis tumoral. Se logró mas del 95% de exéresis en 5/16 (31.3%), 80-94% en 8/16 (50%), 50-79% en 2/16 (12.5%) y menos del 50% de exéresis en un paciente. Se consideró que la exéresis fue total sólo en 5/16 (31.3%) y subtotal en el resto 11/16 (68.8%). El promedio de sangrado postoperatorio fue de 1104 ml SD \pm 820 ml. La mediana del tiempo de extubación de los pacientes fue de 77 horas (min.-máx., 1-400 hrs). La mediana en horas de egreso de la terapia quirúrgica fue de 105 horas min.-máx., 24-370 hrs). El tiempo de egreso hospitalario tuvo una mediana de 22 días (min.-máx., 6-60 días).

Se presentaron complicaciones asociadas al manejo quirúrgico en 7/16 (cerca de la mitad de los casos), y relacionadas a la estancia hospitalaria en 3/16. En el resto de los pacientes (6/16) no se registraron complicaciones. Sólo hubo una defunción relacionada directamente con el acto quirúrgico; dos pacientes desarrollaron hidrocefalia, dos pacientes presentaron deterioro neurológico significativo caracterizado por paresia hemifaciocorporal izquierda y otro paciente presentó un síndrome mesencefálico caracterizado por trastornos de conciencia y alteración en movimientos conjugados de los ojos.

De las características histológicas del tumor, se encontraron únicamente dos pacientes que no presentaron necrosis en empalizada (12.5%), dos pacientes sin datos de neovascularización (12.5%); se encontró invasión meníngea en 5/16 pacientes (31.3%);

sólo en un paciente se encontró invasión ósea (6.3%). Se realizó inmunohistoquímica exclusivamente en 3/16 (18.8%) de los pacientes.

Se inició manejo adyuvante con quimioterapia con una mediana de días de 64.7 días (min.-máx., 11-365 días). En promedio, la radioterapia se inició en promedio 15.8 días después del evento quirúrgico, la mayoría de los tratamientos fueron holocraneanos con dosis entre 45 y 55 Gy fraccionados, ningún pacientes recibió radiocirugía.

Se dió rehabilitación física al 62.5% de los pacientes (10/16) y manejo nutricional al 93.8% (15/16). Los pacientes respondieron al seguimiento terapéutico (apego) en 14/15 (87.5%). Un paciente falleció cuando aún estaba en cuidados intensivos.

Durante el seguimiento, se desconoce el desenlace de 3/16 (18.8%).

La clasificación de Karnofsky empleada en últimas fechas en la mitad de los pacientes (8/16) se encontró por debajo de 70 puntos, en 3/16 (18.8%) se encontró en 70 puntos, en 1/16 paciente (6.3%) en 80 puntos y en 2/16 (12.5%) en 90 y 100 puntos, respectivamente.

En un paciente se presentó diseminación al neuroeje.

El promedio del tiempo de sobrevida fue de 54.97 meses (IC 95%, 32.2 – 74.73 meses).

Se realizó un análisis de correlación entre el tamaño del tumor, el cuadro clínico, el grado de exéresis, las complicaciones post-operatorias, el estado funcional (por medio de la escala de Karnofsky) y el desenlace sin encontrar significancia estadística. El promedio del tamaño del tumor, por estudio de tomografía axial, fue de 5.65 cm (IC 95%, 4.08 – 7.22 cm), en el grupo de pacientes vivos, comparado con 6.10 cm (IC 95%, 3.88 – 8.31 cm), en los pacientes fallecidos. (Tabla 1) La asociación de las crisis convulsivas con el tamaño del tumor no guardó una correlación estadísticamente significativa: 5.66 cm (IC 95%, 4.17 – 7.15 cm) vs. 5.95 cm (IC 95%, 3.63 – 8.28 cm).

Tabla 2.

Relación del tamaño del tumor con desenlace.

Mortalidad			Estadística	Error std.
Tamaño del tumor por centímetros CT de cráneo imagen axial.	censurado	Mediana	5,655	,7057
		95% Intervalo de confianza para mediana	Limite bajo	4,082
			Limite superior	7,227
	fallecidos	Mediana	6,100	,7969
		95% Intervalo de	Limite bajo	3,888

	confianza para mediana	Limite superior	8,312
--	------------------------	-----------------	-------

Tabla 1. Relación del tamaño del tumor con el desenlace de los pacientes. Los pacientes que fallecieron tuvieron un tamaño promedio de 6.1 cm en su mayor diámetro vs 5.65 cm de los pacientes vivos.

Tamaño del tumor por centímetros	Crisis convulsivas		Estadística	Error std.
	no	Mediana	5,667	,6455
		95% Intervalo de Confianza para mediana		
		Limite inferior	4,178	
		Limite superior	7,155	
	si	Mediana	5,957	,9491
		95% Intervalo de Confianza para mediana		
		Limite inferior	3,635	
		Limite superior	8,280	

Tabla 2. Relación del tamaño del tumor con la presencia de crisis convulsivas p=NS.

Presencia de Paresia			Estadística	Error std.
Tamaño del tumor por centímetros	no	Mediana	5,514	,5708
		95% Intervalo de confianza		
		Limite inferior	4,281	
		Limite superior	6,747	
	si	Mediana	7,750	,2500
		95% Intervalo de confianza		
		Limite inferior	4,573	
		Limite superior	10,927	

Tabla 3. Relación del tumor con la presencia de déficit motor caracterizado por paresia hemicorporal. p=NS.

Para fines de este trabajo, se agruparon como totales a todas aquellas exéresis que estuvieron por encima del 95%, y como subtotales todas aquellas que estuvieron por debajo de 95%.

Se hizo una asociación entre el grado de exéresis y el tiempo de sobrevida en meses, y se encontró que aquellos casos con una exéresis subtotal tenían, en promedio, 21.48 meses de sobrevida (IC 95%, 6.4-36.55 meses), en comparación con aquellos con una resección total, en quienes el promedio fue de 33.80 meses (IC 95%, 5.97-73.57m).

Figura 5 y tabla 4.

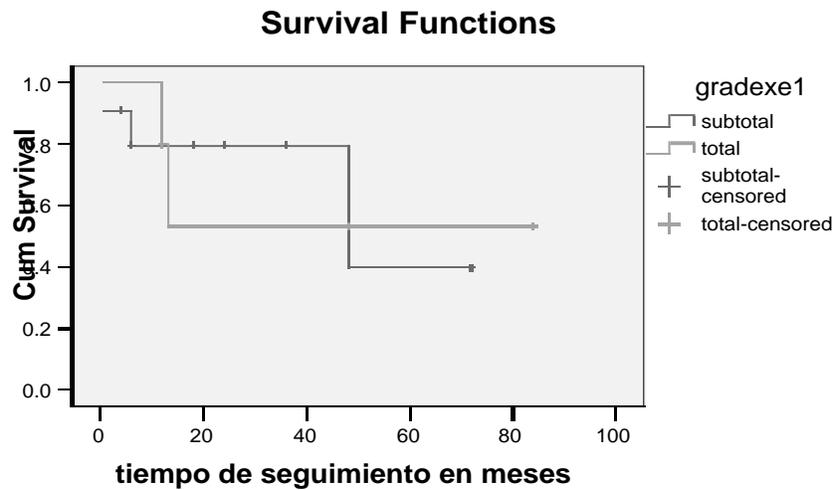


Figura 5. Curva de Kaplan Meier donde observamos que ninguno de los pacientes tenía el 100% de sobrevida desde el inicio, sin embargo se observa que las sobrevida es mayor en los pacientes que tuvieron mayor exéresis.

La correlación del estado funcional medido por la escala de Karnofsky con el grado de exéresis mostró un promedio de 50 puntos (IC 95%, 30-70) en el grupo de exéresis subtotal versus el grupo de exéresis total, que tuvo un promedio de 60 puntos (IC95%, 20-100). Tabla 4.

Exéresis			Estadística	Error std.
Tiempo de sobrevida en meses.	subtotal	Mediana	21,4818	6,76618
		95% Intervalo de confianza	6,4058 36,5578	
	total	Mediana	33,8000	14,32620
		95% Intervalo de confianza	-5,9759 73,5759	
Clasificación de Karnofsky	subtotal	Mediana	53,64	10,025
		95% Intervalo de confianza	31,30 75,97	
	total	Mediana	62,00	14,629
		95% Intervalo de confianza	21,38 102,62	

Tabla 4. Relación entre el grado de exéresis de la lesión que fue catalogada como total >95% y subtotal en <95% del tumor. La clasificación de Karnofsky se expresa en números enteros por lo que se consideró como 50 para los del grupo de exéresis subtotal y 60 para el resto. p=NS

Se observó que la correlación entre el grado de exéresis y la presencia de complicaciones no tenía significancia estadística. En el grupo de pacientes con una exéresis subtotal se presentaron 6/11 complicaciones quirúrgicas (54.5%), en comparación con la exéresis total, en donde únicamente hubo 1/5 (20%).

Cuando se hizo la correlación entre el tamaño del tumor en centímetros y la presencia de complicaciones y/o su tipo, se observó que, en los pacientes que no tuvieron complicaciones, el promedio del tamaño del tumor fue de 5.31 cm (IC95%, 3.09-7.53 cm), mientras que, en el grupo de pacientes que presentaron complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico, el promedio del tamaño del tumor fue de 5.68 cm (IC95%, 3.60-7.76 cm) y, en aquellos casos que presentaron complicaciones relacionadas a la estancia, el promedio fue de 7.0 cm (IC95%, 1.58-12.4 cm). Tabla 5.

		Complicaciones		Estadística	Error std.
Tamaño del tumor en centímetros	Sin complicaciones	Mediana en cm.		5,317	,8643
		95% Intervalo de confianza	Limite inferior	3,095	
			Limite superior	7,538	
	Relativas a la cirugía.	Mediana en cm.		5,686	,8514
		95% Intervalo de confianza	Limite inferior	3,602	
			Limite superior	7,769	
Relativas a la estancia.	Mediana en cm.		7,000	1,2583	
	95% Intervalo de confianza	Limite inferior	1,586		
		Limite superior	12,414		

Tabla 5. Observamos que los pacientes con tamaño de tumor mayor tuvieron mas complicaciones relativas a una estancia hospitalaria, mientras que entre los pacientes con complicaciones quirúrgicas y los que no tuvieron el tamaño del tumor fue prácticamente igual.

Se realizó una asociación entre edad y complicaciones encontrando significancia estadística en cuanto a los niños menores presentaron más complicaciones que los mayores con una $p=0.019$. Figura 6.

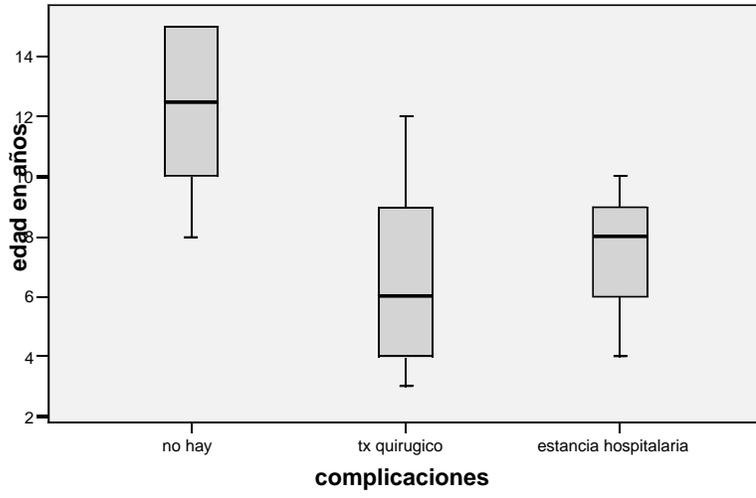


Figura 6 .

DISCUSIÓN

El GBM es una lesión que dentro de la población adulta resulta ser el tumor primario intracraneal mas frecuente, encontrado principalmente en la 4ª y 5ª década de la vida, se reportan edades menores a los 35 años y relacionados con mejor pronóstico (17,18,20,24,25,26). En los niños el fenómeno es menos estudiado debido a la baja frecuencia de su presentación como lo reportan las 4 series que estudiaron GBM en niños, (ver tabla artículos) la mayor serie es la informada por Dohrmann con 43 pacientes de los cuales 22 los encontró en hemisferios cerebrales, 16 en tallo cerebral, dos en cerebelo y tres en la médula espinal; (14) Heideman en 1997 informa su serie de diez años con 25 casos de GBM en pacientes menores de 21 años; (27) Marchese y Chang en 1990 publican 39 casos en una experiencia de 23 años (28) y Geyer y Finlay presentan un estudio de 10 años de seguimiento con 9 casos de glioblastomas; (21) DiRocco presenta 17 casos en 10 años; (19) nuestra serie es una fracción de la experiencia en el HIMFG, ya que en 36 años se han intervenido 25 pacientes con este diagnóstico. En esta se consideró únicamente aquellos pacientes con expediente completo, pero observamos cifras similares a la experiencia de otros autores con 16 casos; no se encontró en Latinoamérica cifras reportadas por lo menos en revistas indexadas internacionalmente. (14,21,27,28).

La edad de diagnóstico fue similar en los diferentes estudios revisados, tenemos así que en la serie de Dohrmann la mediana de edad fue de 12.7 años con una relación H:M 3:2, el lóbulo frontal fue el mas involucrado, con la presentación clínica mas frecuente aquella relativa la hipertensión endocraneana (nausea, vomito y papiledema), las crisis convulsivas solo las reporta en 35% de los pacientes; Marchese también hace una distinción en cuanto a cuadro clínico en su serie que combina tanto GBM como AA, reporta una mediana de edad de 9 años, con relación H:M 3:2, con síntomas relativos a la hipertensión endocraneana (HIC) en la mayoría de los pacientes revisados, un dato que analizaron al igual que nuestra serie fue la duración del cuadro clínico antes del diagnóstico que fue de 3 meses o menos en 69% y de 6 meses en el 19%. En nuestro trabajo encontramos una mediana de edad de 8.8 años con una relación H:M de 1.6:1, la mediana de tiempo de evolución fue de 44.5 días (7-150 días), los datos clínicos relativos a HIC se presentaron en el 93.8% de nuestros pacientes y todos los pacientes

ingresaron con un estado neurológico que fue catalogado dentro de los 13 a 15 puntos en la escala de Glasgow. Heidemann encuentra una mediana de edad de 9.5 años y una relación H:M de 1.3:1, sin embargo en su serie abarca tanto GBM como AA, el grupo etario más afectado en su serie fue el de 10.1-20 años (n=16). El tamaño tumoral únicamente ha sido considerado en estudios realizados en grandes series de adultos como lo informan Polin y Marko, (18) en nuestro análisis encontramos una mediana de tamaño tumoral de 5.79 cm (2-9.3 cm) esto en imagen axial, sin embargo no hubo significancia estadística al compararlo con la sobrevida, complicaciones o cuadro clínico; ellos mismos elaboraron un estudio muy detallado de la falta de significancia estadística entre las lesiones que se ubican en el hemisferio dominante y no dominante, correlacionando con el déficit preoperatorio, el déficit postoperatorio y el grado de resección, dentro de sus conclusiones argumentan que no hay razón por la cual manejar la experiencia anecdótica de “menos resección en hemisferio dominante, mejor calidad de vida” ya que les fue incluso mejor a los pacientes con mayores resecciones en el hemisferio dominante que a los de hemisferios no dominantes, (18) esto no contrasta con nuestros resultados ya que gran parte de los pacientes intervenidos en nuestra Institución tuvieron una escala funcional aceptable, sin tener significancia estadística en cuanto a la sobrevida.

La sobrevida sí fue un dato contrastante con el resto de las series ya que Dohrmann reporta una sobrevida media muy pobre de 10.5 meses, sin embargo consideremos el echo de la realización de este estudio en 1976 donde incluso relaciona como factor pronóstico de mejor sobrevida el uso de esteroides, (14) en otros estudios con mayor análisis de variables, hay resultados también contrastantes como la sobrevida a tres años que va desde 4-51% en tres diferentes series, esto únicamente para el GBM, (21,27,28) nuestros resultados la mediana de sobrevida fue de 54.97 meses (32.2-74.73 meses) y no hubo ningún factor asociado a mejor sobrevida en estos pacientes, los pacientes que tuvieron una exéresis subtotal tuvieron una sobrevida media de 21.48 meses, mientras que los que tuvieron una exéresis total fue de 33.8 meses ($p>0.05$). Esto coincide con algunos informes de la literatura revisada tanto en niños como en adultos el único factor pronóstico para mayor sobrevida aceptado actualmente es la resección más extensa de

las lesiones, nuestros resultados aunque no significativos si muestran una mejor sobrevida en los pacientes con resecciones extensas. (17,18,21,26,27,28,29)

Las complicaciones quirúrgicas no resultaron estadísticamente significativas para la sobrevida de los pacientes de esta serie, sin embargo estas fueron y estuvieron relacionadas a la estancia hospitalaria en los pacientes con menores resecciones y menos complicaciones quirúrgicas en los pacientes con resecciones amplias, solo hubo un deceso en un periodo menor de treinta días, atribuible al procedimiento quirúrgico. Se observó una relación con significancia estadística que fue la presencia de menos complicaciones en pacientes de mayor edad ($p=0.019$), lo que probablemente se deba a la mejor tolerancia a hemorragia o bien mayor fortaleza física del paciente escolar y adolescente. No observamos correlación en cuanto al género y edad con la mortalidad, ni en cuanto al género con las complicaciones consideradas en este estudio. Sin embargo existen informes en los que las mujeres sobreviven más que los hombres si están asociados a un patrón histológico de células gigantes. (26)

El sangrado, tiempo de extubación y tiempo de estancia en cuidados intensivos no tuvieron relevancia en cuanto a la sobrevida, presentación de complicaciones de cualquier tipo o con la escala funcional de los pacientes. El tiempo de demora de manejo neuroquirúrgico tampoco afectó las variables antes mencionada, sabemos que es un periodo corto de 4 días en promedio. El tratamiento adyuvante no fue correlacionado debido a la gran variabilidad de los manejos y únicamente puede prestarse a confusiones en este estudio. La mayoría de los pacientes recibieron apoyo nutricional y rehabilitación física, que resulta básico en las condiciones generales de este tipo de pacientes, sin embargo no fueron todos. Destacamos el buen seguimiento que se les pudo dar a los pacientes, solo en tres no esta identificado el desenlace.

El diagnóstico histopatológico es un tema que ha causado cierta discusión entre los investigadores que se han dedicado a evaluar este problema desde ese punto de vista. Existe, incluso cierto grado de incertidumbre en cuanto a las clasificaciones utilizadas. (30,31,32) En la historia de la clasificación de los astrocitomas ha evolucionado en los últimos 80 años, desde Bailey y Cushing, Kernohan, Ringertz, Nelson, St Anne Mayo (Daumas-Duport) y más recientemente una clasificación mas aceptada, que es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (31) En las diferentes series pediátricas que

se revisaron encontramos variabilidad para determinar el grado histopatológico, y de esta forma Heideman y Russell utilizaron el esquema de la OMS, mientras que Marchese comparo dos clasificaciones, la de Kernohan y la de Nelson, encontrando diferencia histopatológica en tres lesiones inicialmente catalogadas como GBM. En nuestra serie se utilizó la clasificación de la OMS que es la mas aceptada, (30,31,32) sin embargo existen autores que hablan de limitantes importantes en cuanto a todas estas clasificaciones y se requiere mayor investigación sobre todo enfocada a la conducta biológica del tumor y las bases moleculares del mismo, (33) Miller y Perry encuentran gran variabilidad en estas características (31); recientemente Gilles y Tavaré encuentran gran variabilidad en los patrones histológicos de los tumores de origen glial en niños, encontrando hasta 19 tipos diferentes, 11 para lesiones infratentoriales y 8 para lesiones supratentoriales y describe las limitaciones de la clasificación de Daumas Duport para las lesiones gliales en niños, prácticamente descartándola para este grupo etario. (30). El mismo autor encuentra grandes limitaciones de la clasificación de la OMS para lesiones de origen glial también para los niños. Siendo que para la neuropatología quirúrgica esta clasificación resulta práctica, sin embargo para estimar sobrevida no es muy útil, ya que no toma en cuenta muchas variables histológicas que realmente correlacionan la sobrevida de los pacientes pediátricos con lesiones de origen glial, de ahí que clasificaciones específicas para pacientes pediátricos deben ser elaboradas. Estos autores dejan de manifiesto la gran dificultad para el diagnóstico entre diferentes patólogos y aun para diagnósticos hechos por el mismo patólogo, de una misma pieza quirúrgica en momentos diferentes. (32)

CONCLUSIÓN.

En nuestro estudio concluimos que a menor edad las complicaciones son mayores con una $p=0.019$.

Encontramos que a mayor resección de la neoplasia existe una mejor sobrevida en resecciones subtotales la sobrevida fue de 21.48 meses en promedio contra 33.8 en resecciones totales ($p>0.05$).

Es notorio que una neoplasia con tan alto grado de malignidad el cuadro clínico es el relativo a datos de hipertensión endocraneana caracterizado por cefalea y vomito con un paciente clínicamente integro.

El tamaño de la lesión es otro dato importante ya que no tuvo relación con la presencia de paresias o crisis convulsivas, y tampoco tuvo relación con la sobrevida de los pacientes.

Es necesario insistir en la necesidad de nuevas clasificaciones tumorales que sirvan de pronóstico para los pacientes pediátricos, que tomen en cuenta la conducta biológica de la lesión y aspectos moleculares como esta establecido en la literatura.

Nosotros concluimos por los resultados de este trabajo que se debe intentar la mayor resección posible teniendo en mente la posibilidad curativa de la lesiones en los pacientes pediátricos.

Destacar la importancia de la Neurocirugía Pediátrica como formación de alta especialidad, ya que los pacientes que tienden a complicarse mas son los mas pequeños como lo demostró nuestra serie, aun en un Hospital dedicado totalmente a este tipo de población.

Mejores mecanismos de educación continua para la salud tanto a médicos especialistas de primer contacto como no especialistas pueden permitir elevar la sospecha clínica de estas lesiones y el conocimiento del grupo de edad afectado con los datos de HIC permitir un acceso mas rápido a estudios de imagen antes que pensar en otro tipo de patología.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Chico Ponce de León F, Castro E, Perezpeña M, Gordillo LP, Santana BL, et al. Tumores intracraneanos del niño. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005. 63: 367-81.
2. Mueller BA, Gurney JG. Epidemiology of pediatric brain tumors. En: Berger MS, editor. *Neurosurgery Clinics of North America.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. 715-21.
3. Taylor MD, Rutka JT. Molecular biology of pediatric brain tumors. En: McLone DG, Marlin AE, Scott RM, Steimbok P, Reigel DH, Walker ML, et al. editors. *Pediatric neurosurgery. Surgery of the developing nervous system.* Fourth ed. The American Association of Neurological Surgery. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. 923-50.
4. Strother DR, Poplack JF, Fisher PG. Tumors of the central nervous system. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 4th ed. Philadelphia, PA. Lippincott Williams and Wilkins, 2002. 751-824.
5. Pollack IF. Brain tumors in children. *N Engl J Med.* 331(22): 1500-7. 1994.
6. Cohen ME, Duffner PK, eds. *Brain tumors in children: Principles of Diagnosis and Treatment.* 2nd. Ed. New York, Raven Press. 1994.
7. Kuitjen RR, Bunin GR. Risk factors for childhood brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers.* 2(3). 1993. 277-88.
8. González D, Loyo M. Tumores del sistema nervioso en el niño. *Cir Cir.* 1972; 40: 55-78.
9. Rueda F. Tumores intracraneanos en niños. México: Academia Mexicana de Pediatría. Publicaciones Técnicas; 1996.
10. Greenberg MS. Primary brain tumors. In: Greenbeg MS ed. *Handbook of Neurosurgery.* 4th ed. Greenberg Graphics, Lakeland, FA. 1997: 244-311.
11. Mantani A, Chen P, Bollen AW, Israel MA. Molecular genetics of malignant gliomas. In: Prados M editor. *Brain cancer.* BC Decker Inc. Hamilton, Ontario. 2002. 93-103.

12. Perry A. Glial and glioneural tumors. In: Prayson RA, Goldblum JR ed. *Neuropathology*. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, PA; 2005, 421-88.
13. Ulutin C, Fayda M, Aksu G, Cetinayak O, Kuzhan O, et al. Primary glioblastoma multiforme in younger patients: a single institution experience. *Tumori*. 92(5), 2006. 407-11.
14. Dohrmann GJ, Farwell JR, Flannery JT. Glioblastoma multiforme in children. *J Neurosurg*. 1976 Apr; 44(4): 442-8.
15. Sanders RP, Kocak M, Burger PC, Merchant TE, Gajjar A, et al. High-grade astrocytoma in very young children. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jun 6.
16. Dropcho EJ, Wisoff JH, Walker RW, Allen JC. Supratentorial malignant gliomas in childhood: a review of fifty cases. *Ann Neurol*. 1987 Sep; 22(3): 355-64.
17. Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, Wilson CB. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 42; 709-723, 1998.
18. Polin RS, Marko NF, Ammerman MD, Shafrey ME, Huang W, et al. Functional outcomes and survival in patients with high-grade gliomas in dominant and nondominant hemispheres. *J Neurosurg* 102: 276-283, 2005.
19. Rorke LB. Pathology of brain and spinal cord tumors. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley A, Walker M eds. *Pediatric Neurosurgery*. Churchill Livingstone. London, UK, 1999. 396-426.
20. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, MacKinnon JA, et al. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population based study. *Ann Neurol*. 1999 46(2): 183-8.
21. Geyer JR, Finlay JL, Boyett JM, Wisoff J, Yates A, et al. Survival of infants with malignant astrocytomas. *Cancer* 1995, 75(4); 1045-50.
22. McLendon RE, Halperin EC. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated?. *Cancer* 2003, 98(8); 1745-48.

23. Karnofsky DA, JH: In: Evaluation of chemotherapy agents, Macleod CM, ed. Columbia University Press: New York, 1949, 191-205.
24. Pinsker M, Lumenta C. Experiences with reoperation on recurrent glioblastoma multiforme. Zentralbl. Neurochir. 2001; 62(2): 43-7.
25. Hulshof MC, Koot RW, Schimmel EC, Dekker F, Bosch DA, et al. Prognostic factors in glioblastoma multiforme. 10 years experience of a single institution. Strahlenther Onkol 2001; 177(6): 283-90.
26. Shinojima N, Kochi M, Hamada J, Nakamura H, Yano S, et al. The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme. J Neurosurg 101: 21-226, 2004.
27. Heideman RL, Kuttesch J, Gajjar AJ, Walter AW, Jenkins J, et al. Supratentorial malignant gliomas in childhood. A single institution perspective. Cancer 1997, 80: 497-504.
28. Marchese MJ, Chang CH. Malignant astrocytic gliomas in children. Cancer 1990; 65:2771-2778.
29. Duffner PK, Krischer JP, Burger PC, Cohen ME, Backstrom JW, et al. Treatment of infants with malignant gliomas: the pediatric oncology group experience. J Neurooncol 1996; 28(2-3):245-56.
30. Gilles FH, Tavaré CJ, Leviton A, Hedley-Whyte ET, Sotrel A, et al. Prognostic limitations of the Daumas-Duport grading scheme in infratentorial neuroglial tumors in children. Pediatr Dev Pathol 2004, 7:138-47.
31. Miller CR, Perry A. Glioblastoma. Morphologic and molecular genetic diversity. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131:397-406.
32. Gilles FH, Brown WD, Leviton A, Tavaré CJ, Adelman L, et al. Limitations of the World Health Organization classification of childhood supratentorial astrocytic tumors. Cancer 2000; 88: 1477-83.
33. Quigley MR, Post Ch, Ehrlich G. Some speculation on the origin of glioblastoma. Neurosurg Rev 2007, 30:16-21.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
EVALUACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

IDENTIFICACION.

No. De caso_____

Nombre: _____

No de expediente: _____ Genero: __ 1.-masculino 2.-femenino.

Edad: _____

Lugar de origen: _____

Nivel socioeconómico: _____

Estado nutricional: _____ 0.- eutrófico 1.- grado I 2.- grado II 3.- grado III.

CUADRO CLINICO.

Tiempo de evolución: _____ días.

Crisis convulsivas: _____ 0.- no 1.- si. Paresia: _____ 0.- no 1.- si.

Hipertensión endocraneana: _____ 0.- no 1.- si.

Glasgow: _____ 1.- leve: 13-15 puntos. 2.- 8-12 puntos. 3.- 3-7 puntos.

Tamaño del tumor: _____ cm. Edema perilesional: _____ 0.- no 1.- si.

Hipodensidad central: _____ 0.- no 1.- si. Reforzamiento anular: _____ 0.- no 1.- si.

Hidrocefalia: _____ 0.- no 1.- si.

Localización: _____ 1.- supratentorial 2.- infratentorial 3.- otra:_____

Resonancia nuclear magnética: _____ 0.- no 1.- si.

Ubicación en sustancia blanca: _____ 0.- no 1.- si.

CIRUGÍA.

Demora de cirugía: _____ días.

Tipo de cirugía: ____ 1.- craneotomía. 2.- biopsia estereotactica 3.- cirugía paliativa.

Grado de exeresis: ____ 1.- >95% 2.- 80-95% 3.- 50-80% 4.- <50%.

Postoperatorio inmediato: sangrado: _____ ml. Extubación: _____ horas.

Egreso de terapia quirúrgica: _____ horas.

Egreso hospitalario: _____ días.

Complicaciones: _____

_____.

PATOLOGIA.

Necrosis en empalizada: ____ 0.- no 1.- si. Neovascularización: ____ 0.- no 1.- si.

Invasión meníngea: ____ 0.- no 1.- si. Invasión ósea: ____ 0.- no 1.- si.

Inmunohistoquímica: ____ 0.- no 1.- si. GPAF: ____ 0.- no 1.- si.

Neurofilamentos: ____ 0.- no 1.- si.

ADYUVANCIA.

Momento de quimioterapia: _____ días. Momento de radioterapia: _____ días.

Tipo de quimioterapia: _____

_____.

Tipo de radioterapia: _____

REHABILITACION.

Rehabilitación física: ____ 0.- no 1.- si.

Tratamiento nutricional: ____ 0.- no 1.- si.

Apego a citas: ____ 0.- no 1.- si.

Nivel educacional del cuidador: _____

Diagnostico familiar: _____

ESTADO ACTUAL.

Aun se conoce destino: ____ 0.- no 1.- si.

Tiempo de sobrevivencia: _____ años.

Estado actual del paciente: ____ Karnofsky.

Tabla x. Evolución clínica de pacientes con glioblastoma multiforme en el HIMFG.

Autores Año de publicación / Año de realización País de Realización	Diseño del estudio	Características población	Tamaño de la muestra	Clasificación utilizada para diagnóstico.	Instrumento de medición	Variables independientes / dependientes	Variables confusoras	Pruebas estadísticas (multivariadas)	Resultados	Conclusiones	Nivel de gradiente científico
Heideman, RL, Kuttesch J 1994 1997 USA	Retrospectivo	Menores de 21 años	41 gbm=25 aa=13	OMS		Indepe: grado exeres, edad, imagen, adyuv, disem enf, histolog, sitio primario, genero Depend: sobrevida (SV), progresión libre de enf. (PLE)	Quimioterapia y radioterapia.	Kaplan-Meier Long rank test	34 pts sin diseminacion; 4 con disem al eje. 29 pts: 9 resecc tot. 18 subtot. 2 biopsia. resecc tot. Gbm: 24%, AA con 15% resecc subtotal Gbm: 76%. AA: 85% SV 3 a: 35±8% PLE: 3 a: 18±6% No dif en SV entre GBM y AA. No dif en PLE 3 a entre GBM y AA (18vs15%) Sin dif en local y edad al dx Dif sig entre la RT (60%) y RS (4%) PLE 3 a: RT en GBM 67% y con RS 0%.	27% en menores de 5 años. No hubo relacion entre edad y sobrevida. No correlación entre histologia y sobrevida (GBMvsAA). Paciente con RT mejor SV p=0.01. la topografía del tumor no influye la SV. GBM les va mejor con RT. No hay evaluación rutinaria de neuroeje.	
Marchese J, Chang C. 1989 1990 USA	Retrospectivo	Menores de 20 años	54 gbm=39 AA=15	Kernohan. Nelson		Indep : histologia, edad, topografía tumoral, radiacion, reseccion, respuesta al tx. Depend: sobrevida		Z test Model de riesgo proporcional de Cox	Mediana edad: 9 años H:M 3:2. 85% blancos, 9% hispanos, 6% negros. Cefalea 56%, vomito 39%, síntomas por 3 m en 69%, 6 m en 19%. Sobrevida de GBM: 4% a 5 años, 0% a 8 años. Mediana de SV: 12 meses. Topografía con p=NS. Edad y sexo no afectaron SV.	Usando criterio de Kernohan la SV vario significativamente. Usando Nelson se igualaron. La radioterapia mejoro a los pac con AA pero no a los GBM.	
Russell J, Finlay J. 1994 1995 USA	Prospectivo, transversal no randomizado.	Menores de 24 meses	32 GBM= 9 AA=20 GM=3	OMS		Indep : histologia, exeresis, recurrencia. Dep : SV y PLE		Estimados de KM Estadística estratificada de Mantel-Henzel Modelo de regresion de Cox	PLE 3 a: 36% y SV 3 a: 51% Rel H:M 1:1. GBM en 8 pac. Sobrevida en GBM mas pobre que AA. PLE 3 a en GBM: 0%. No dif en topografía de lesión.	No sobrevivió ninguno a GBM. Numero pequeño de pacientes, no funciona el tx hay progresión en todos.	
Polin R, Marko N. 2004 2005 USA	Retrospectivo.	Mayores de 18 años.	280 GBM=248	OMS		Indep: hemisf dom, hemisf no dom. Tamaño tumor, cuadro clinico Dep: SV y Karnofsky		T test KM Riesgo proporcional de Cox	deficit de lenguaje se mayor en HD. Déficit motor en HND. Cefalea y somnolencia relevante en ambos. Tumor en HD fue temporal, mientras que en HND fue frontal. No diferencia en sobrevida. No diferencia en estado funcional.	No mejoría en la sobrevida entres HD y HND. Ho hay mayor morbilidad entre HD y HND. No hay diferencia en SV y K dependiendo el tamaño del tumor.	

Barrer F, Chang S. 1997 1998 USA	Prospectivo longitudinal.	Población adulta	301	OMS		Indep: recurrencia, resección inicial, reoperación. Dep: SV y K, SV después de recurrencia.		Test de Fisher Valors de P Correlacion de rango de Spearman. T de student. KM Modelos de riesgo proporcional de Cox.		Pacientes que se reintervienen viven mas. Diferencia modesta pero lo hace mas practico que teorico.	
Shinojima N, Kochi M. 2003 2004 USA	Retrospectivo	adultos	113	OMS		Indep: genero, histologia, edad, topografia, lado, K preop, tipo de cirugía Dep: PLE, SV.			Mayor Sv en una media de 44,2 años (31-60 años), todos los que sobreviven mas son mujeres. H:M: 1,5:1. los mayor SV tuvieron HIC. Tiempo medio de dx de 4,8 semanas en mayor SV, en los demas fue de 19,1 semanas. K de 85 promedio en los de mayor SV. Tumor frontal en los de mayor SV. RT en mayor SV. SV 5,21 a 8,2 años; PLE hasta 7,5 años.	Pacientes adultos con GBM supratentorial que tiene terapia adyuvante, mujeres, con patron de delulas gigantes, representan un factor pronosotico favorable.	

Gbm: glioblastoma, AA: astrocitoma anaplásico; SV: sobrevida, PLE: periodo libre de enfermedad, HD: hemisferio dominante, HND: hemisferio no dominante, RT: resección total, RS: resección subtotal.