



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA

“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”

“CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA Y TUMORAL DE  
AMINOÁCIDOS COMO MARCADOR DE EDEMA Y MAL  
PRONÓSTICO EN CORRELACIÓN CON EL ÍNDICE DE EDEMA  
EN PACIENTES CON TUMORES SUPRATENTORIALES DEL  
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROCIROLOGÍA

PRESENTA:

DR. RABINDRANATH GARCÍA LÓPEZ

TUTORES:

DR. CAMILO RÍOS CASTAÑEDA

DR. JUAN BARGES COLL

DR. SERGIO MORENO JIMÉNEZ

QFB. IVÁN PÉREZ NERI



MÉXICO D.F,

2010



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.

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ



**“CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA Y TUMORAL DE AMINOÁCIDOS COMO  
MARCADOR DE EDEMA Y MAL PRONÓSTICO EN CORRELACIÓN CON EL  
INDICE DE EDEMA EN PACIENTES CON TUMORES SUPRATENTORIALES  
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:**

**NEUROCIRUGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. RABINDRANATH GARCÍA LÓPEZ**

**TUTOR:**

**DR. CAMILO RÍOS CASTAÑEDA**

**DR. JUAN BARGES COLL**

**DR. SERGIO MORENO JIMÉNEZ**

**QFB IVÁN PÉREZ NERI**

**Noviembre 12, 2010. México, DF.**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**  
**“MANUEL VELASCO SUÁREZ”**



DR. RICARDO COLIN PIANA  
**JEFE DE ENSEÑANZA**

DR. SERGIO GÓMEZ-LLATA ANDRADE  
**JEFE DE SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA**  
**PROFESOR TITULAR DE CURSO**

DR. CAMILO RÍOS CASTAÑEDA  
DR. JUAN BARGES COLL  
DR. SERGIO MORENO JIMÉNEZ  
QFB IVÁN PÉREZ NERI  
**DEPARTAMENTO DE NEURO-QUÍMICA**  
**SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA**  
**TUTORES DE TESIS**

DR. RABINDRANATH GARCÍA LÓPEZ  
**AUTOR DE TESIS**

**DEDICATORIA:**

**A LA G.:D.:G.:A.:U.:**

**A MI HIJO AMADO ZAHIR DRANATH Y A SARA RIVERA, MI AMOR Y RESPETO POR SIEMPRE.**

**A LA MUJER MÁS HERMOSA Y SABIA, QUE HE CONOCIDO EN TODA MI VIDA: MARÍA DEL PILAR VITE CISNEROS †, TE LLEVO SIEMPRE EN MI MENTE Y CORAZÓN.**

**A MIS PADRES ESTELA LÓPEZ VITE, MAESTRA, MADRE Y GUÍA A QUIÉN DEBO MIS LOGROS Y A RAFAEL GARCÍA ORTA, AMBOS POR DARMER UNA VIDA Y LA OPORTUNIDAD DE ENSEÑARME A RESPETARLA Y AMARLA.**

**A MIS HERMANOS YAHIR Y RAFAEL POR SU APOYO INCONDICIONAL Y AMOR.**

**A MIS MAESTROS QUE ME HAN ENSEÑADO LA FORMA CORRECTA DE APLICAR LA INTELIGENCIA ENCAMINADA A LOGRAR UN CRECIMIENTO HUMANO, INTELLECTUAL Y ESPIRITUAL Y EN BUSQUEDA DIARIA DE UN SER MEJOR.**

**A TODOS MIS AMIGOS QUE CONSIDERO PARTE DE MI FAMILIA Y QUE APRENDIMOS A LLEVAR UNA VIDA DENTRO Y FUERA DE UN HOSPITAL CONSIDERADO TAMBIÉN COMO NUESTRA CASA.**

**A NUESTRA CASA MÁXIMA DE ESTUDIOS UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

## ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	3
3. Antecedentes.....	5
3.1 Epidemiología de los tumores cerebrales.....	5
3.1.1 Incidencia y prevalencia.....	5
3.1.2 Morbilidad y mortalidad.....	6
3.2 Clasificación de los tumores del SNC de acuerdo a la OMS.....	7
3.3 Presentación clínica.....	8
3.4 Diagnóstico.....	9
3.4.1 Resonancia magnética nuclear de encéfalo y espectroscopía....	10
3.4.2 Resonancia magnética e índice de edema.....	11
3.5 Evaluación clínica del estado funcional del paciente.....	12
3.6 Fisiopatología.....	13
3.7 Avances en el manejo y modelos matemáticos aplicados en la génesis de progresión tumoral. ....	16
4. Planteamiento del problema.....	17
5. Justificación.....	18
6. Pregunta de investigación.....	18
7. Hipótesis.....	19
8. Objetivos.....	19
8.1 Objetivo general.....	19
8.2 Objetivos específicos.....	20
9. Materiales y métodos.....	20
9.1 Diseño del estudio.....	20
9.2 Universo de Estudio.....	23
9.2.1 Procedimiento e intervención planeada.....	23
9.2.2 Población objetivo.....	23
9.2.3 Población de muestreo.....	24

9.3 Criterios de inclusión.....	24
9.4 Criterios de exclusión.....	24
9.5 Variables e instrumentos de medición.....	25
9.5.1 Variables independientes.....	25
9.6 Parámetros de estudio.....	27
9.6.1 Parámetros clínicos.....	27
9.6.2 Parámetros radiológicos.....	27
9.6.3 Parámetros de laboratorio.....	27
10. Análisis estadístico.....	27
11. Consideraciones éticas.....	28
12. Recursos.....	28
12.1 Recursos humanos.....	28
12.2 Recursos físicos.....	28
13. Resultados y discusión.....	29
14. Conclusiones.....	41
15. Referencias bibliográficas.....	42
16. Anexos.....	47

## 1. RESUMEN.

### **Introducción.**

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) los tumores cerebrales representan la primera causa de morbi-mortalidad. Dentro de la fisiopatología descrita se ha asociado el edema cerebral como factor de mal pronóstico en los tumores que afectan el sistema nervioso central (SNC). En la actualidad se han estudiado marcadores biológicos de daño estructural a nivel de SNC a través de espectroscopia.

**Objetivo.** Evaluar la asociación entre el déficit neurológico producido por una lesión tumoral supratentorial del SNC y la concentración de taurina, glutamato, glicina, glutamina, citrulina, y arginina; en plasma y tejido tumoral asociados al edema secundario a la lesión y su relación con el pronóstico en el seguimiento de los pacientes durante 6 meses.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y analítico en el que se buscaron marcadores asociados con la magnitud de edema en diferentes grupos de tumores gliales y no gliales de localización supratentorial, así como la correlación de los niveles de dichos marcadores en relación al pronóstico de los pacientes y la relación con la estirpe histológica de las neoplasias.

**Resultados.** Se incluyeron 26 casos, de los cuales el 46.2% (12/26) correspondieron al sexo masculino, la mediana de edad fue 51 (15±80). Los tumores cerebrales se clasificaron de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) perteneciendo 23.1% al grado I, 26.9% al grado II, grado III 3.8% y grado IV 46.2%.

La concentración de glutamato (p 0.046), glutamina (p 0.027), glicina (p 0.013) y citrulina (p 0.017) en el tejido tumoral se comportó directamente proporcional al índice de edema. La concentración de glicina (p 0.038) y arginina (p 0.001) tuvo un comportamiento directamente proporcional con la escala de Rankin a los 6 meses.

La concentración de la arginina en el tumor fue inversamente proporcional con la Escala Pronóstica de Glasgow a los 6 meses (p 0.009). La concentración de glicina (p 0.033) y arginina (p 0.001) en el tejido tumoral se mostraron como marcadores biológicos de mal pronóstico, guardando una relación inversamente proporcional con la escala de Karnofsky a los 6 meses. La concentración de la taurina en plasma y tejido tumoral no tuvo una correlación significativa con el estado pronóstico funcional de los pacientes.

### **Conclusiones.**

Las concentraciones de los aminoácidos en el tejido tumoral se correlacionan de manera directamente proporcional con el índice de edema y la escala de Rankin e inversamente proporcional a la escala de Glasgow en este estudio. Sin embargo la taurina no guarda esta correlación.

**Palabras Claves:** Gliomas supratentoriales, edema, concentración de Taurina (Tau), Índice de Edema (IE).

## 2. INTRODUCCIÓN.

Aproximadamente el 75% de todos los tumores cerebrales primarios son clasificados como gliomas o meningiomas, siendo las histologías más frecuentes glioblastomas, astrocitomas y meningiomas (19, 63). Reportándose una tasa de prevalencia estimada para el 2010 de 221.8 casos por 100 000 habitantes, siendo esta mayor para las mujeres que para los hombres (54) de tumores tanto benignos como malignos.

Como lo describiremos a detalle más adelante en los antecedentes, la importancia de realizar este tipo de estudios radica en la alta incidencia, prevalencia y morbimortalidad de este tipo de lesiones no solamente en nuestro Instituto, si no también a nivel nacional y mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública.

En el INNN los tumores cerebrales son la 5ª causa de consulta de 1ª vez y la 1ª como causa de morbilidad y mortalidad, la mayoría asociados al edema cerebral secundario a neoplasias del SNC (43). Siendo los gliomas como veremos, el tipo de tumor más frecuente, correspondiendo como se ha reportado en varias series hasta el 50% del total de las neoplasias intracraneales (39, 74).

En la actualidad, diversos mecanismos y mediadores bioquímicos de edema cerebral, se han descrito, Ding y cols. reportan la importancia de la Aquaporina 4 como la clave para el mantenimiento de la homeostasis del agua y de la concentración iónica intracelular del sistema nervioso, sin embargo han encontrado también que la aquaporina 4 tiene un papel especial en los gliomas de alto grado, en especial en el glioblastoma multiforme encontrándola asociada a la malignidad de la neoplasia y formación de edema subsecuente (15).

Se ha estudiado la fisiopatología del edema cerebral en diversas condiciones, tales como isquemia, cambios en la osmolaridad plasmática, entre otras, con el fin de entender mejor los mecanismos y vías de producción del edema cerebral, se describe que los astrocitos son los principales componentes celulares en la formación de edema, perjudicando también de manera secundaria la perfusión cerebral y causando daño isquémico adicional (28). En cuanto a los cambios en la osmolaridad y las diferentes vías descritas sensibles a estos cambios, podemos observar que la liberación de osmolitos orgánicos juega un papel importante, entre ellos la taurina. También diversos aminoácidos como la glicina, el glutamato y el aspartato se han asociado en respuesta al edema (47).

Como podemos observar el edema cerebral es uno de los principales factores asociados a tumores del sistema nervioso, por lo que es necesario conocer y aplicar diversas escalas tanto por imagen como clínicas para cuantificar el grado de edema asociado a lesiones de estirpe glial y no glial y que a su vez que nos refleje el pronóstico de vida y funcional de los pacientes.

Sin embargo, a pesar de los avances y mejor conocimiento en la fisiopatología del edema cerebral asociado a tumores del SNC, no hay en la actualidad ningún marcador bioquímico directamente relacionado con la severidad del edema en pacientes con tumores cerebrales y que a su vez se relacione con el pronóstico de los pacientes.

Se han descrito diversos factores aislados, pero en este caso pretendemos describir un marcador biológico de edema y radiológico en relación con el estado funcional de los pacientes con tumores cerebrales.

### **3. ANTECEDENTES.**

#### **3.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES CEREBRALES.**

##### **3.1.1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA.**

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) tienen una alta incidencia y prevalencia a nivel nacional como mundial. En EUA el último análisis estadístico de “Central Brain Tumor Registry” (CBTRUS) correspondiente al año 2004-2006 y publicado en febrero del 2010 se reportó una incidencia de 18.71 casos por 100, 000 habitantes/año para todos los tumores tanto benignos como malignos (9).

La incidencia reportada correspondiente a los tumores malignos es de 7.19 por 100, 000 personas por año, siendo la tasa mayor en mujeres que en hombres (19.88 y 17.44 por 100, 000 personas/año respectivamente).

En base en lo anterior se estiman 62, 930 casos nuevos de tumores primarios del sistema nervioso tanto benignos como malignos en Estados Unidos para el año 2010 (9).

A nivel mundial la incidencia para tumores primarios malignos del SNC en el año 2002 fue de 3.7 y 2.6 por 100, 000 habitantes/año tanto para hombres como para mujeres respectivamente, esto representa una cifra estimada de 108, 277 hombres y 81, 305 mujeres quienes son diagnosticados con un tumor primario maligno del SNC (9).

El índice de prevalencia es un problema de salud pública actual, ya que estimado para todos los tumores primarios del Sistema Nervioso Central es de 209 por 100 000 habitantes en el 2004.

### **3.1.2. MORBILIDAD Y MORTALIDAD.**

El tiempo de supervivencia después del diagnóstico de tumores cerebrales varía mucho según el tipo histológico y la edad al diagnóstico. Para cada grupo de edad, la probabilidad relativa de supervivencia es menor en los pacientes con glioblastoma y para los grupos de mayor edad. Por lo que dentro de los muchos factores pronósticos ya conocidos, la edad y el estado clínico son los más aceptados.

En el año 2009 se estimaron 12, 920 muertes atribuidas a tumores malignos del SNC en los Estados Unidos. Se reporta una probabilidad relativa de supervivencia a 2 y 5 años, asociada a tumores primarios malignos del encéfalo, diagnosticados entre 1998 y 2003 de 37,7% y 30,2%, respectivamente. En un periodo más prolongado, de 1973 a 2003, la probabilidad de sobrevivir a 2 años a un tumor maligno en los hombres (35,2%) fue ligeramente inferior al de las mujeres (35,6%), sin embargo ha aumentado del 28,5% en 1975 a 38,7% en 2002 (4).

En México, un estudio realizado por López-González y Sotelo reportan que el glioblastoma multiforme (GBM) representa el 28% del total de los gliomas atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, lo cual corresponde al 9% del total de todas las neoplasias.

En dicho estudio se reporta una sobrevivencia de los pacientes portadores GBM del 41% en menos de un año, 39% entre 1 y 2 años, 12% entre 2 y 3 años y solamente 8% mayor a tres años (39).

Un estudio publicado por Fadul y cols, de pacientes tratados quirúrgicamente por gliomas supratentoriales, mostró una mortalidad del 3.3% y una morbilidad del 31.7%. Funcionalmente hubo un cambio significativo en el deterioro del estado funcional en de 19.7% de los pacientes que a su vez se correlaciona de manera estrecha con la localización y profundidad de la lesión (16).

Lo cual nos demuestra claramente que no solamente afecta la supervivencia de los pacientes, sino su deterioro en el estado funcional de los mismos, teniendo una repercusión a nivel familiar, social y por ende económico en el país. Sin olvidar factores importantes que reflejan el pronóstico de vida y funcional de cada paciente, además del grado de malignidad tumoral, tales como la edad del diagnóstico, la localización y el comportamiento tumoral (63).

### **3.2. CLASIFICACIÓN.**

La primera clasificación sistemática de los tumores del SNC fue realizada en 1926 por Bailey y Cushing (5, 17), posteriormente en 1949 Kernohan propone una nueva clasificación en donde estatifica y divide a los gliomas en cuatro grupos basado en ciertos rasgos microscópicos, además de notar una estrecha relación entre la edad del paciente, el grado histológico de malignidad y el tiempo de supervivencia (33).

En 1988 surge otra clasificación en la que se toman en cuenta cuatro aspectos morfológicos: atipia nuclear, mitosis, proliferación endotelial y necrosis propuesta por Daumas-Duport, teniendo el Grado I en donde no existe ninguno de estos componentes, en el Grado II existe uno, en el Grado III dos componentes y en el Grado IV debe tener tres o más hallazgos de los antes mencionados (11).

La Organización Mundial de la Salud en 1979 publicó una clasificación que posteriormente recibió diversas modificaciones (67). Siendo la clasificación morfológica de los tumores la que permanece como estándar de oro en la neuro-oncología como lo describe Louis David en el 2007 (40) en la que podemos a su vez observar el tipo de tumores y el grado de cada uno de ellos de los tumores incluidos en el presente estudio, siendo seleccionados los de bajo grado (grado I y II de la OMS) y los de mayor malignidad (grado III y IV de la OMS).

### 3.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Los tumores cerebrales pueden causar un déficit neurológico focal (hemiparesia, afasia) o generalizado (secundario a un aumento de la presión intracraneal como cefalea, náusea, vómito y parálisis del VI nervio craneal), crisis convulsivas o alteraciones del estado mental (13).

La sintomatología es variada dependiendo de la edad a la que se presente un tumor cerebral y depende también de la localización de los mismos, siendo los signos neurológicos iniciales más frecuentes el desarrollo de déficit neurológico progresivo (68%), y con menor frecuencia la presencia de paresia en el 45% de los casos (13).

La cefalea es el síntoma inicial más frecuente, se presenta aproximadamente en el 50% de los casos, siendo descrita típicamente como difusa y más es más notable por el paciente al despertar por las mañanas y asociada hasta en el 17% de los pacientes a náuseas y vómito (20, 55).

Las crisis convulsivas ocurren con una presentación variable que va desde el 15 al 95%, con un promedio del 26%. Por lo general, las crisis convulsivas de acuerdo a su localización son de tipo focal, sin embargo las crisis pueden generalizarse y causar pérdida del estado de alerta. En el estado posictal la presencia de hemiparesia o afasia (descrito como fenómeno de Todd) podría ayudarnos a identificar la topografía del tumor. En la **tabla 1** se resumen las principales características clínicas en la manifestación de los tumores cerebrales.

**Tabla 1. Tumores cerebrales**

<b>Síntomas de tumores cerebrales</b>				
<i>Síntoma</i>	<i>Tipo de tumor</i>			
	Gliomas de bajo grado	Gliomas malignos	Meningioma	Linfoma primario del SNC
	<b>Porcentaje con los síntomas</b>			
Cefalea	40	50	36	35
Epilepsia	65-95	15-25%	40	17
Hemiparesia	5-15	30-50	22	24
Afección del estado de conciencia	10	40-60	21	61

Obtenido de: DeAngelis LM: Brain tumors. *N Engl J Med* 344:114-123, 2001.

Dentro la etiología de la cefalea descrita en tumores cerebrales, se atribuye al aumento de la PIC asociada a efecto de masa tumoral, sin embargo debemos considerar algunos de los diagnósticos diferenciales que en ocasiones se asocian a este tipo de lesiones como hidrocefalia, edema o hemorragia, asimismo se ha descrito invasión o compresión de estructuras sensibles al dolor, secundaria a defectos visuales, hipertensión arterial secundaria a aumento de la PIC. Otros déficits neurológicos focales debido al crecimiento, localización e invasión tumoral en el SNC son la pérdida gradual de la visión, de la cual el paciente no es capaz de reconocer dicho déficit hasta etapas muy avanzadas.

### **3.4. DIAGNÓSTICO.**

El estándar de oro para el diagnóstico de los pacientes con este tipo de lesiones seguirá como siempre se ha descrito, una detallada y meticulosa evaluación clínica, sin embargo gracias a estudios de gabinete tan desarrollados nos permiten planear un abordaje quirúrgico, predecir el tipo de tumor y la cercanía como áreas elocuentes que debemos preservar durante la cirugía.

### **3.4.1. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ÉNCEFALO Y ESPECTROSCOPIA.**

Recientemente la resonancia magnética (IRM) con espectroscópica, es de mucha utilidad, ya que de forma gráfica nos permite conocer las áreas en proporción al número de núcleos detectados en el tejido e identificar, entre otros, los valores relativos de N-acetilaspártato, colina, creatina, lactato, lípidos, mioinositol o glutamato-glutamina, establecer cocientes que orientan al diagnóstico y proveen información útil para la toma de decisiones respecto al manejo (14) así como el complemento con técnicas nuevas que nos proporcionan imágenes de IRM funcional, útiles para planear el manejo quirúrgico y preservar la función (57).

Así, la colina informa sobre la formación de membranas, el N-acetilaspártato sobre la integridad neuronal, el mioinositol sobre la regulación osmótica, el glutamato es un neurotransmisor excitador y la glutamina un metabolito de la depuración del amonio que se localiza en el interior de los astrocitos. El lactato informa sobre el metabolismo anaerobio una vez agotada la vía oxidativa y los lípidos sobre la presencia anormal de ácidos grasos insaturados (24, 35).

La espectroscopía de alta resolución ha sido de gran utilidad ya que es posible demostrar el contenido de taurina en gliomas del alto grado y bajo grado así como la cuantificación de distintos aminoácidos involucrados en el grado de malignidad de los tumores (52).

La detección de taurina mediante espectroscopia por IRM, se ha utilizado para la contribuir al diagnóstico diferencial en tumores de fosa posterior en edad pediátrica, encontrando que la concentración de taurina se encuentra incrementada en tumores de alta malignidad como el meduloblastoma y disminuida en los astrocitomas cerebelosos (41).

De esta manera vemos como la espectroscopia por IRM aporta una información de gran valor en la caracterización tumoral, la valoración de su grado de agresividad y el diagnóstico diferencial entre distintas estirpes tumorales.

### **3.4.2. RESONANCIA MAGNÉTICA E ÍNDICE DE EDEMA.**

En relación con el diagnóstico por imagen, una manera útil de evaluar el edema perilesional y la relación existente con el grado de malignidad de algunos tumores, así como la importancia en el tipo de irrigación hacia los mismos, encontramos en la literatura que diversos estudios han descrito y utilizado el Índice de Edema (IE) para meningiomas y evaluación clínica posterior a la radiación o simplemente la asociación al diagnóstico definitivo del tumor (25, 31, 65).

Para obtener el IE se utilizan imágenes de IRM ponderadas en secuencia T2 y las imágenes con gadolinio en T1. Se debe realizar una medición de la hiperintensidad adyacente al tumor para el edema y deben medirse los diámetro máximos en sus tres dimensiones (rostrocaudal, dorsoventral y lateromedial), posteriormente se debe realizar las mismas mediciones en el tumor. De está manera se obtiene el volumen de ambos, para poder así realizar una relación del volumen del edema peritumoral y el volumen del tumor conceptualizado como el Índice de Edema (37, 73).

Respecto al edema peritumoral en relación con tumores de estirpe glial y no glial, se ha reportado una diferencia significativa representada por el aumento compensatorio en las actividades de la glutamina provocando una expansión del espacio extracelular, siendo por lo tanto un importante marcador en la integridad estructural de la matriz glial (35), asimismo se ha estudiado la correlación del Índice de Edema y los factores moleculares en pacientes con meningiomas sometidos a radioneurocirugía y su predicción del pronóstico de los pacientes (31).

### 3.5. EVALUACIÓN CLÍNICA DEL ESTADO FUNCIONAL DEL PACIENTE.

Diversas escalas se han utilizado y descrito para evaluar tanto el estado físico como funcional de pacientes con tumores cerebrales o daños difusos en el SNC como el secundario a enfermedades cerebrovasculares.

Entre las más frecuentemente utilizadas está la Escala de Coma de Glasgow (ECG) descrita desde 1974 por Teasdale y Jennett utilizada de forma universal para evaluar de forma inicial y práctica el estado de conciencia (18, 61, 66). Para la evaluación inicial y el seguimiento funcional de los pacientes se han descrito diversas escalas, las comúnmente utilizadas son la Escala Modificada de Rankin (69) y Escala de Karnofsky (32) y la Escala Pronóstica de Glasgow (29) descritas en la **Tabla 2**.

A. ESCALA DE COMA DE GLASGOW		B. ESCALA MODIFICADA DE RANKIN	
Exploración clínica	Puntuación		
<b>Respuesta ocular</b>		<b>0.</b>	<b>Sin síntomas.</b>
Apertura espontánea	4	<b>1.</b>	<b>Sin incapacidad importante</b> Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
Ante el estímulo verbal	3	<b>2.</b>	<b>Incapacidad leve</b> Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de ver por sus intereses y asuntos sin ayuda.
Ante el dolor	2	<b>3.</b>	<b>Incapacidad moderada</b> Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma.
Ausente	1	<b>4.</b>	<b>Incapacidad moderadamente severa</b> Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua.
<b>Respuesta verbal</b>		<b>5.</b>	<b>Incapacidad severa</b> Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
Orientada	5	<b>6.</b>	<b>Muerte</b>
Confusa	4		
Inapropiada	3		
Ininteligible	2		
Ausente	1		
<b>Respuesta motora</b>			
Obedece órdenes	6		
Localiza al dolor	5		
Retira ante dolor	4		
Respuesta flexora (decorticación)	3		
Respuesta extensora (descerebración)	2		
Ausente	1		

*Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974 Jul 13;2(7872):81-4.*

*Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988 May;19(5):604-7.*

**Tabla 2.** Escalas utilizadas durante la evaluación clínica de los pacientes mostrando los parámetros que evalúan cada una de ellas y el puntaje respectivo. **A.** Escala de Coma de Glasgow **B.** Escala modificada de Rankin.

**C. ESCALA DE KARNOFSKY**

Actividades	Puntuación
Normal.	100
Llevar a cabo una actividad normal con signos o síntomas leves.	90
Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas.	80
Capaz de cuidarse, incapaz de actividad normal o trabajo activo.	70
Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.	60
Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.	50
Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.	40
Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.	30
Gravemente enfermo. Tratamiento activo necesario.	20
Moribundo, irreversible.	10
Muerto.	0

*Karnofsky DA BJ: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. CM Macleod (Ed) Evaluation of Chemotherapeutic Agents New York, Columbia U Press. 1949.*

**D. ESCALA PRONÓSTICA DE GLASGOW**

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

*Jennett B, Bond M. "Assessment of outcome after severe brain damage." Lancet 1975 Mar 1;1(7905):480-4*

**Continuación Tabla 2.** Escalas utilizadas durante la evaluación clínica de los pacientes. C. Escala de Karnofsky. D. Escala Pronóstica de Glasgow.

### 3.6. FISIOPATOLOGÍA.

El edema cerebral asociado a los tumores cerebrales es responsable de la alta morbilidad y mortalidad en los pacientes. Los astrocitos se han implicado en la fisiopatología del edema, a fin de mantener el volumen celular dichas células capturan o liberan osmolitos orgánicos, tales como la taurina, que está presente en el cerebro en altas concentraciones, implicado en la regulación del volumen y la función celular (26, 68).

La Taurina (ácido 2-aminoetanosulfónico) es un aminoácido que encuentra en altas concentraciones en músculos, cerebro, corazón, sangre, etc. Se sugiere que la taurina desempeña un papel importante en la modulación de la excitabilidad neuronal, osmorregulación, y la termorregulación, también se le han descrito mecanismos anticonvulsivos y resistencia a la hipoxia (8, 26, 60). Efectos antihipertensivos de la taurina se ha demostrado en diversos modelos experimentales (21, 22, 44).

Se ha descrito, en la fase de regulación de los astrocitos sometidos a un medio hiposmolar una depleción celular del contenido de taurina hasta del 64% (26, 51, 59) en especial en células del hipocampo (36). Así como una estrecha asociación entre la taurina y la conductancia del cloro, la cual se encuentra disminuida en astrocitos neoplásicos involucrado en la regulación del volumen, siendo los astrocitos sensibles a la liberación de taurina los localizados en el núcleo supraóptico del hipotálamo (70, 71). Sin embargo encontramos en otra revisión que las funciones de la Taurina en comparación con otros aminoácidos con efectos bien establecidos en el SNC, aún no se han establecido de manera concluyente, describiendo otra función de la Taurina, la cual imita la función del GABA debido a las propiedades agonistas hacia el receptor GABA (A) lo cual contribuye a la neuroprotección y osmorregulación (1, 3).

Se ha propuesto que los astrocitos bajo estrés y la influencia del FNT- $\alpha$ , aumentan la recaptación de la taurina y proporcionan protección contra la inflamación provocados por la toxicidad del óxido nítrico producido a partir de la microglia.

También se ha descrito que la taurina cloramina, un metabolito de la taurina, actúa reduciendo la disponibilidad de óxido nítrico que es un vasodilatador potente. Este fenómeno ha sido ampliamente estudiado sin embargo la fisiopatología aun se mantiene poco entendida. Siendo de esta manera la vía para la génesis de los procesos inflamatorios involucrados dentro las mas importantes causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes.

De esta manera se le han atribuidos diversas funciones a la Taurina, siendo una de las más importantes la acción como osmoregulador y su correlación con el desarrollo de edema cerebral. Se ve involucrado el co-transportador sodio-potasio-cloro, el cual cuando se activa contribuye a la inducción de acidosis y edema de las células gliales en diversas condiciones neurológicas (28).

En el Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México se han realizado diversos estudios en relación con la fisiología de la taurina, uno de ellos nos demuestra que en astrocitos cultivados en un medio con altas concentraciones de potasio producen liberación de taurina e inflamación celular consiguiente, por lo tanto se implica a la taurina en los procesos de regulación del volumen celular en los astrocitos y se ha propuesto que la taurina puede jugar un papel importante como una sustancia osmóticamente activa en el cerebro en situaciones de hiponatremia siendo ésta la principal causa de edema cerebral hiposmolar (47-50, 58).

Diversos estudios nos indican la importancia de la cuantificación de Taurina tanto en el tejido tumoral como en el extratumoral, uno de ellos reportado por Cubillos y cols., quienes determinaron las concentraciones de Taurina en pacientes con gliomas y meningiomas, así como la correlación clínica considerando el deterioro funcional de los pacientes por medio de la escala de Karnofsky, concluyendo que los niveles de Taurina es mayor en el tejido tumoral que en el tejido extratumoral en las dos poblaciones, pudiendo estar relacionados con las funciones específicas del aminoácido tanto de protección o proliferación celular, así mismo reportan que la diferencia encontrada en los dos tipos de tumores puede estar en relación con la malignidad de los mismos (10).

Otro estudio reportado por Bianchi, muestra la importancia del conocimiento de las concentraciones extracelulares de taurina encontrando una elevación significativa de las concentraciones de este aminoácido en relación con el grado de proliferación celular y la asociación con edema (7).

No solamente se han reportado los incrementos de la Taurina en relación con los gliomas de alto grado, si no también se ha tratado de entender la fisiopatología como lo hemos comentado previamente, por ejemplo, Nakamura encontró en las células tumorales un transportador de Taurina de alta afinidad, y la señal de

transducción mediada por una PCK juega un papel importante en la regulación del transporte de y concentración de Taurina en las células tumorales (42).

En modelos experimentales se ha observado incremento de las concentraciones de glutamina en la corteza frontal en los estado precoma secundario al edema cerebral provocado por una falla hepática aguda y de manera paralela una disminución de los osmolitos orgánicos como la taurina y el mioinositol (76). En relación con la falla hepática, se ha demostrado que el amonio, induce una alteración en el flujo neto de los aminoácidos excitatorios Aspartato y Glutamato y de la Taurina con función inhibitoria, modulado por el incremento de la concentración de potasio del medio, simulando un estado de despolarización, por lo que de esta manera se le han descrito a la Taurina funciones neuroprotectoras (75).

### **3.7. AVANCES EN EL MANEJO Y MODELOS MATEMÁTICOS APLICADOS EN LA GENESIS DE PROGRESIÓN TUMORAL.**

Nuevos tratamientos del cáncer están siendo desarrollados para activar la apoptosis del tumor y un método in vivo de la detección de la apoptosis y la respuesta al tratamiento temprano sería de gran valor. Opstad en Inglaterra concluye con la ayuda de IRM y espectroscopia se puede determinar el perfil bioquímico del tumor en vivo, correlacionado con la biopsia histopatológica, presentado una cuantificación de la apoptosis, la densidad celular y necrosis. Encontrando además una correlación significativa de la taurina con la densidad celular por apoptosis en tanto tumores no necróticos como necróticos. Sugiriendo de está manera que la señal de taurina en astrocitomas puede ser un biomarcador de apoptosis que es independiente del estado del tumor ya sea necrótico o no (45).

Recientemente se ha tratado de estudiar la fisiopatología y cinética de la invasión tumoral hacia el tejido cerebral sano adyacente, lo que podría explicar la recurrencia de los gliomas a pesar de realizar una exéresis completa de la lesión mediante cirugía. Como bien sabemos a pesar de los avances en las técnicas de imagen en el diagnóstico de tumores cerebrales, aún no se ha encontrado la manera de identificar la invasión tumoral hacia el tejido adyacente aparentemente sano, motivo por el cual se han descrito modelos matemáticos aplicados al entendimiento de esta invasión, encontrando aparente movilidad celular en la sustancia blanca mayor que en la sustancia gris, para lo cual utilizaron IRM ponderada en T2, existiendo probablemente una relación muy cercana con lo descrito en el índice de edema. De esta manera se pretende detener la invasión en una etapa inicial del crecimiento tumoral inhibiendo ciertas proteasas como una estrategia terapéutica útil y quedando una oportunidad de encontrar otra forma y vía de manejo para los gliomas en un futuro (23, 56, 64).

Por lo tanto el conocimiento de los mecanismos en el proceso de edema cerebral asociado a gliomas nos dirigirá seguramente hacia mejores y nuevas terapias que ayuden a mejorar el pronóstico de los pacientes.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los tumores cerebrales son una de las principales causas de atención en la consulta externa en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, lo que motivó a la realización de esta investigación.

Los tumores cerebrales representan en la actualidad, tanto en nuestra sociedad como a nivel mundial una alta tasa de morbilidad y mortalidad, por lo que se considera un problema de salud pública, repercutiendo a nivel tanto individual, familiar y social en costos elevados, así como en una pobre esperanza de vida.

No hay en la actualidad un indicador temprano del pronóstico, ni se han descrito marcadores accesibles y no invasivos en relación con la actividad metabólica del tumor y complicaciones adyacentes como edema cerebral asociado.

## **5. JUSTIFICACIÓN.**

Existen en la actualidad pocos marcadores biológicos de daño estructural a nivel del sistema nervioso central, de los cuales los mecanismos de edema cerebral secundario a lesiones de origen glial aún no se conocen en su totalidad, así como la manera de actuar en sus mecanismos de producción y diseminación de las células neoplásicas, para así limitar el daño secundario producido por el mismo edema.

La Taurina se ha intentado asociar a protección de daño neuronal hipóxico y en relación con neurotransmisores excitatorios como el glutamato.

La posibilidad de encontrar marcadores biológicos que nos permitan predecir el pronóstico clínico funcional en estos grupos de pacientes impactaría en la evaluación clínica inicial y permitiría implementar medidas terapéuticas en las fases tempranas de las enfermedades encaminadas a disminuir la morbimortalidad asociada y mejorar el pronóstico funcional. Así como la asociación de fármacos los cuales disminuyan el daño neuronal y funcionen como neuroprotector.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cual es la relación que guarda la concentración de los aminoácidos en plasma y tejido tumoral de los pacientes con tumores del SNC de localización supratentorial con el índice de edema y pronóstico?

## 7. HIPÓTESIS.

### + Ho:

- Los niveles de taurina, glicina, glutamato, glutamina, arginina y citrulina no correlacionan con la magnitud del edema ni con el contenido del aminoácido tumoral.
- Los niveles de los aminoácidos no correlacionan con el desenlace de los casos.

### + H1:

- Los niveles plasmáticos de taurina correlacionan directamente con la magnitud del edema cuantificado mediante el índice de edema y su concentración es directamente proporcional con el contenido del aminoácido en el tejido tumoral y están asociados con el desenlace de los casos.

## 8. OBJETIVOS.

### 8.1. OBJETIVO GENERAL.

- + Evaluar la correlación de los aminoácidos taurina, glicina, glutamato, glutamina, arginina y citrulina en plasma y tejido tumoral con el pronóstico funcional y el índice de edema de los pacientes con tumores del SNC de localización supratentorial.

## **8.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- ✦ Correlacionar las concentraciones plasmáticas y del tejido tumoral de los aminoácidos con la estirpe histopatológica de acuerdo al grado de malignidad de la lesión mediante la clasificación de la OMS.
  
- ✦ Correlacionar las concentraciones de los aminoácidos en plasma y tejido tumoral con el índice de edema.
  
- ✦ Correlacionar las concentraciones de los aminoácidos en plasma y el tejido tumoral con el pronóstico funcional de los pacientes a los 6 meses.

## **9. MATERIALES Y MÉTODOS.**

### **9.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y analítico.

Se incluyeron pacientes ingresados al INNN con diagnóstico de lesión de localización supratentorial, de estirpe glial y no glial. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron dexametasona desde su ingreso al hospital. Se obtuvieron muestras de sangre a su ingreso al quirófano, durante la cirugía posterior a la apertura dural y a las 48 horas posterior a la exéresis tumoral, en las cuales se analizaron los niveles de taurina, glicina, glutamato, glutamina, arginina y citrulina en el tejido tumoral. Se realizó una correlación tanto cualitativa como cuantitativa buscando la relación con los pacientes que desarrollan mayor edema cerebral y la relación con el estirpe glial de cada tumor así como la asociación con el pronóstico a los 6 meses.

Se incluyeron para el estudio pacientes con diagnóstico de gliomas supratentoriales sin terapéutica previa como cirugía, radiación o quimioterapia, solo que hayan recibido tratamiento mediante dexametasona, que ingresaron al servicio de Urgencias o Neurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, entre Mayo del 2010 y Noviembre del 2010 y que hayan firmado el consentimiento informado para realización de procedimiento quirúrgico.

Los departamentos que colaboraron en el estudio fueron los siguientes:

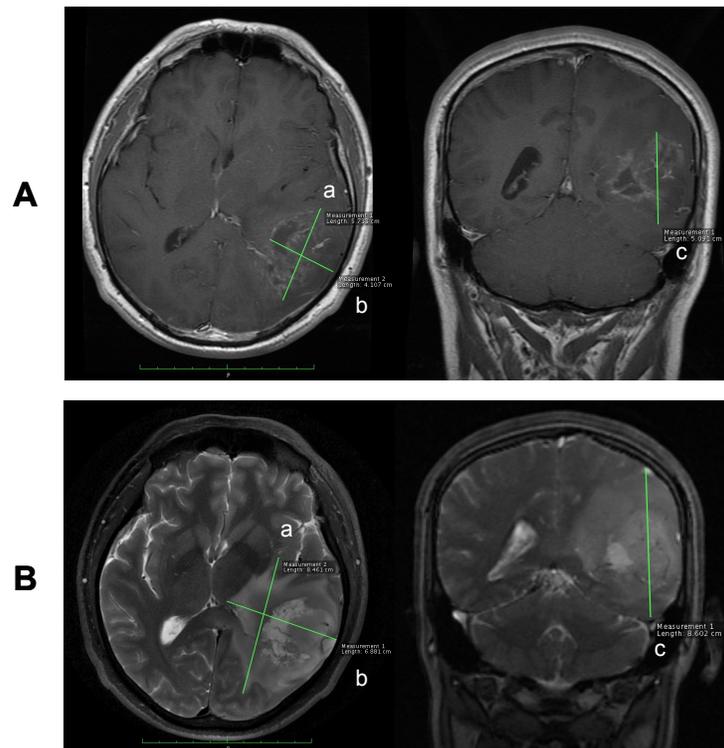
- Servicio de Neurocirugía.
- Servicio de Radioneurocirugía.
- Servicio de Neurología.
- Departamento de Neuroquímica.

Se tomaron muestras de sangre periférica a todos los pacientes que acepten ingresar al protocolo y que cumplan con los criterios de inclusión del mismo, se almacenaron las muestras en tubos de ensayo previamente rotulados mediante numeración seriada para cuantificar taurina y aminoácidos. Las muestras se desproteinizaron con ácido perclórico al 70% y posteriormente se neutralizaron con solución saturada de carbonato de potasio. Se centrifugaron a 15,000 rpm durante 15 minutos. Los sobrenadantes fueron analizados por cromatografía líquida de alta eficacia (*High performance liquid chromatography* - HPLC) como hemos reportado previamente (53).

Los pacientes fueron evaluados inicialmente mediante escalas convencionales de estado neurológico: Escala de Coma de Glasgow, Índice de Karnofsky y la Escala Modificada de Rankin. Se tomo la primer muestra sanguínea previo al procedimiento quirúrgico (antes de la apertura dural), durante la descompresión tumoral (posterior a la apertura dural) y posteriormente a las 48 horas después de la cirugía. Se realizó una nueva evaluación mediante las mismas escalas de severidad a los dos días del postoperatorio y al momento del alta.

Se dio seguimiento al paciente mediante la consulta externa realizando y evaluando la Escala Pronostica de Glasgow (EPG), Índice de Karnofsky (IK) y escala de Rankin.

Con ayuda de resonancia magnética nuclear ponderada en T2, se cálculo el Índice de Edema en todos los pacientes, el cual consiste como lo hemos descrito previamente, en la diferencia del volumen del edema menos el volumen tumoral y dividido a su vez entre el volumen tumoral dando como resultado este Índice, el cual se muestra en la **figura número 1**.



**Figura 1. Índice de Edema (IE).** IRM en la que se observa el método de obtención del IE. **A)** IRM en fase contrastada en la que se observan los diámetros máximos del tumor (radio a y b) en cortes axiales y coronales (radio c). **B)** IRM en fase T2 en la que se observa la medición de los diámetros máximos en la zona de edema perilesional (a, b, c). El volumen resultante del tumor y del edema ( $V_{T \text{ y } E}$ ) fueron obtenidos utilizando la fórmula para un esferoide:  $V = 4/3 \pi \times abc$ . **Índice de Edema =  $(V_{E-T}) / (V_T)$ .**

## **9.2. UNIVERSO DE ESTUDIO.**

### **9.2.1. PROCEDIMIENTO E INTERVENCIÓN PLANEADA.**

- a) A su ingreso al INNyN MVS se evaluó al paciente para decidir si cumple criterios de inclusión en el estudio.
- b) Se solicitó la autorización para el procedimiento quirúrgico a través de la carta de consentimiento informado.
- c) Se tomaron los exámenes de laboratorio iniciales: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos así como la muestra para la determinación de Taurina y otros aminoácidos.
- d) Se tomaron muestras para la determinación de los aminoácidos durante el procedimiento quirúrgico en el momento de la apertura dural.
- e) Cuarenta y ocho horas posteriores al procedimiento quirúrgico se tomó una tercera muestra para evaluar nuevamente las concentraciones de Taurina.
- f) Se dio seguimiento clínico hasta al alta del paciente y posterior a la misma durante 4 y 6 meses posteriores.
- g) Se capturaron además 10 personas voluntarias aparentemente sanas y con por lo menos 8 horas de ayuno y que no hubieran ingerido ningún medicamento en las últimas 24 horas como sujetos control. Estos controles se les determinó taurina, arginina, citrulina, glutamato, glicina y glutamina, los cuales serán utilizados como controles basales.

### **9.2.2. POBLACIÓN OBJETIVO.**

Pacientes que ingresaron al Instituto quienes se documente por estudio de imagen (Tomografía Computada y Resonancia Magnética de Encéfalo) la presencia de tumoración que sugiera lesión de origen glial y en menor proporción lesiones de aspecto benigno como grupo control en el INNyN MVS quienes no hallan sido sometidos a tratamiento quirúrgico previo, ni aquellos quienes recibieron radioterapia o quimioterapia previamente.

### **9.2.3. POBLACIÓN DE MUESTREO.**

Se seleccionaron los casos por medio de muestreo consecutivo en un periodo de seis meses.

### **9.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

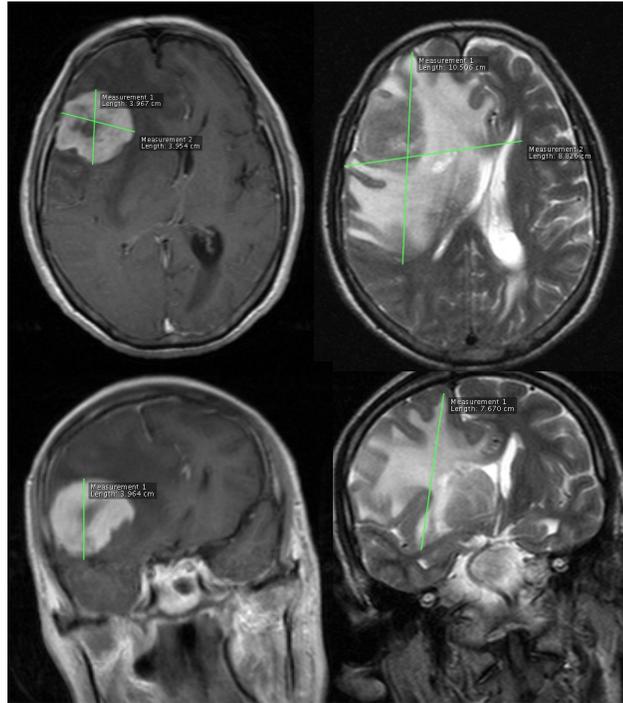
- ✚ Sospecha de tumoración de estirpe glial por estudio de imagen del sistema nervioso central de localización supratentorial.
- ✚ Pacientes entre 18 y 70 años de edad.

### **9.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- ✚ Pacientes con antecedente de radioterapia y/o radiocirugía.
- ✚ Estado epiléptico convulsivo.
- ✚ Pacientes en estado de choque o deshidratación grave.
- ✚ Pacientes en los que se presente sangrado venoso y/o edema asociado a la técnica quirúrgica.

Se seleccionaron los pacientes de acuerdo a los criterios antes establecidos. A estos pacientes se les tomó una muestra sanguínea para medición de niveles de taurina, arginina, citrulina, glutamato, glicina y glutamina antes del procedimiento quirúrgico, posterior a la apertura dural durante la cirugía y la tercera muestra se tomó 48 horas posteriores a la cirugía.

Los pacientes fueron evaluados mediante tomografía inicial además de IRM preoperatorio con secuencia T2, FLAIR y se calculo el Índice de Edema en cada uno de ellos, como se muestra en la **figura No. 2**.



**Figura No. 2.** Paciente No. 11 en el que se observa un IE de 10.43, presencia de papiledema, y niveles altos significativos de taurina y glicina tanto en plasma como en el tejido tumoral. El reporte de patología correspondió a un **Glioblastoma multiforme** (Grado IV de la OMS).

Se notificaron los casos en que fue necesario realizar la cirugía por edema cerebral importante.

Se realizó el análisis estadístico comparando los niveles de taurina y el resto de aminoácidos con los pacientes que desarrollaron mayor edema cerebral y con los pacientes que no desarrollaron edema desde el preoperatorio.

Se realizó un estudio comparativo entre los niveles de los factores antes descritos y las escalas de Glasgow, Karnofsky, GOS, a las 48 horas de la cirugía y posterior al motivo del alta ya sea por mejoría, máximo beneficio o defunción.

Se realizó un análisis estadístico entre los niveles de taurina, arginina, citrulina, glutamato, glicina y glutamina con los pacientes que desarrollaron o no edema cerebral, así como una relación entre los niveles encontrados y la severidad del edema cerebral asociado a la lesión glial. Se utilizaron como controles los pacientes que no desarrollaron edema.

## 9.5. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.

### 9.5.1. VARIABLES INDEPENDIENTES.

#### I. Variables demográficas

- a. Edad
- b. Género

#### 2. Variables clínicas

- a. Tiempo de evolución de la tumoración sin evidencia clínica neurológica y el grado de edema que presente en el estudio inicial.

#### 3. Características histológicas de la tumoración.

VARIABLE	DEPENDIENTE O INDEPENDIENTE	NOMINAL, ORDINAL O NUMÉRICA	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Concentración plasmática de Aminoácidos	Dependiente	Numérica	HPLC
Características histopatológicas de la tumoración	Dependiente	Nominal	Determinación mediante biopsia de tejido obtenido en el post-quirúrgico con tinción HE.

## **9.6. PARÁMETROS DE ESTUDIO.**

### **9.6.1. PARÁMETROS CLÍNICOS.**

- ✚ Escala de Coma de Glasgow.
- ✚ Índice de Karnofsky.
- ✚ Escala Pronostica de Glasgow.
- ✚ Escala de Rankin.

### **9.6.2. PARÁMETROS NEURORADIOLÓGICOS.**

- ✚ Tomografía computada de cráneo.
- ✚ Resonancia Magnética Nuclear ponderada en T2, FLAIR.
- ✚ Cálculo del Índice de Edema.

### **9.6.3. PARÁMETROS DE LABORATORIO.**

- ✚ Niveles de Taurina en plasma y tejido tumoral.
- ✚ Niveles de Taurina, Arginina y Glutamina en tejido tumoral.
- ✚ Biometría Hemática completa, Química sanguínea, TP y TPT.
- ✚ Niveles de Taurina en el tejido tumoral.

## **10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizaron pruebas correlación de Spearman utilizando el programa SPSS 17.

## **11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Los familiares fueron informados acerca del estudio, y recibieron respuesta a cualquier pregunta, aclaración sobre los riesgos y posibles beneficios. Los pacientes incluidos en el estudio fueron los que previamente firmaron el consentimiento informado para la cirugía.

## **12. RECURSOS.**

### **12.1. RECURSOS HUMANOS.**

- ⊕ Personal Médico de Neurocirugía.
- ⊕ Personal Médico de Neurología.
- ⊕ Departamento de Neuroquímica.
- ⊕ Departamento de Radioneurocirugía.
- ⊕ Personal Médico de Neurorradiología.
- ⊕ Personal de enfermería.

### **12.2. RECURSOS FÍSICOS.**

- ⊕ Área de Urgencias.
- ⊕ Área de Neurocirugía.
- ⊕ Área de Neurología.
- ⊕ Unidad de Neuroimagen.
- ⊕ Quirófanos.
- ⊕ Unidad de Terapia Intermedia.
- ⊕ Unidad de Terapia Intensiva.
- ⊕ Consulta Externa.

### 13. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Se incluyeron en total 45 pacientes, de los cuales 27 pacientes fueron diagnosticados con una lesión de aspecto tumoral de localización supratentorial, de estos solo 26 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Los 18 pacientes restantes se analizaron como controles.

La razón por la cual se decidió eliminar al paciente fue por que el diagnóstico definitivo de patología, el cual reportó hematoma sin datos de células tumorales.

De los 26 pacientes 14 eran mujeres (53.8%) y 12 hombres (46.2%), la edad promedio para ambos fue de 49.3 años, la edad fue de  $80 \pm 15$  años y la mediana 51. En cuanto al aspecto laboral de los pacientes, el 42% que fue el mayor de ellos, se dedica al hogar como lo podemos observar en la **figura número 3** en el apartado de anexos.

La presentación clínica inicial que se presentó en los pacientes en orden de frecuencia fue la siguiente: Epilepsia 42.3% (11/26), de las cuales las crisis convulsivas tónico clónico generalizadas fueron las más frecuentes presentándose en el 30.8% (8/26), las crisis parciales complejas ocuparon el 11.5% (3/26). Un déficit motor consistente en paresia ocupó la segunda manifestación clínica más frecuente manifestándose en el 38.4 % de los pacientes (10/26) y cefalea en el 34.6% (9/26) siendo el tercer lugar de las manifestaciones clínicas. Otras con menor porcentaje fueron la alteración de la memoria (1/26) 3.8%, hemianopsia (2/26) 7,7% y deterioro del estado de alerta (1/26) 3.8 %.

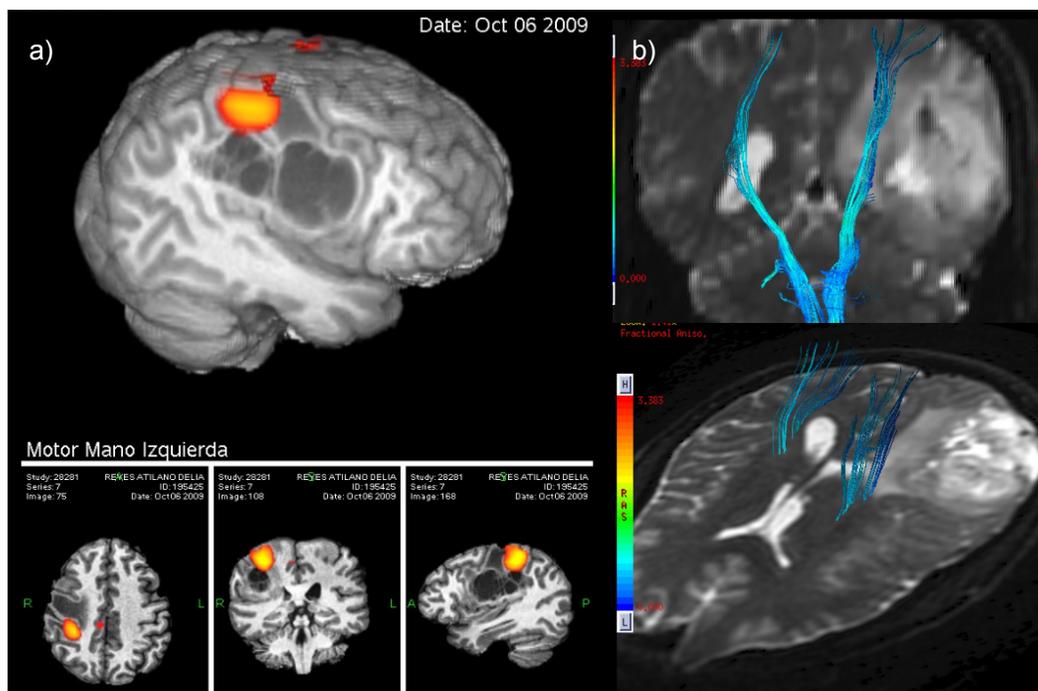
La presentación clínica inicial fue evaluada con el fin de observar las correlación existente entre la clínica con los diferentes tipos de tumores clasificados de acuerdo al grado según la OMS, para lo cual realizamos una tabla de contingencia y la prueba de  $\text{Chi}^2$  de Pearson, obteniéndose que para los tumores grado I fue

significativa estadísticamente la presencia de crisis parciales complejas (CPC) y la afección del nervios craneales (NC), para los grado II la presencia de alteración de NC, en cambio para los grado III las CPC y para los grado IV los mas frecuente y significativo estadísticamente fue la presencia de un déficit neurológico focal motor. Dichos resultados los podemos observar en *la tabla No. 3* de anexos y vemos que nuestros resultados son similares a los reportados por la literatura.

De las funciones mentales, el lenguaje fue evaluado de manera inicial al ingreso del paciente, vemos que solamente 5 pacientes, que correspondió al (19.2%) presento algún tipo de afasia, siendo el resto (80.8%) normal *Figura No. 4*. Sin embargo al correlacionarlo con la localización encontramos que los pacientes con lesiones de localización frontal, temporal e insular izquierda fueron 12 (46.1%) de los cuales solamente 4 pacientes de los 12, presentó un tipo de afasia (33.3%) y solamente 1 paciente correspondiente al 8.3% era de localización talámica derecha.

La localización en general la podemos observar en la *figura No. 5*, en la que podemos observar que la localización más frecuente fue frontal derecha en el 27% de los casos, la segunda la frontal izquierda (19%) y la tercera más común la temporal y temporoinsular izquierda.

En algunos casos, de manera adicional se realizaron estudios preoperatorios complementarios para la evaluación de áreas elocuentes, tales como IRM funcional para lenguaje, motor y tractografía de diferentes vías, como la motora, visual entre otras, como lo podemos ver en la *figura número 6*. Estos estudios complementarios son de gran utilidad para la planeación del abordaje quirúrgico y para preservar en mayor de lo posible la función.



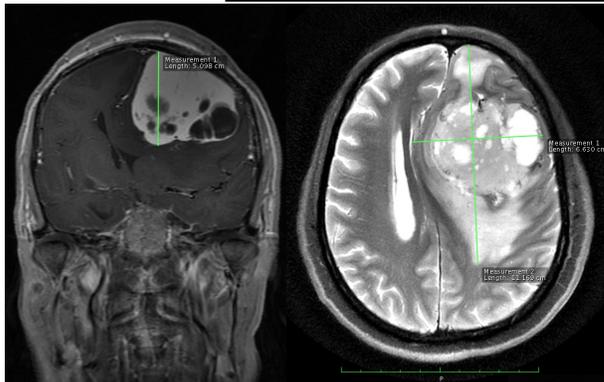
**Figura No. 6.** Ejemplos de IRM funcional utilizadas en pacientes con presencia de lesiones de localización elocuente. **a)** IRM en la que se observa un glioma de alto grado (GBM) de localización frontal derecha, se realizó IRM funcional para evaluar el área motora de la mano izquierda. **b)** IRM con presencia de un oligoastrocitoma en el que se realizó tractografía de la vía motora por la cercanía a esta área.

El papiledema, un dato físico buscado intencionalmente en todos los pacientes en relación con el edema perilesional, se encontró presente en el 53.8% del total de los pacientes y ausente en el 12%, siendo más frecuente en el grupo de los que presentaron gliomas grado III y IV (69.2%) en relación con los pacientes que presentaron tumores grado I y II (38.5%) como lo podemos ver en la **tabla No. 4** de anexos.

En el sistema motor podemos observar que la mayoría de los pacientes (41%) no presentó alteraciones, el 23.8% presentó hemiparesia derecha, 26.9% hemiparesia izquierda, 3.8% con déficit motor significativo correspondiente a hemiplejía izquierda y otro 3.8% tuvo paraparesia, siendo explicado por las localizaciones del tumor que hemos mencionado anteriormente (**Tabla No. 5**).

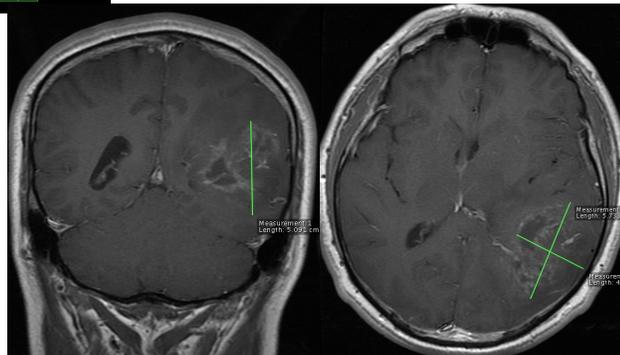
En cuanto al diagnóstico de imagen en esta serie de pacientes, al comparar el diagnóstico de radiología y compararlo con el resultado definitivo de patología, llama la atención que el Valor Predictivo Positivo (VPP) de la IRM para el diagnóstico es del 50%, por lo que de 2 pacientes, solo 1 corresponde al diagnóstico certero confirmado por patología, cabe mencionar que los casos en esta serie presentaban dificultades para el diagnóstico por imagen como se muestra en dos ejemplos ilustrados en la **figura No. 7**.

**Figura 7.** Resonancia Magnética Nuclear de dos pacientes de la serie en el que se ejemplifica el grado de dificultad diagnóstica por imagen.



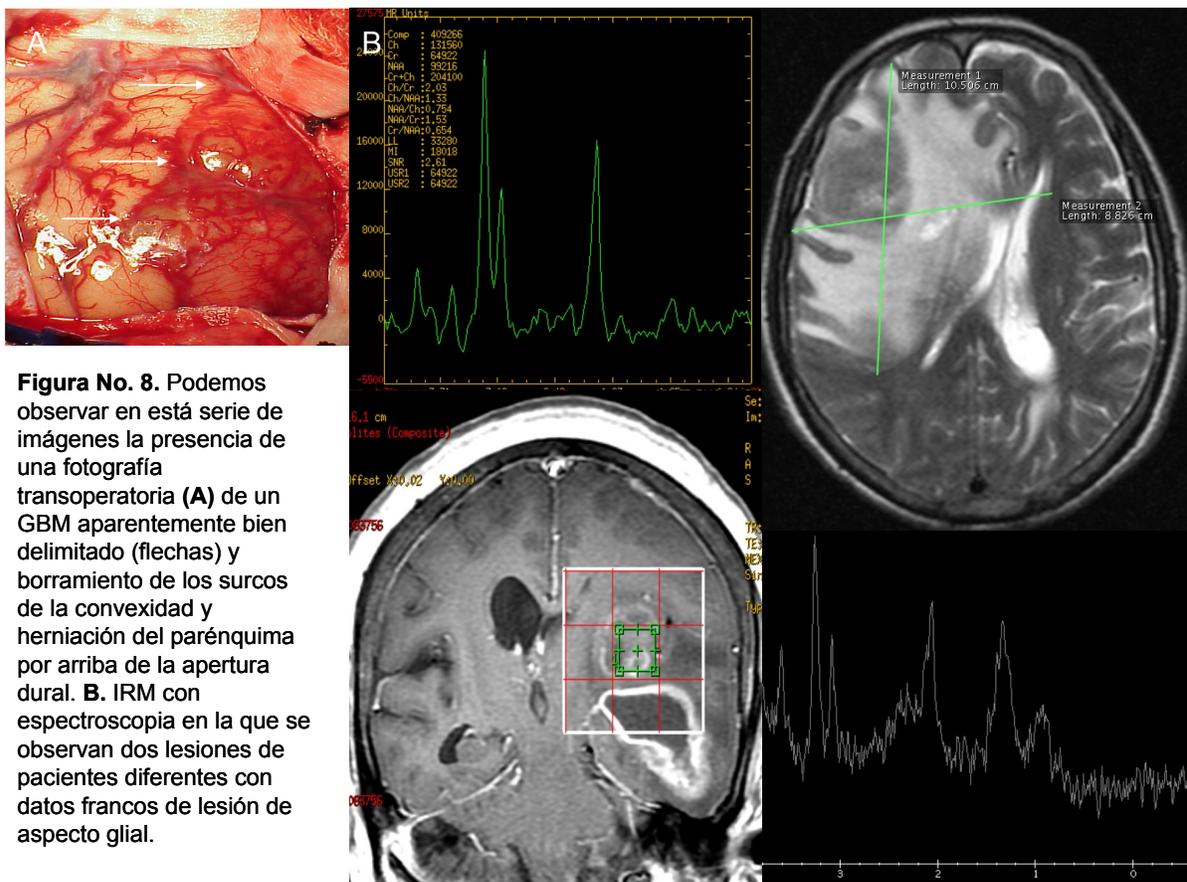
**Figura 7.1 (Izquierda).** Resonancia magnética correspondiente al paciente No. 1 que fue diagnosticado por imagen como astrocitoma quístico vs meningioma. El diagnóstico definitivo de patología reportó un **hemangioblastoma**.

**Figura 7.2.** Resonancia magnética (**derecha**) correspondiente al paciente No. 10 que fue diagnosticado por imagen como astrocitoma de alto grado. El diagnóstico definitivo de patología reportó **meningiomatosis**.



De acuerdo al tipo histológico utilizando la clasificación de la OMS se obtuvieron 6 pacientes con tumor grado I (23.1%), en el grado II, 7 pacientes (26.9%), un paciente con grado III (3.8%) y 12 pacientes con tumor grado IV que correspondió al 46.2%, que fue el grupo más grande de nuestra población estudiada (**Tabla No. 6**).

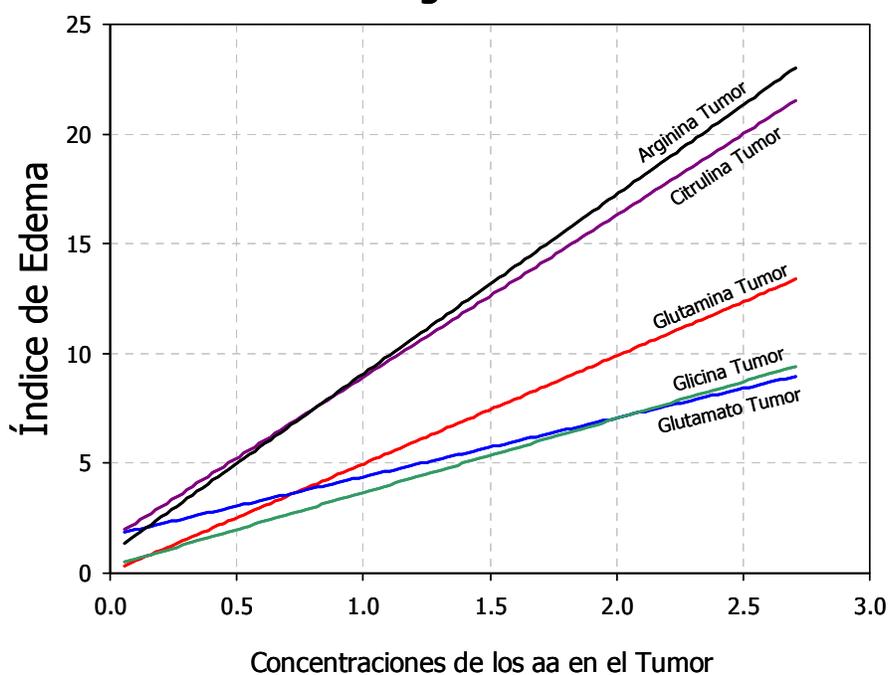
La resección quirúrgica del tumor se evaluó de acuerdo a la cantidad resecada dividiéndose en 3 categorías: total, parcial y solo toma de biopsia. De los pacientes con resección total correspondió al 57.7%, subtotal 38.5% y biopsia en un paciente que correspondió al 3.8% que presentó una lesión de localización talámica (*Tabla No. 7*). Como podemos observar la resección quirúrgica varía dependiendo de la localización y de la conformación del tumor así como la adecuada limitación o no respecto al tejido cerebral circundante, en la *figura No. 8* podemos observar la presencia de una foto transoperatoria de un paciente con diagnóstico de GBM en el que el tumor se encuentra cortico-subcortical con adecuado plano de diferenciación, sin embargo no se garantiza la exéresis total a pesar de ello, por lo que hemos comentado previamente respecto a la invasión tumoral.



El diagnóstico inicial se realizó con ayuda de IRM, obteniendo tres tipos de imágenes de acuerdo al componente principal de cada lesión, las lesiones sólidas correspondieron al 53.8%, las quísticas al 7.7% y mixtas al 38.5% (**Tabla No. 8**).

Como lo hemos mencionado previamente se cuantificaron aminoácidos en plasma y en tumor, así como el cálculo del índice de edema en cada uno de los pacientes para poder realizar una correlación con el seguimiento traducido en el pronóstico en cada uno de los pacientes, para lo cual realizamos una correlación de Spearman como lo podemos ver en la **tabla No. 9**. Los resultados con significancia estadística se muestran a continuación resumidos en la **figura No. 9**.

**Figura No. 9. Correlación de Spearman significativa**



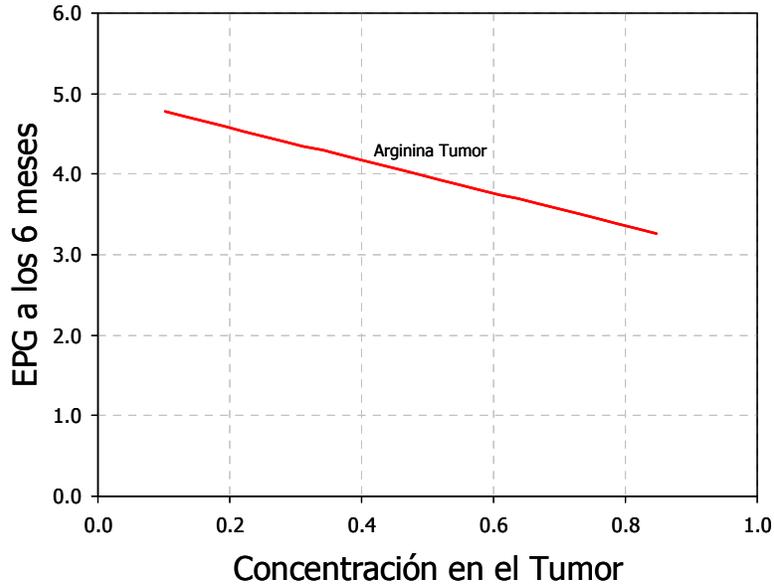
Podemos observar que los datos con significancia estadística son de sumo interés, entre ellos observamos que la concentración de glicina en el tejido tumoral se correlaciona con un efecto positivo con el índice de edema y a su vez con un efecto negativo con el Índice de Karnofsky (correlación de Spearman de 0.013 y

0.033 respectivamente), lo nos indica que al incrementar la concentración de la glicina en el tejido tumoral, la puntuación en la escala es menor y por lo tanto el estado funcional del paciente es peor, en relación con la escala de Rankin podemos observar un efecto directamente proporcional, por lo tanto entre mayor es la concentración del aminoácido en el tejido tumoral, el efecto en la puntuación de esta escala incrementa, traducido nuevamente en peor pronóstico funcional (correlación de Spearman de 0.038).

Estudios recientes, han descrito una técnica no invasiva mediante IRM y espectroscopia para la cuantificación de glicina, la cual se comporta en tumores en edades pediátricas como marcador de malignidad (12). Otros estudios reportan diferencias entre los distintos tipos de metabolitos como la glicina-creatina y glutamato-glutamina en tumores de diferentes grados de malignidad cuantificados mediante espectroscopia de alta sensibilidad (38).

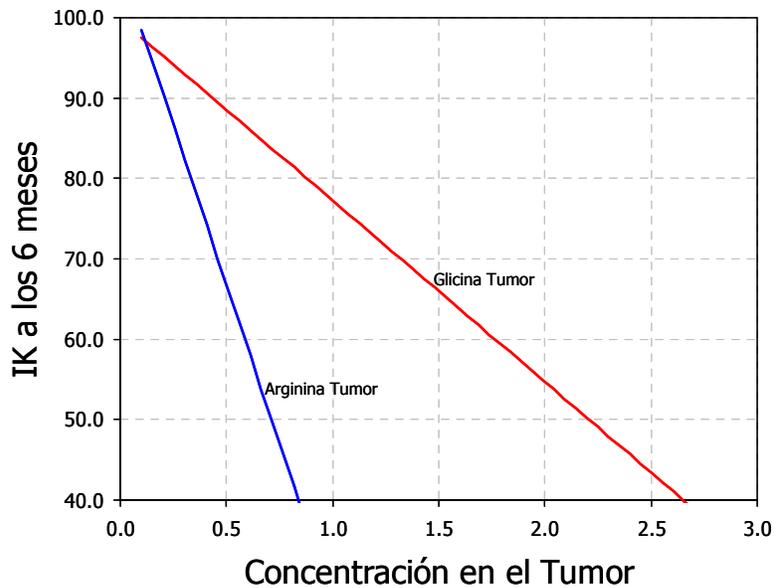
Por otra parte, podemos observar otro resultado de sumo interés ahora en relación con la arginina, vemos nuevamente un efecto positivo en relación con el índice de edema, por lo tanto entre mayor concentración del aminoácido en el tumor esperamos encontrar mayor edema (correlación de Spearman de 0.027), que a su vez vemos que el pronóstico funcional de los pacientes nuevamente se ve afectado de la siguiente manera: al incrementar la concentración del aminoácido en el tejido neoplásico, el Índice de Karnofsky disminuye (correlación de Spearman de 0.001), y a su vez también un efecto negativo sobre la Escala Pronostica de Glasgow por lo que será menor la puntuación (correlación de Spearman de 0.009) y por último observamos un efecto positivo en la escala de Rankin (correlación de Spearman de 0.001), por lo que será mayor el puntaje obtenido mediante esta escala, esto en conjunto nos indica que en efecto la concentración de arginina en el tejido tumoral al incrementar sus valores tiene un efecto deletéreo sobre el estado funcional de los pacientes (*Figura No. 10*).

**Figura No. 10. Correlación de Spearman (Arginina y la EPG a los 6 meses).**

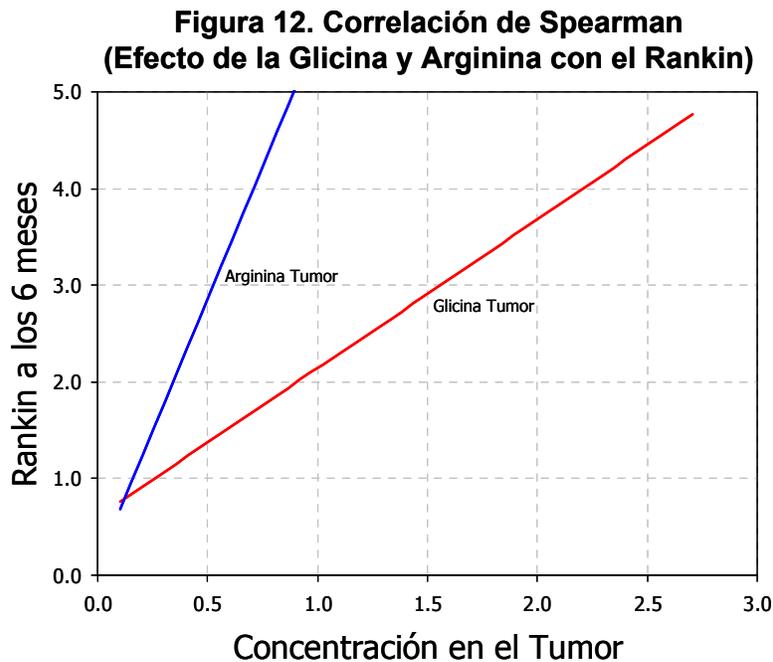


En resumen los efectos de la glicina y arginina se muestran en la **figura No. 11** en relación con la cantidad de estos aminoácidos en el tejido tumoral y la relación con el IK a los 6 meses, así como la relación con el Rankin a los 6 meses (**Figura No. 12**).

**Figura 11. Correlación de Spearman (Efecto de la Glicina y Arginina con el IK)**



Esto podríamos fundamentarlo en la relación existente entre la arginina y el óxido nítrico del cual es sintetizado a través de la oxido nítrico sintetasa, del cual se han descrito diversos efectos sobre el sistema nervioso. En particular tratándose de gliomas de alto grado, se ha descrito incremento de la permeabilidad, vasodilatación, neurovascularización y daño como radical libre, teniendo de esta manera un posible explicación para la formación de edema peritumoral (6).

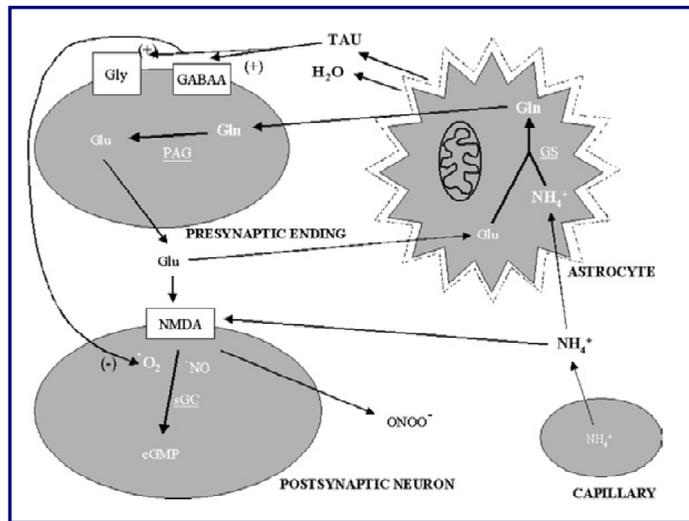
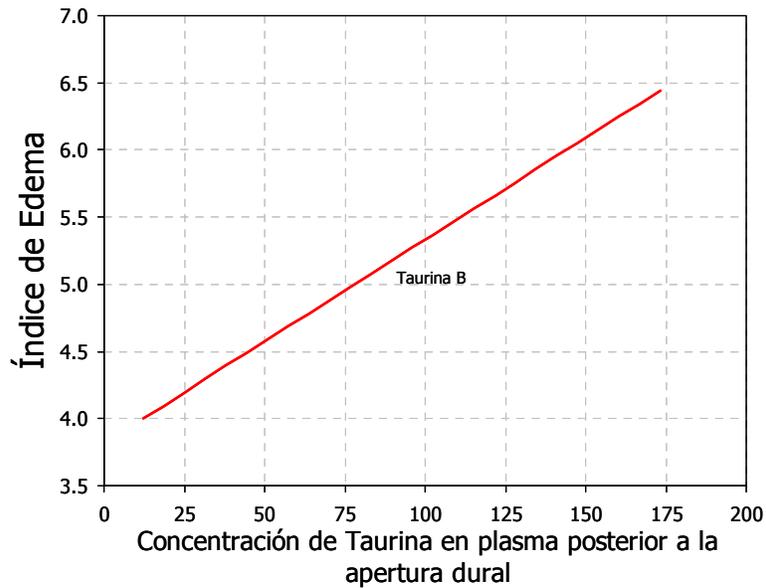


En relación con el mayor desarrollo de edema, podemos observar que el incremento de la concentración de glutamato en el tumor se correlaciona con el índice de edema teniendo un efecto directamente proporcional, por lo tanto entre mayor concentración del aminoácido esperamos encontrar mayor desarrollo de edema (correlación de Spearman de 0.46). Aunado a lo anterior podemos concluir el glutamato se encuentra en estrecha relación con la formación del edema celular y daño celular secundario a las propiedades de excitotoxicidad de este aminoácido (62).

Por otra parte, la concentración de glutamina y citrulina en el tumor se encontró una relación directamente proporcional con el índice de edema, por lo tanto entre mayor concentración de glutamina y citrulina se espera mayor edema (correlación de Spearman de 0.027 y 0.017 respectivamente). Sin embargo aparentemente no se asocia solamente a mayor edema, si no se ha relacionado como lo reporta Kallenger utilizando IRM con espectroscopia, un incremento de glutamina en la sustancia blanca contralateral aparentemente normal en pacientes con glioblastomas multiformes, sugerente de infiltración neoplásica (30). Otro estudio reportado por Yang en Texas, subraya la importancia de la glutamina en el metabolismo de células de GBM para mantener viabilidad de oncogénesis y propone la realización de tratamientos encaminados a la modificación del metabolismo de este aminoácido de forma selectiva para la erradicación de oncogénos como el c-Myc (72).

En lo que respecta a la taurina encontramos un dato significativo, vemos como la concentración plasmática de taurina posterior a la apertura dural incrementa de manera proporcional con el índice de edema, lo que se puede explicar durante el procedimiento quirúrgico como manifestación transoperatoria de edema cerebral (**Figura No. 13**). Probablemente debido a la liberación aguda del aminoácido para tratar de compensar los cambios osmóticos y del estado ácido-base producido durante el procedimiento quirúrgico (27, 34, 46) además del efecto protector sobre el sistema nervioso al comportarse como agonista GABA y de los receptores de glicina (2) como se muestra en la **figura No. 14**.

**Figura 13. Correlación de Spearman (Efecto de la Taurina B con el Índice de Edema)**



Endogenous Neuroprotectants in Ammonia Toxicity in the Central Nervous System: Facts and Hypotheses

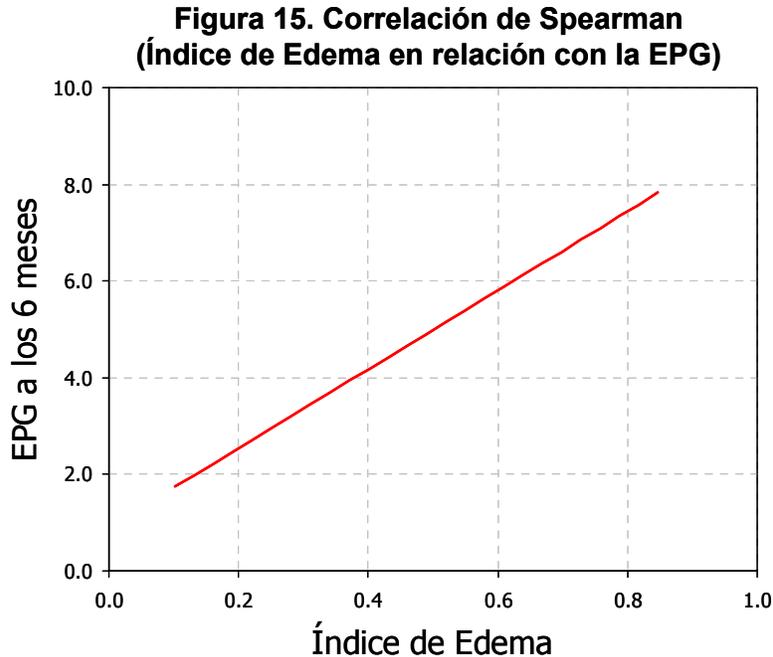
Jan Albrecht<sup>1,2</sup> and Michal Wegrzynowicz<sup>1</sup>

Metabolic Brain Disease, Vol. 20, No. 4, December 2005

**Figura No. 14.** En el presente esquema se puede observar la acción de la Taurina como agonista GABA y de receptores de glicina. Además se muestra la síntesis de glutamina (por la enzima glutamina sintetasa a partir del Glutamato) y la síntesis de glutamato a partir de la glutamina por la enzima glutaminasa y los efectos sobre los astrocitos.

Sin embargo no encontramos correlación estadísticamente significativa de la concentración de Taurina en el tejido tumoral y plasmática con el pronóstico funcional de los pacientes.

Por último encontramos una correlación entre el índice de edema y la escala pronostica de Glasgow teniendo sobre ella un efecto negativo (correlación de Spearman de 0.031), lo cual explica lo anterior en relación al pronóstico y aunado ahora al edema presente por IRM un deterioro funcional mayor conforme se presenta mayor índice de edema (*Figura No. 15*).



En este estudio pudimos observar que no existe ninguna relación estadísticamente significativa entre el índice de edema y la presencia de recurrencia tumoral (correlación de Pearson de 0.622).

La limitación de nuestro estudio es secundaria a la poca homogenización de los casos y al número de la población estudiada, sin embargo a pesar de ello obtuvimos resultados estadísticamente significativos, por lo que creemos conveniente tratar de realizar estudios similares con una población mayor y con distribución adecuada de los diferentes grados de acuerdo al grado de la OMS, para poder de esta manera contribuir al mejor entendimiento de la fisiopatología y génesis tumoral, así como mecanismos de progresión y edema secundarios que se ven reflejados de manera negativa en el pronóstico de los pacientes.

## **14. CONCLUSIONES.**

Estudiamos un modelo bioquímico de la patogénesis del edema cerebral secundario a la presencia de lesiones de aspecto glial y no glial en el compartimento supratentorial del sistema nervioso central. Vemos que es de gran utilidad los estudios a nivel bioquímico y molecular, que se asocian a mayor edema perilesional que se ve reflejado de manera negativa en el pronóstico de los pacientes.

La taurina, glicina, glutamato en el tejido tumoral se comportan como marcadores biológicos de mal pronóstico, ya que como lo hemos descrito anteriormente guardan una relación inversamente proporcional con la escala de Karnofsky.

Además de tratar de entender la fisiopatogénesis del edema cerebral perilesional asociado a tumores cerebrales es importante tratar de actuar en diferentes vías para poder así, frenar el daño secundario al edema perilesional, reflejado en el mal pronóstico de los pacientes, por lo que podríamos en este caso realizar investigaciones respecto a la terapéutica con el fin de inhibir vías en la síntesis de la glicina y otros aminoácidos involucrados, lo que podría servir como manejo coadyuvante en el tratamiento integral de los pacientes con este tipo de tumores.

## 15. BIBLIOGRAFÍA.

1. Albrecht J, Schousboe A: Taurine interaction with neurotransmitter receptors in the CNS: an update. *Neurochem Res* 30:1615-1621, 2005.
2. Albrecht J, Wegrzynowicz M: Endogenous neuro-protectants in ammonia toxicity in the central nervous system: facts and hypotheses. *Metab Brain Dis* 20:253-263, 2005.
3. Albrecht J, Zielinska M: The role of inhibitory amino acidergic neurotransmission in hepatic encephalopathy: a critical overview. *Metab Brain Dis* 17:283-294, 2002.
4. Altekruse SF, Kocum S: SEER Brain and Other Nervous System. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute, 2010.
5. Bailey P, Chamberlain H: A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. Philadelphia: Lippincott, 1926.
6. Bakshi A, Nag TC, Wadhwa S, Mahapatra AK, Sarkar C: The expression of nitric oxide synthases in human brain tumours and peritumoral areas. *J Neurol Sci* 155:196-203, 1998.
7. Bianchi L, De Micheli E, Bricolo A, Ballini C, Fattori M, Venturi C, Pedata F, Tipton KF, Della Corte L: Extracellular levels of amino acids and choline in human high grade gliomas: an intraoperative microdialysis study. *Neurochem Res* 29:325-334, 2004.
8. Bouckennooghe T, Remacle C, Reusens B: Is taurine a functional nutrient? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:728-733, 2006.
9. CBTRUS: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2006. Central Brain Tumor Registry of the United States Statistical Report 2010.
10. Cubillos S, Obregon F, Vargas MF, Salazar LA, Lima L: Taurine concentration in human gliomas and meningiomas: tumoral, peritumoral, and extratumoral tissue. *Adv Exp Med Biol* 583:419-422, 2006.
11. Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P: Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 62:2152-2165, 1988.
12. Davies NP, Wilson M, Natarajan K, Sun Y, MacPherson L, Brundler MA, Arvanitis TN, Grundy RG, Peet AC: Non-invasive detection of glycine as a biomarker of malignancy in childhood brain tumours using in-vivo 1H MRS at 1.5 tesla confirmed by ex-vivo high-resolution magic-angle spinning NMR. *NMR Biomed* 23:80-87, 2009.
13. DeAngelis LM: Brain tumors. *N Engl J Med* 344:114-123, 2001.
14. Di Costanzo A, Trojsi F, Giannatempo GM, Vuolo L, Papolizio T, Catapano D, Bonavita S, d'Angelo VA, Tedeschi G, Scarabino T: Spectroscopic, diffusion and perfusion magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla in the delineation of glioblastomas: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res* 25:383-390, 2006.
15. Ding T, Gu F, Fu L, Ma YJ: Aquaporin-4 in glioma invasion and an analysis of molecular mechanisms. *J Clin Neurosci*, 2010.

16. **Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J, Patterson RH, Jr., Posner JB: Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. Neurology 38:1374-1379, 1988.**
17. **Ferguson S, Lesniak MS: Percival Bailey and the classification of brain tumors. Neurosurg Focus 18:e7, 2005.**
18. **Fischer J, Mathieson C: The history of the Glasgow Coma Scale: implications for practice. Crit Care Nurs Q 23:52-58, 2001.**
19. **Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL: Epidemiology of brain tumors. Neurol Clin 25:867-890, vii, 2007.**
20. **Forsyth PA, Posner JB: Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. Neurology 43:1678-1683, 1993.**
21. **Harada H, Kitazaki K, Tsujino T, Watari Y, Iwata S, Nonaka H, Hayashi T, Takeshita T, Morimoto K, Yokoyama M: Oral taurine supplementation prevents the development of ethanol-induced hypertension in rats. Hypertens Res 23:277-284, 2000.**
22. **Harada H, Tsujino T, Watari Y, Nonaka H, Emoto N, Yokoyama M: Oral taurine supplementation prevents fructose-induced hypertension in rats. Heart Vessels 19:132-136, 2004.**
23. **Harpold HL, Alvord EC, Jr., Swanson KR: The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. J Neuropathol Exp Neurol 66:1-9, 2007.**
24. **Horska A, Barker PB: Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. Neuroimaging Clin N Am 20:293-310, 2010.**
25. **Hsieh CT, Tsai JT, Chang LP, Lin JW, Chang SD, Ju DT: Peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for meningioma. J Clin Neurosci 17:529-531, 2010.**
26. **Huxtable RJ: Physiological actions of taurine. Physiol Rev 72:101-163, 1992.**
27. **Jackson PS, Strange K: Volume-sensitive anion channels mediate swelling-activated inositol and taurine efflux. Am J Physiol 265:C1489-1500, 1993.**
28. **Jayakumar AR, Norenberg MD: The Na-K-Cl Co-transporter in astrocyte swelling. Metab Brain Dis 25:31-38, 2010.**
29. **Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1:480-484, 1975.**
30. **Kallenberg K, Bock HC, Helms G, Jung K, Wrede A, Buhk JH, Giese A, Frahm J, Strik H, Dechent P, Knauth M: Untreated glioblastoma multiforme: increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy. Radiology 253:805-812, 2009.**
31. **Kan P, Liu JK, Wendland MM, Shrieve D, Jensen RL: Peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas and molecular factors that predict its development. J Neurooncol 83:33-38, 2007.**
32. **Karnofsky DA BJ: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. . CM Macleod (Ed) Evaluation of Chemotherapeutic Agents New York, Columbia U Press, 1949.**
33. **Kernohan JW, Mabon RF, et al.: A simplified classification of the gliomas. Mayo Clin Proc 24:71-75, 1949.**

34. Kimelberg HK, Goderie SK, Higman S, Pang S, Waniewski RA: Swelling-induced release of glutamate, aspartate, and taurine from astrocyte cultures. *J Neurosci* 10:1583-1591, 1990.
35. Kimura T, Ohkubo M, Igarashi H, Kwee IL, Nakada T: Increase in glutamate as a sensitive indicator of extracellular matrix integrity in peritumoral edema: a 3.0-tesla proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurosurg* 106:609-613, 2007.
36. Kreisman NR, Olson JE: Taurine enhances volume regulation in hippocampal slices swollen osmotically. *Neuroscience* 120:635-642, 2003.
37. Lee KJ, Joo WI, Rha HK, Park HK, Chough JK, Hong YK, Park CK: Peritumoral brain edema in meningiomas: correlations between magnetic resonance imaging, angiography, and pathology. *Surg Neurol* 69:350-355; discussion 355, 2008.
38. Lehnhardt FG, Bock C, Rohn G, Ernestus RI, Hoehn M: Metabolic differences between primary and recurrent human brain tumors: a <sup>1</sup>H NMR spectroscopic investigation. *NMR Biomed* 18:371-382, 2005.
39. Lopez-Gonzalez MA, Sotelo J: Brain tumors in Mexico: characteristics and prognosis of glioblastoma. *Surg Neurol* 53:157-162, 2000.
40. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97-109, 2007.
41. Moreno-Torres A, Martinez-Perez I, Baquero M, Campistol J, Capdevila A, Arus C, Pujol J: Taurine detection by proton magnetic resonance spectroscopy in medulloblastoma: contribution to noninvasive differential diagnosis with cerebellar astrocytoma. *Neurosurgery* 55:824-829; discussion 829, 2004.
42. Nakamura H, Huang SH, Takakura K: High-affinity taurine uptake and its regulation by protein kinase C in human glioma cells. *Adv Exp Med Biol* 403:377-384, 1996.
43. Neurocirugía INN: H. Junta de Gobierno 2a Sesión Ordinaria. México, DF:2-20, 2009.
44. Niu LG, Zhang MS, Liu Y, Xue WX, Liu DB, Zhang J, Liang YQ: Vasorelaxant effect of taurine is diminished by tetraethylammonium in rat isolated arteries. *Eur J Pharmacol* 580:169-174, 2008.
45. Opstad KS, Bell BA, Griffiths JR, Howe FA: Taurine: a potential marker of apoptosis in gliomas. *Br J Cancer* 100:789-794, 2009.
46. Pasantes-Morales H, Franco R, Ochoa L, Ordaz B: Osmosensitive release of neurotransmitter amino acids: relevance and mechanisms. *Neurochem Res* 27:59-65, 2002.
47. Pasantes-Morales H, Franco R, Ordaz B, Ochoa LD: Mechanisms counteracting swelling in brain cells during hyponatremia. *Arch Med Res* 33:237-244, 2002.
48. Pasantes-Morales H, Moran J, Schousboe A: Taurine release associated to cell swelling in the nervous system. *Prog Clin Biol Res* 351:369-376, 1990.
49. Pasantes-Morales H, Schousboe A: Release of taurine from astrocytes during potassium-evoked swelling. *Glia* 2:45-50, 1989.

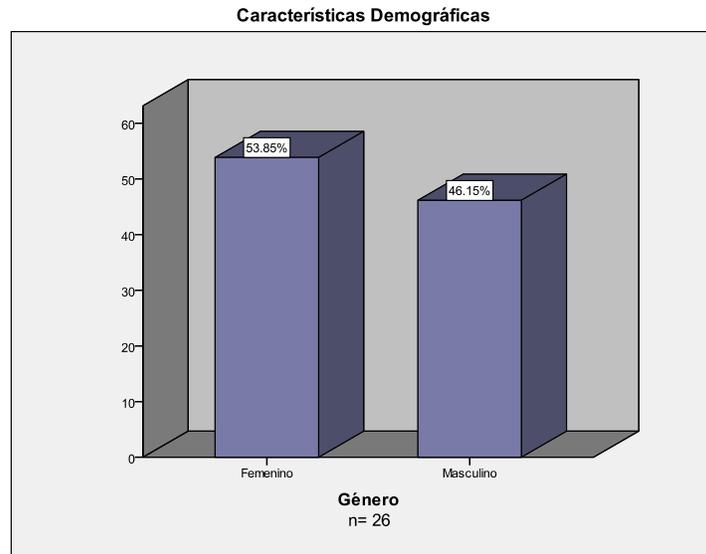
50. Pasantes Morales H, Schousboe A: Volume regulation in astrocytes: a role for taurine as an osmoeffector. *J Neurosci Res* 20:503-509, 1988.
51. Patel AJ, Lauritzen I, Lazdunski M, Honore E: Disruption of mitochondrial respiration inhibits volume-regulated anion channels and provokes neuronal cell swelling. *J Neurosci* 18:3117-3123, 1998.
52. Peeling J, Sutherland G: High-resolution <sup>1</sup>H NMR spectroscopy studies of extracts of human cerebral neoplasms. *Magn Reson Med* 24:123-136, 1992.
53. Perez-Neri I, Castro E, Montes S, Boll MC, Barges-Coll J, Soto-Hernandez JL, Rios C: Arginine, citrulline and nitrate concentrations in the cerebrospinal fluid from patients with acute hydrocephalus. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 851:250-256, 2007.
54. Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, Kim Y, Davis FG: Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro Oncol* 12:520-527.
55. Purdy RA, Kirby S: Headaches and brain tumors. *Neurol Clin* 22:39-53, 2004.
56. Rao JS: Molecular mechanisms of glioma invasiveness: the role of proteases. *Nat Rev Cancer* 3:489-501, 2003.
57. Rossi A, Gandolfo C, Morana G, Severino M, Garre ML, Cama A: New MR sequences (diffusion, perfusion, spectroscopy) in brain tumours. *Pediatr Radiol* 40:999-1009, 2010.
58. Schousboe A, Pasantes-Morales H: Role of taurine in neural cell volume regulation. *Can J Physiol Pharmacol* 70 Suppl:S356-361, 1992.
59. Soupart A, Silver S, Schroeder B, Sterns R, Decaux G: Rapid (24-hour) reaccumulation of brain organic osmolytes (particularly myo-inositol) in azotemic rats after correction of chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 13:1433-1441, 2002.
60. Souza MM, Boyle RT, Lieberman M: Different physiological mechanisms control isovolumetric regulation and regulatory volume decrease in chick embryo cardiomyocytes. *Cell Biol Int* 24:713-721, 2000.
61. Sternbach GL: The Glasgow coma scale. *J Emerg Med* 19:67-71, 2000.
62. Stover JF, Unterberg AW: Increased cerebrospinal fluid glutamate and taurine concentrations are associated with traumatic brain edema formation in rats. *Brain Res* 875:51-55, 2000.
63. Surawicz TS, Davis F, Freels S, Laws ER, Jr., Menck HR: Brain tumor survival: results from the National Cancer Data Base. *J Neurooncol* 40:151-160, 1998.
64. Swanson KR, Alvord EC, Jr., Murray JD: A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell Prolif* 33:317-329, 2000.
65. Tamiya T, Ono Y, Matsumoto K, Ohmoto T: Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: effects of radiological and histological factors. *Neurosurgery* 49:1046-1051; discussion 1051-1042, 2001.
66. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2:81-84, 1974.

67. **Tonn JC WM, Rutka JT, Grossman SA: Neuro-Oncology of CNS Tumors. Springer Science, 2006.**
68. **Tricarico D, Barbieri M, Conte Camerino D: Voltage-dependent antagonist/agonist actions of taurine on Ca(2+)-activated potassium channels of rat skeletal muscle fibers. J Pharmacol Exp Ther 298:1167-1171, 2001.**
69. **van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 19:604-607, 1988.**
70. **Walz W: Chloride/anion channels in glial cell membranes. Glia 40:1-10, 2002.**
71. **Walz W, Allen AF: Evaluation of the osmoregulatory function of taurine in brain cells. Exp Brain Res 68:290-298, 1987.**
72. **Yang C, Sudderth J, Dang T, Bachoo RM, McDonald JG, DeBerardinis RJ: Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling. Cancer Res 69:7986-7993, 2009.**
73. **Yoshioka H, Hama S, Taniguchi E, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K: Peritumoral brain edema associated with meningioma: influence of vascular endothelial growth factor expression and vascular blood supply. Cancer 85:936-944, 1999.**
74. **Youmans Julian MD, Ph.D.: YOUMANS, NEUROLOGICAL SURGERY; 4/e. WB Saunders Company Tumors IV 1997.**
75. **Zielinska M, Hilgier W, Law RO, Gorynski P, Albrecht J: Effects of ammonia and hepatic failure on the net efflux of endogenous glutamate, aspartate and taurine from rat cerebrocortical slices: modulation by elevated K<sup>+</sup> concentrations. Neurochem Int 41:87-93, 2002.**
76. **Zwingmann C, Chatauret N, Rose C, Leibfritz D, Butterworth RF: Selective alterations of brain osmolytes in acute liver failure: protective effect of mild hypothermia. Brain Res 999:118-123, 2004.**

**16. ANEXOS.**

**1) Figura No. 3. Características demográficas de la población estudiada.**

a) Distribución de acuerdo a género.

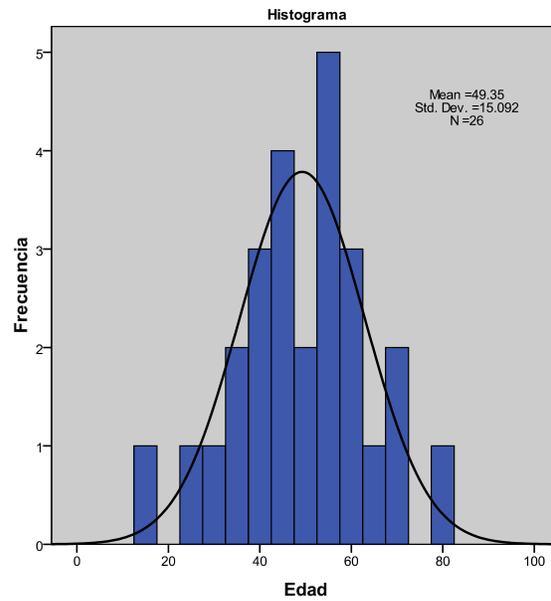


<b>Género</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	14	53.8
Masculino	12	46.2
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100.0</b>

b) Distribución de acuerdo a edad.

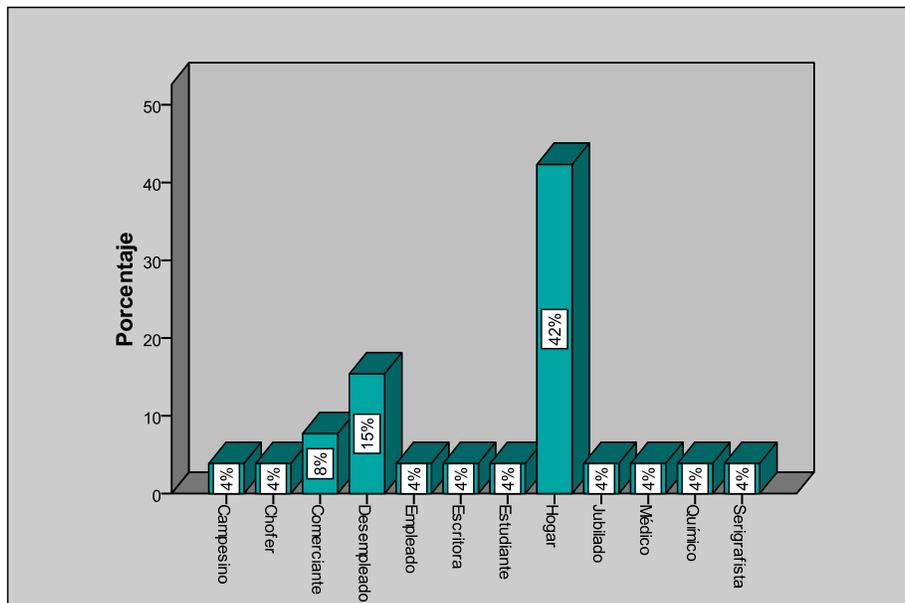
<b>Distribución de acuerdo a la edad</b>					
Edad	N	Mínima	Máxima	Promedio	Desviación estándar
	26	15	80	49.35	15.092

“CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA Y TUMORAL DE AMINOÁCIDOS COMO MARCADOR DE EDEMA Y MAL PRONÓSTICO EN CORRELACIÓN CON EL ÍNDICE DE EDEMA EN PACIENTES CON TUMORES SUPRATENTORIALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”



c) Aspecto laboral de los pacientes.

Ocupación



Grado de la OMS Clínica del paciente	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Chi <sup>2</sup> de Pearson
Déficit motor	0	1 (3.8%)	0	9 (34.6%)	<b>0.005</b>
Crisis parciales complejas	1/26 (3.8%)	1/26 (3.8%)	1/26 (3.8%)	-	<b>.024</b>
Alteración de los NC	2/26 (7.6%)	3/26 (11.53%)	1/26 (3.8%)	12/26 (46.15%)	<b>.009</b>
NC VII	-	-	-	9/26 (34.6%)	<b>.001</b>

2) Tabla No. 3. Correlación entre la clínica inicial y el grado de malignidad tumoral de acuerdo a la OMS.

Epilepsia	2 (7.6%)	4 (15.4%)	1 (3.8%)	4 (15.4%)	<b>0.459</b>
Cefalea	4 (15.4%)	2 (7.6%)	0	3 (11.5%)	<b>0.277</b>

**Tabla No. 3.** En esta tabla se muestra la clínica inicial en relación con los diferentes grados de malignidad de acuerdo a la OMS.

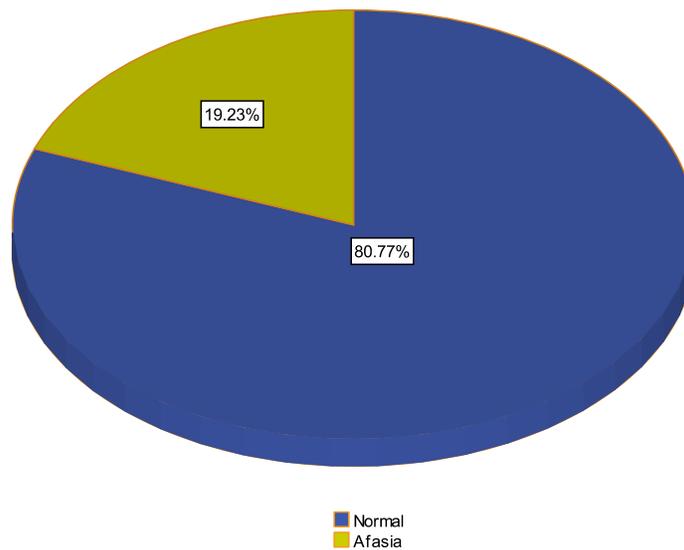
Para dicha correlación se realizó una tabla de contingencia y una prueba de Chi cuadrada.

Nota. Los valores menores a 0.05 muestran significancia estadística.

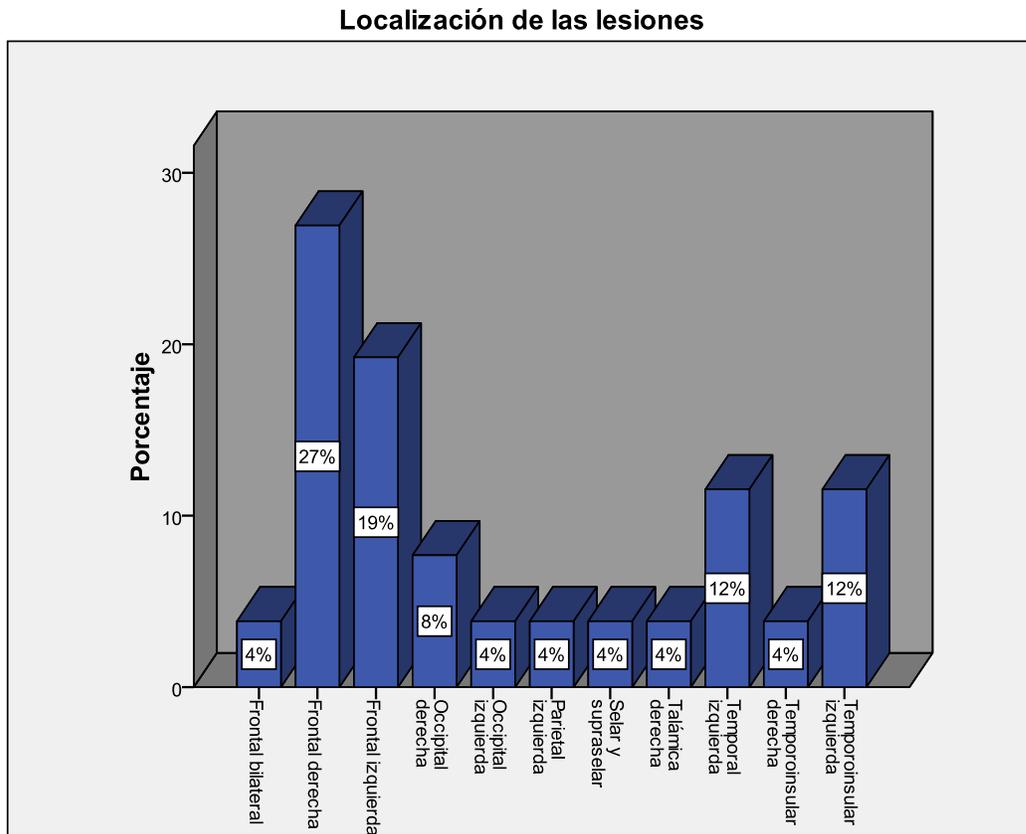
3) **Figura No. 4. Afección del lenguaje en los pacientes.**

Lenguaje		
	Frecuencia	Porcentaje
Normal	21	80.8
Afasia	5	19.2
Total	26	100.0

Estado del lenguaje en los pacientes



4) **Figura No. 5. Localización general de las lesiones.**



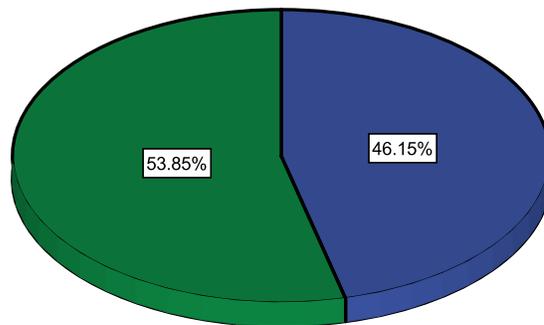
5) **Tabla No. 4. Presencia de Papiledema.**

a) Total de casos con papiledema.

Papiledema		
	Frecuencia	Porcentaje
Ausente	12	46.2
Presente	14	53.8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100.0</b>

### Papiledema

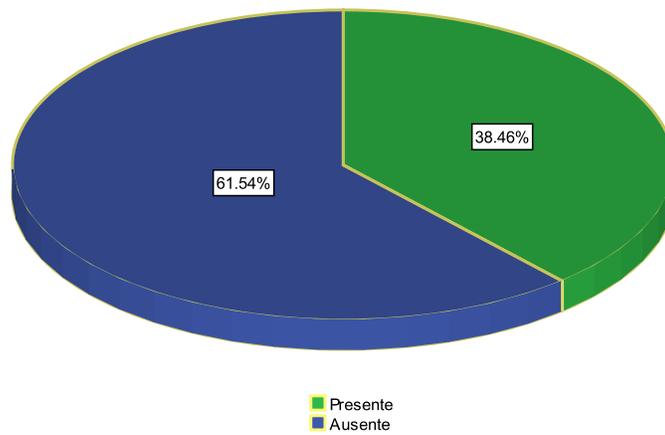
■ Ausente  
■ Presente



b) Presencia de Papiledema de acuerdo al grado del tumor. En el grupo de bajo grado (I y II).

Papiledema en los pacientes con tumores Grado I y II (OMS)		
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Ausente</b>	8	61.5
<b>Presente</b>	5	38.5
<b>Total</b>	13	100.0

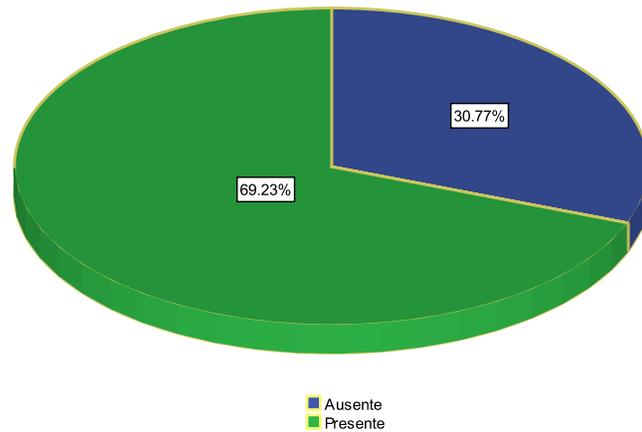
**Presencia de Papiledema en tumores grado I y II**



**c) Presencia de Papiledema en el grupo de alto grado (III y IV).**

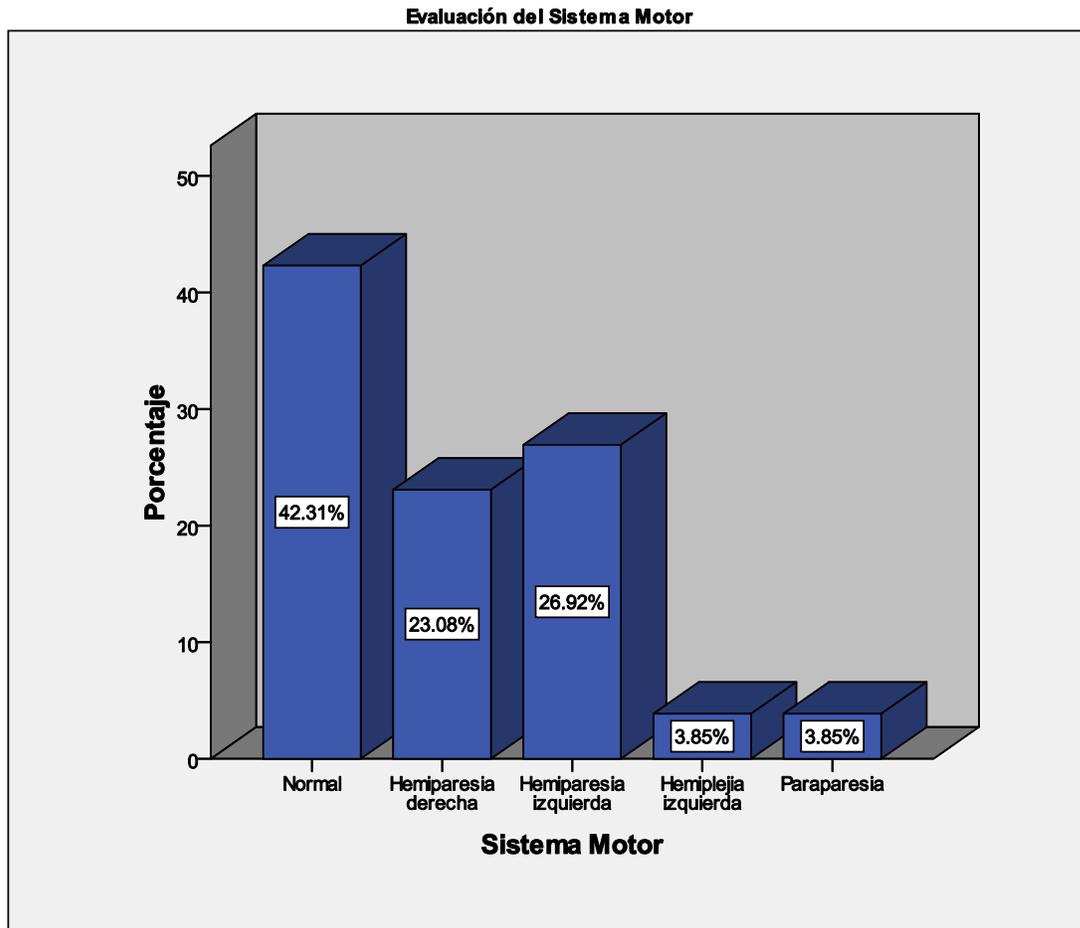
<b>Papiledema en los pacientes con tumores Grado III y IV (OMS)</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ausente</b>	4	30.8
<b>Presente</b>	9	69.2
<b>Total</b>	13	100.0

Presencia de Papiledema en tumores grado III y IV



6) Tabla No. 5. Evaluación del Sistema Motor.

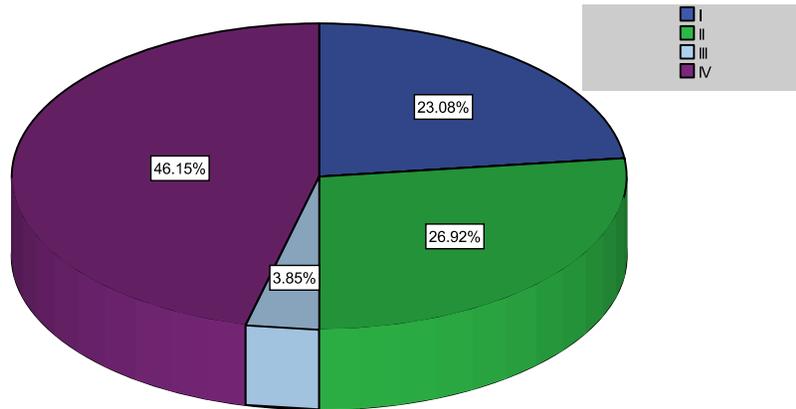
Evaluación del Sistema Motor		
Déficit Motor	No. de pacientes	Porcentaje
Hemiparesia derecha	6	23.1
Hemiparesia izquierda	7	26.9
Hemiplejia izquierda	1	3.8
Paraparesia	1	3.8
Normal	11	42.3
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100.0</b>



7) Tabla No. 6. Porcentaje de tumores de acuerdo al grado de la OMS.

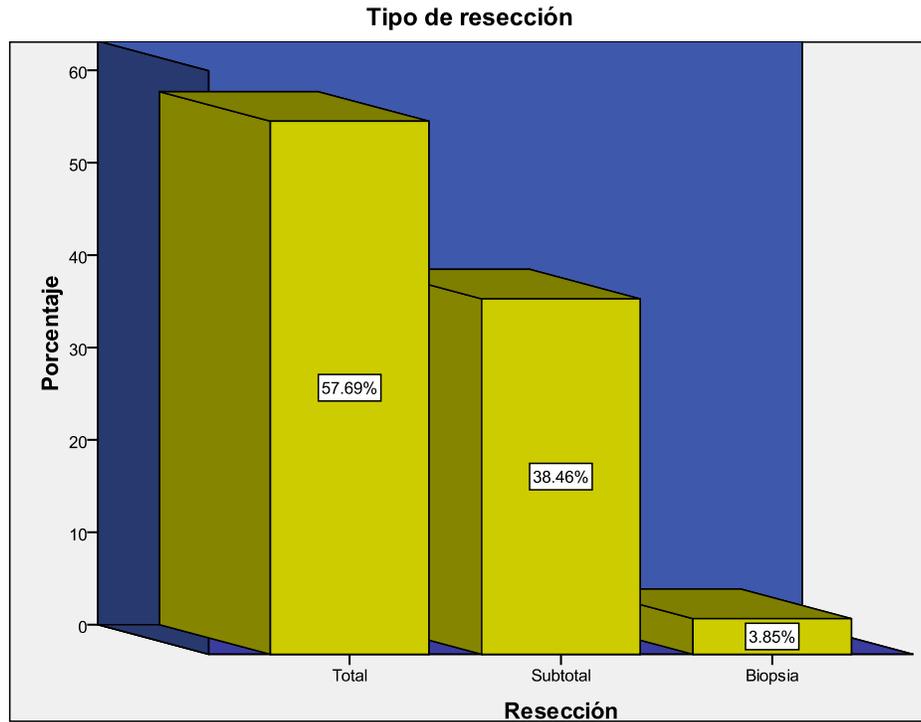
Frecuencia de grados tumorales		
Grado del Tumor según la OMS	Número de pacientes	Porcentaje
I	6	23.1
II	7	26.9
III	1	3.8
IV	12	46.2
Total	26	100.0

Grado del tumor de acuerdo a la OMS



8) Tabla No. 7. Tipo de resección quirúrgica de los tumores de acuerdo a la extensión de la misma.

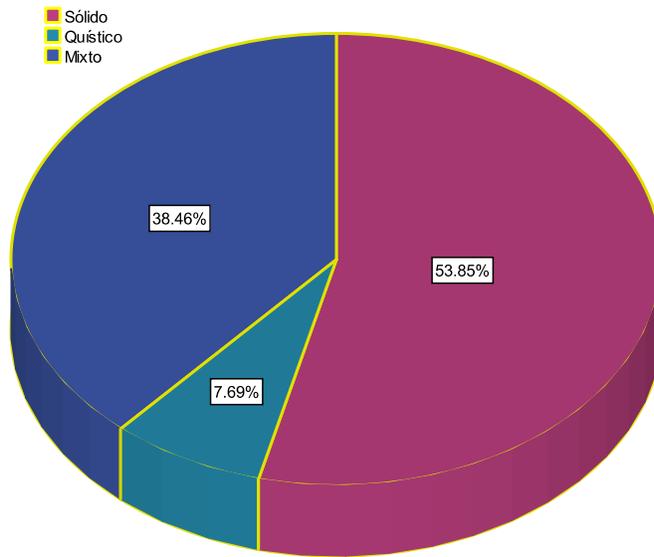
Resección		
	Frecuencia	Porcentaje
Total	15	57.7
Subtotal	10	38.5
Biopsia	1	3.8
Total	26	100.0



9) Tabla No. 8. Característica del tumor por IRM clasificada de acuerdo a la composición.

Característica de imagen por IRM		
	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Sólido</b>	14	53.8
<b>Quístico</b>	2	7.7
<b>Mixto</b>	10	38.5
<b>Total</b>	26	100.0

Característica de la lesión por IRM



**10) Tabla No. 9. Correlación de Spearman de los aminoácidos, el índice de edema, IK, EPG y Rankin a los 6 meses.**

a) Se han marcada las celdas con significancia estadística y mediante un símbolo la dirección del efecto (positivo o negativo).

	Índice de Edema	IK 6 meses	EPG 6 meses	Rankin 6 meses
Glutamato preop	.316 -	.435 -	.355 -	.273 +
Glutamato intra op	.644 +	.181 +	.531 +	.444 -
Glutamato post op	.536 +	.481 +	.912 +	.628 -
Glutamato tumor	<b>.046 +</b>	.126 -	.312 -	.154 +
Glutamina A	.502 -	.543 +	.541 +	.757 -
Glutamina B	.725 +	.103 +	.067 +	.069 -
Glutamina C	.596 +	.610 +	.688 +	.779 -
Glutamina tumor	<b>.027 +</b>	.646 -	.941 +	.580 +
Glicina A	.917 -	.167 +	.279 +	.225 -
Glicina B	.870 +	.715 +	.977 +	.474 -
Glicina C	.823 -	.946 +	.713 -	.948 +
Glicina tumor	<b>.013 +</b>	<b>.033 -</b>	.130 -	<b>.038 +</b>
Citrulina A	.825 -	.152 +	.143 +	.108 -
Citrulina B	.271 +	.082 +	.140 +	<b>.046 -</b>
Citrulina C	.679 +	.606 -	.389 -	.411 +
Citrulina tumor	<b>.017 +</b>	.759 +	.588 +	.785 -
Taurina A	.181 +	.676 +	.899 +	.834 -
Taurina B	<b>.032 +</b>	.764 +	.814 -	.793 -
Taurina C	.177 -	.722 -	.561 -	.667 +
Taurina tumor	.149 +	.342 -	.668 -	.553 +
Arginina A	.267 +	.284 -	.609 -	.410 +
Arginina B	.465 +	.123 -	.484 -	.296 +
Arginina C	.950 -	.938 -	.830 -	.557 +
Arginina tumor	<b>.027 +</b>	<b>.001 -</b>	<b>.009 -</b>	<b>.001 +</b>
Índice de Edema		.056 -	<b>.031 -</b>	.053 +