



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

Hospital General de México, O. D. "Dr. Eduardo Liceaga".

SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA.

**EXPERIENCIA EN ASTROCITOMAS EN EL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, "DR. EDUARDO LICEAGA".**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROCIRUGÍA

P R E S E N T A:

DR. JORGE ALFONSO VIDAURRETA SERRANO



DR. EDUARDO LICEAGA

JEFE DE SERVICIO:
DR. NOE VARGAS TENTORI

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALDO FRANCISCO HERNÁNDEZ VALENCIA.

PROFESOR TITULAR:
DR. JOSÉ DE JESÚS GUTIERREZ CABRERA.

MÉXICO, D.F; DICIEMBRE 2014.

Universidad Nacional Autónoma de México.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Índice:

Agradecimientos.....	3
Introducción.....	4
Marco Teórico.....	6
Planeamiento del problema.....	12
Justificación.....	12
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	13
Material y Métodos.....	13
Resultados.....	14
Discusión.....	23
Conclusiones.....	24
Referencias.....	25

I. Agradecimientos:

En primer lugar quiero agradecer a Dios, por brindarme salud y fortaleza, por acompañarme en cada momento e iluminar mi camino.

Quiero agradecer a mis padres, Jorge y Elsa, por darme el ejemplo, la educación y las bases, por acompañarme en esta larga carrera, por apoyarme en cada instante y en todo aspecto, por creer en mí; por que a pesar de mis fallas y mis defectos siempre han estado ahí, dispuestos a escucharme y ayudarme, por que más que mis padres son mis amigos; pero sobretodo gracias por enseñarme a amar y a ser un hombre de bien.

A Tatiana, mi esposa, gracias por estar a mi lado, por amarme con todo tu ser, gracias por que sin duda eres mi apoyo, pero sobre todas las cosas eres mi razón y mi porque, eres el motivo para levantarme cada día y seguir luchando para que no te falte nada y para que en un futuro no le falte nada a nuestra familia. Gracias por que me inspiras y por que eres un ejemplo a seguir. No sabes cuanto te admiro por todo lo que eres y haz logrado. Gracias por impulsarme en cada aspecto de la vida, gracias por ser mi compañera, mi amiga, mi novia, mi esposa, gracias por que sin duda este paso es por y para ti. Te amo con todo mi ser.

A mis hermanos, María Fernanda, Fernando y Diego, gracias por estar a mi lado, por ser cada uno de ustedes un ejemplo a seguir, por que me han enseñado a ser transparente; Marifer gracias por enseñarme a luchar por los sueños, Diego gracias por enseñarme a ser autentico, a ser una persona feliz con lo que tiene y sin complejos, Fernando gracias por enseñarme a luchar con garra y a ser el mejor en cada cosa que realice; gracias a todos por que siempre están ahí cuando más los necesito y por que sin duda la familia es primero.

A mis cuñados, Quique, Toño, Elizabeth, gracias por ser mi familia, gracias por darme todo el apoyo y por ser mis hermanos, Toño y Elizabeth gracias por cuidar y procurar una de las cosas más importantes del mundo, a mis hermanos, y Quique gracias por apoyar y cuidar a lo más sagrado de mi vida, a Tatiana; gracias a los tres por ser parte de esto.

A Leo gracias por ser un gran apoyo para nuestra familia, por ser un ejemplo de lucha y tenacidad, por entender y comprender nuestra profesión y brindarnos todo el apoyo del mundo.

A todos mis amigos, gracias por entender mi carrera y profesión, por perdonar mis ausencias y distanciamientos por estar cumpliendo con esta larga carrera, gracias por su apoyo y su hermandad, por estar a mi lado y saber que cuando los necesite estarán ahí, de igual manera cuenten conmigo hoy y siempre.

Mauricio, gracias por ser mi compañero, mi socio, mi amigo, gracias por aguantarme en todo momento, por soportar mis días de malas y de buenas, por asesorarme, y acompañarme, por ser un amigo fiel, gracias por hacer este camino más ameno, por enseñarme a ser un mejor médico y ser humano, gracias por impulsarme y por hacerme crecer en todos los aspectos de la vida.

Arturo, gracias por ser mi maestro, por enseñarme desde hacer un ingreso, hasta clipar un aneurisma, gracias por la paciencia y el interés en mi aprendizaje, gracias por ser un guía

en este camino de la neurocirugía, pero sobretodo gracias por ser mi amigo y mi hermano en todo lo extenso del significado.

A mis amigos y maestros, Dr. Francisco Revilla y Dr. Tenoch Herrada por apoyarme e impulsarme, por ser un ejemplo a seguir, por enseñarme que la neurocirugía es la mejor especialidad del mundo, gracias por mostrarme el camino.

A mis maestros y profesores, Dr. José de Jesús Gutiérrez , Dr. Francisco Velasco Campos, Dr. Aldo Hernández Valencia, Dr. Noé Vargas Tentori, Dr. Julián Soto, y a todos los médicos adscritos del servicio de Neurocirugía, por enseñarme todo lo que se, por guiarme y formarme, por apoyarme en las buenas y en las malas, gracias por todo.

A mi profesor Juha Hernesniemi, gracias por ser una inspiración y ejemplo a seguir, gracias por enseñarme que la neurocirugía debe de ser sencilla, rápida y eficiente.

A mis compañeros residentes, gracias por enseñarme, por guiarme, gracias por soportarme y tolerar todos mis desplantes, gracias por retroalimentarme, gracias por ser más que unos compañeros de trabajo, por ser mis hermanos, gracias por todas las horas de cansancio, trabajo y esfuerzo que pasamos juntos, sin duda hoy puedo decir que soy un mejor profesionista gracias a eso; creo en ustedes, tienen la capacidad de ser los mejores a donde quiera que vayan.

Gracias a todo el personal del servicio de Neurocirugía y del Hospital General de México, gracias por ser mi familia y mi segundo hogar.

Gracias a mis abuelitos, Tere, Carlos y Aida, gracias por acompañarme en mi camino, guiarme y darme la luz; donde quiera que estén muchas gracias.

II. Introducción.

El glioblastoma multiforme es el tumor primario más frecuente del sistema nervioso central, además de ser el más letal. Afecta principalmente a personas de la sexta y séptima décadas de la vida siendo la edad media de 61.3 años, la incidencia va de 2 a 3 casos por 100,000 habitantes en la unión americana. Afecta principalmente a la sustancia blanca subcortical de predominio en el lóbulo temporal, seguido del parietal y frontal. Existen localizaciones poco frecuentes como son el tallo cerebral y la fosa posterior. La sobrevida anual posterior al diagnóstico es de 35 % al primer año, 13.7 % a los 2 años, 8% a los 3 años, 5.8% a los 4 años, 4.7 % a los 5 años y 2.4 a los 10 años. Histológicamente son considerados por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud como tumores gliales grado IV debido al pleomorfismo celular, la necrosis, el alto grado de actividad mitótica y la proliferación vascular. La mayoría de los glioblastomas se consideran primarios, sin embargo existen también secundarios, generalmente derivados de astrocitomas anaplásicos y/o gemistocíticos. Existen dos variantes histológicas de glioblastoma, el glioblastoma de células gigantes que representa el 5% de los glioblastomas, y el gliosarcoma que representa el 2%.

El cuadro clínico en general es uniforme e inespecífico, generalmente presentan datos de hipertensión endocraneana, que se manifiesta por cefalea, náusea y vómito; visión borrosa o diplopía, así como somnolencia. Estos signos y síntomas se asocian de igual manera con oftalmopléjia de músculos extraoculares, papiledema, alteraciones pupilares, así como disminución del estado de alerta.

El tratamiento establece manejo quirúrgico y terapia coadyuvante. El manejo quirúrgico tiene como fundamento tres objetivos: (1) obtener material para diagnóstico, (2) disminuir el efecto de masa y (3) disminuir la carga tumoral. El realizar una resección extensa mejora la sobrevida, sin embargo a veces es complicado debido a que son lesiones difusas que infiltran áreas elocuentes, se ha demostrado en estudios que las resecciones totales tienen una mejor sobrevida y pronóstico en relación a las resecciones parciales. La terapia coadyuvante posterior al manejo quirúrgico puede ser mediante braquiterapia con polímeros biodegradables impregnados de carmustine y en estudios recientes lo anterior combinado con temozolamida y radioterapia lo cual ofrece la mejor sobrevida. Sin embargo de manera general se utiliza temozolamida y radioterapia. El O⁶-Metiguanina-ADN Metiltransferasa (MGMT) es una importante enzima reparadora que contribuye a la resistencia del tumor a los algentes alcalinizantes como la carmustina y la temozolamida. La metilación del promotor del MGMT silencia el gen, lo que hace que disminuya actividad de reparación incrementando así la susceptibilidad de tumor a la temozolamida y al carmustine.

En un estudio de nuestro país se reporta la sobrevida en relación a la valoración Karnofsky preoperatorio, describiéndose una sobrevida mayor de 8 meses en el 55 % de los pacientes con Karnofsky mayor de 80 puntos y 10 % para pacientes con Karnofsky menor de 80, mientras que se reporto una sobrevida menor de 8 meses en el 14.2% de los pacientes con Karnofsky mayor de 80 puntos y 20.8 % para pacientes con Karnofsky de menos de 80; del total de pacientes con glioblastoma multiforme solo el 6.6% sobrevivio mas de 18 meses.

Debido a la importancia que ocupa el glioblastoma multiforme en los tumores primarios del sistema nervioso central, así como su baja sobrevida y alta morbimortalidad, hemos decidido realizar este trabajo para establecer la conducta de este tumor en nuestra población, su manejo, así como la evolución de los pacientes y cuando sea posible, establecer la sobrevida. Con esto buscamos establecer las bases estadísticas para crear, en el futuro, trabajos que busquen mejorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas, mejorando así la atención y sobrevida de nuestra población.

III. Marco Teórico.

El glioblastoma multiforme es el tumor primario del sistema nervioso central más común y letal. En 1864, Rudolf Virchow acuñó el término glioma y fue el primero que identificó al glioblastoma multiforme como un tumor de origen glial. Más tarde, por su parte Hughes Bennett y Rickmann J. Godlee en 1884, diagnosticaron y trataron quirúrgicamente por primera vez un glioma. El glioblastoma multiforme, originalmente conocido como espongiblastoma multiforme, fue nombrado como actualmente se le conoce por Percival Bailey y Harvey Cushing en 1926. Lo que es más, estos autores clasificaron más de 13 tipos de gliomas y correlacionaron grados variables de pronóstico con diferentes tipos de gliomas, lo cual ha sido un elemento importante para el mejor entendimiento y manejo, neurooncológico y neuroquirúrgico, de los gliomas en general y de los glioblastomas en particular¹.

Su incidencia va de 2-3 casos por 100,000 habitantes por año. Afecta principalmente a personas de la sexta y séptima década de la vida. Los hombres son más afectados que las mujeres². Reportes recientes indican un aumento de la incidencia. El glioblastoma multiforme representa el 12-15% de los tumores del sistema nervioso central y el 65-75% de los tumores astrocíticos. En Norteamérica y Europa la incidencia anual es de 3-4 nuevos casos por 100,000 habitantes. El promedio de edad va de 45-75 años con una media de 61.3 años, el 80% de los pacientes son mayores a 50 años y solo el 1% es menor de 20 años. El ratio hombre: mujer en Estados Unidos es de 1.26 y en Suiza es de 1.28³.

La localización del glioblastoma multiforme es más frecuente en la sustancia blanca subcortical de los hemisferios cerebrales, afectando principalmente al lóbulo temporal (31%), parietal (24%), Frontal (23%) y occipital (16%). La combinación frontotemporal es la más frecuente. A pesar de su localización subcortical, el glioblastoma puede invadir o extenderse a la corteza cerebral y por el cuerpo caloso al hemisferio contralateral. Las lesiones talámicas y de los núcleos basales no son raras especialmente en niños. Las lesiones de tallo cerebral son raras y generalmente afecta a niños, las lesiones de fosa posterior y médula espinal son muy raras^{3,4}.

Por su parte, la Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), organización de investigación especializada en proveer información estadística de calidad acerca de incidencia de los tumores primarios del sistema nervioso central en Estados Unidos, reportó que en el periodo de 2006 a 2010, los tumores más frecuentes fueron el meningioma y el glioblastoma multiforme, representando este último el 15.6 % de todos los tumores primarios del sistema nervioso central y 45.2 % de los tumores primarios malignos⁵.

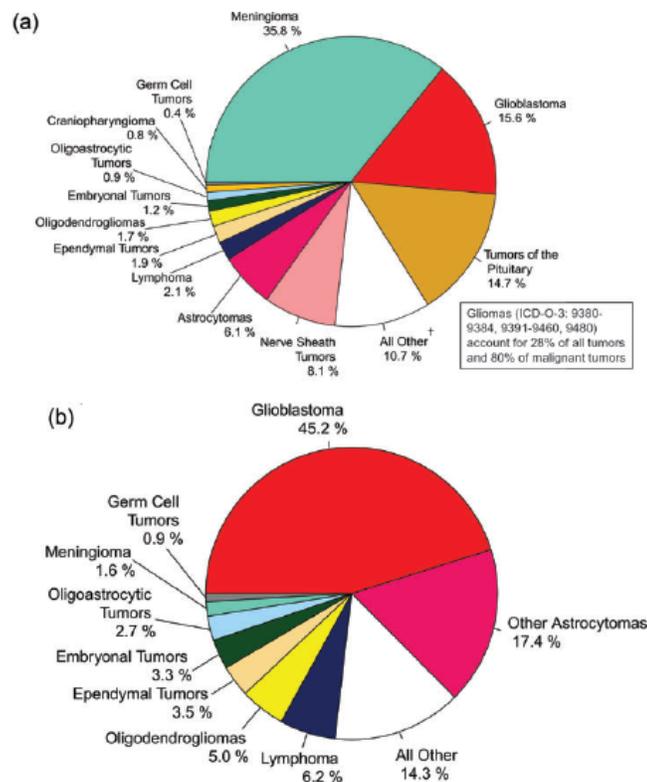


Fig.1. (a) Distribución por histología de los tumores primarios del SNC. (b) Distribución por histología de los tumores malignos del SNC (Tomado de *CBTRUS Statistical Report, 2006-2010*).

Las tasas de incidencia variaron significativamente para la histología específica de la lesión y para el glioblastoma multiforme se reportó una tasa de incidencia de 3.19 por cada 100,000 habitantes. La edad promedio de diagnóstico del glioblastoma multiforme fue de 64 años con una frecuencia relativa 1.57 veces mayor en hombres que en mujeres. De acuerdo al fototipo cutáneo las personas de piel blanca fueron las más afectadas con una incidencia de 3.45 en 100,000 habitantes, seguidos de la población afroamericana con una incidencia de 1.67. Para la población hispana la incidencia de glioblastoma multiforme fue de 2.45 en 100,000 habitantes, la cual fue significativamente menor que para la población no hispana que presentó una incidencia de 3.26. Esta patología fue más común en etapas adultas y poco común en niños, las tasas de incidencia de glioblastoma multiforme (por 100,000 habitantes) por edad al momento del diagnóstico fueron: 0.14 de 0 – 19 años, 0.4 de 20 – 34 años, 1.20 de 35 – 44 años, 3.62 de 45 – 54 años, 8.08 de 55 – 64 años, 13.09 de 65 – 74, 14.93 de 75 – 84 años, y 9.24 de +85 años. En pacientes menores de edad, el rango de edad de 0 a 14 años presentó una frecuencia de glioblastoma multiforme de 2.6 % de todos los tumores del sistema nervioso central y de 2.9 % para la edad de 15 a 19 años. Las tasas de incidencia de glioblastoma multiforme (por 100,000 habitantes) por edad pediátrica al momento del diagnóstico fueron: 0.09 de 0 – 4 años, 0.16 de 5 – 9 años, 0.16 de 10 – 14 años, y 0.17 de 15 – 19 años⁵.

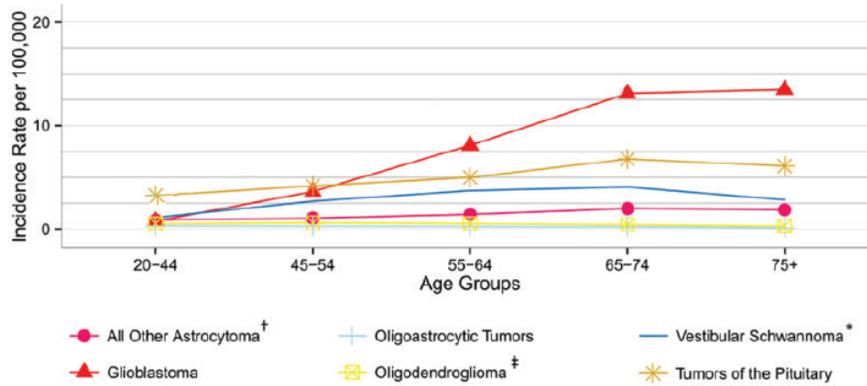
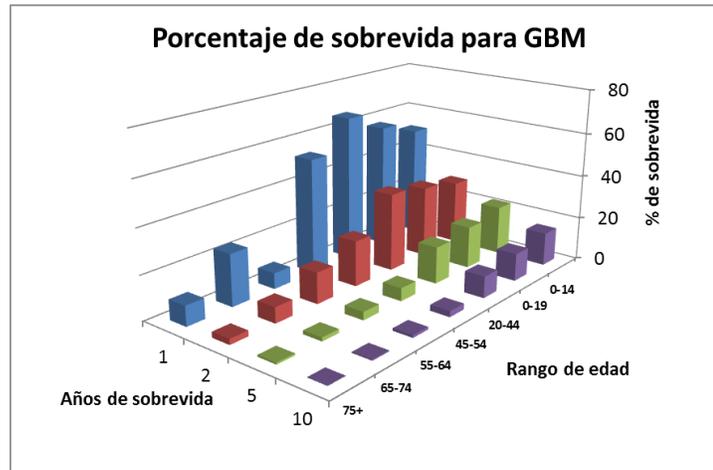


Fig.2. Incidencia ajustada a la edad de los tumores del sistema nervioso central por histología y grupo de edad (Tomado de *CBTRUS Statistical Report, 2006-2010*).

Los porcentajes calculados de pacientes sobrevivientes por año de diagnóstico para glioblastoma multiforme fueron: 35 % al año, 13.7 % a los 2 años, 8% a los 3 años, 5.8% a los 4 años, 4.7 % a los 5 años y 2.4 a los 10 años. Los porcentajes por rango de edad se muestran en la figura 3 y su tabla asociada⁵.



One-, Two-, Five-, and Ten-Year Relative Survival Rates¹⁴ for Selected Malignant Brain and Central Nervous System Tumors by Age Groups, SEER 18 Registries, 1995-2010⁵

Histology	Age Group	N	1-Yr		2-Yr		5-Yr		10-Yr	
			%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Glioblastoma	0-14 yr	246	50.9	(44.2-57.2)	29.1	(23.1-35.4)	22.2	(16.6-28.4)	15.2	(9.7-21.8)
	0-19 yr	357	57.2	(51.7-62.3)	32.5	(27.3-37.8)	19.2	(14.7-24.2)	12.6	(8.3-17.9)
	20-44 yr	2,763	66.5	(64.7-68.3)	35.7	(33.8-37.6)	16.9	(15.3-18.6)	9.9	(8.3-11.6)
	45-54 yr	5,022	52.7	(51.2-54.1)	20.8	(19.6-22)	5.9	(5.1-6.8)	2.7	(1.9-3.6)
	55-64 yr	7,311	40.7	(39.6-41.9)	14.2	(13.3-15.1)	3.8	(3.3-4.4)	1.2	(0.6-2.2)
	65-74 yr	6,908	23.7	(22.6-24.7)	7.2	(6.5-7.9)	1.7	(1.3-2.2)	0.5	(0.2-1.1)
	75+ yr	5,851	9.2	(8.4-10.0)	2.6	(2.2-3.1)	0.8	(0.5-1.2)	-	-

Fig.3. Grafica superior. Porcentajes de sobrevida a 1, 2, 5 y 10 años para GBM, por rango de edad estudiado. Tabla inferior. Valores numéricos de porcentajes de sobrevida a 1, 2, 5 y 10 años para

GBM, por rango de edad estudiado (Grafica realizada con datos tomados y adaptados de *CBTRUS Statistical Report*, 2006-2010).

Dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el glioblastoma multiforme está catalogado dentro de los tumores astrocíticos, siendo grado IV debido a que presenta atipia nuclear, pleomorfismo celular, actividad mitótica, trombosis vascular, proliferación microvascular y necrosis. La mayoría se consideran de novo o glioblastomas primarios, Los glioblastomas secundarios son aquellos que provienen de astrocitomas difusos (principalmente gemistocítico) grado II o anaplásicos grado III con progresión a glioblastoma³.

El conocimiento de la genética de los glioblastomas multiformes incluye la descripción de mutaciones, sobreexpresión y pérdidas cromosómicas en diferentes genes, incluyendo p53 el receptor del factor de crecimiento epidérmico, MDM2, el gen del factor de crecimiento alfa derivado de plaquetas, el gen PTEN, el gen p16, CXCR4 y CHEK2. Además, las células tumorales producen diferentes factores angiogénicos, citocinas y factores de crecimiento como el de crecimiento endotelial vascular, interleucina 8 (IL8) y del crecimiento fibroblástico. Todas estas características contribuyen a su naturaleza agresiva y progresiva, con pobre respuesta a los tratamientos convencionales con cirugía, quimio o radioterapia³.

Según la última revisión de la OMS, el glioblastoma tiene dos variantes, el glioblastoma de células gigantes, el cual es muy raro, presentándose en el 1% de los tumores del sistema nervioso central y representa el 5% de los glioblastomas, la edad media de aparición es de 45 años y se ve en pacientes más jóvenes, el radio hombre mujer es 1.1 y se relaciona con mutaciones del TP53, se caracteriza por múltiples células grandes multinucleadas con una imagen bizarra y grotesca, presenta múltiples mitosis y un índice de proliferación similar al glioblastoma, tienen mal pronóstico aunque es mejor que el del glioblastoma. El otro subtipo es el gliosarcoma, el cual constituye el 2% de los glioblastomas, se presenta en una edad media de 52.1 años y el sexo masculino es el más afectado, el cuadro clínico es similar al del glioblastoma, se caracteriza por un alto contenido de tejido conectivo que incluso se puede confundir con una metástasis o si se adhiere a la duramadre, con un meningioma. Tiene una mezcla de tejido gliomatoso y sarcomatoso, el cual también tiene datos de malignidad. Se relaciona con mutaciones del PTEN, delección del p16 y mutaciones TP53. Tiene un pronostico más favorable al glioblastoma, sin embargo no en estudios importantes no se ha demostrado una diferencia significativa³.

El cuadro clínico en general es uniforme e inespecífico, generalmente presentan datos de hipertensión endocraneana, que se manifiesta por cefalea, náusea y vómito; visión borrosa o diplopía, así como somnolencia. Estos signos y síntomas se asocian de igual manera con oftalmopléjia de músculos extraoculares, papiledema, alteraciones pupilares, así como disminución del estado de alerta. Generalmente estos síntomas se presentan con mayor intensidad por la mañana y mejorar a lo largo del día. La cefalea se hace progresiva

y es un signo característico de la enfermedad. Arriba de un tercio de los pacientes presentan crisis convulsivas y depende mucho de la localización y el grado de infiltración⁸.

El tratamiento muchas veces involucra manejo de los síntomas y signos. Es importante recordar que los problemas comunes asociados son edema peritumoral, crisis convulsivas, fatiga, tromboembolismo venoso y disfunción cognitiva. El uso de anticomiciales en pacientes que no han convulsionado es controvertido y se ha demostrado que el uso profiláctico no conlleva ningún beneficio. También debe utilizarse medidas contra el edema peritumoral, se prefiere el uso de esteroides como dexametasona, sin embargo se debe de tener precaución por los efectos adversos, como son el síndrome de Cushing, osteoporosis, infecciones (*Pneumocytis jiroveci*). Por lo anterior existen nuevas terapias con factor liberador de corticotropinas, bevacizumab (anticuerpo monoclonales VEGF), inhibidores de los receptores de VEGF, han demostrado reducción del edema y la disminución del uso de los esteroides. Otro factor de riesgo a tratar es el tromboembolismo que se presenta en un 20 a 30 % de los pacientes, el riesgo de sangrado intratumoral por el uso de terapia anticoagulante es bajo, se prefiere el uso de heparina de bajo peso molecular. Otros medicamentos utilizados son el metilfenidato, para disminuir la abulia, así como manejo antidepresivo son fundamentales⁸.

El manejo quirúrgico tiene como fundamento tres objetivos: (1) obtener material para diagnóstico, (2) disminuir el efecto de masa y (3) disminuir la carga tumoral. El realizar una resección extensa mejora la supervivencia³, sin embargo a veces es complicado debido a que son lesiones difusas que infiltran áreas elocuentes. Múltiples estudios han tratado de demostrar que las resecciones totales tienen mayor supervivencia, sin embargo han sido limitados, en estudios recientes se demostró que las resecciones totales se relacionan con mayor supervivencia en comparación con las resecciones casi-totales y estas dos (total y casi-total) mejor supervivencia al compararlas con resecciones subtotales. Las resecciones extensas permiten que la terapia coadyuvante sea más efectiva. Además permite una mejor calidad de vida secundario a que disminuye los síntomas neurológicos^{6,8,9}. No existe consenso en la definición de resección total, subtotal, parcial y biopsia, algunos autores consideran resección total/radical cuando esta es mayor a 90% y subtotal/no radical cuando es menor a este porcentaje, otros autores definen la resección total cuando esta es mayor al 80%, subtotal cuando se encuentra entre 20 y 80 % y biopsia cuando es menor al 20 %, en términos generales la definición aceptada de resección total es mayor a 90 %. El grado de resección está relacionado con un aumento de la supervivencia y se recomienda ampliamente realizar cirugía para resecar la mayor cantidad de tumor posible con el fin de mejorar la calidad de vida y supervivencia inclusive en pacientes mayores y se considera la primera opción terapéutica¹⁰.

Actualmente el uso de polímeros biodegradables impregnados de carmustine mejora la supervivencia postquirúrgica de glioblastoma recurrente de 23 a 31 semanas. Otro grupo encontró que la supervivencia postquirúrgica con el uso de carmustine es de 58.1 semanas contra 39.9 semanas del grupo placebo. Otro grupo de trabajo demostró que la resección

total más el uso de radioterapia y temozolamida (Temodar^R) aumento la sobrevida 14.6 semanas en promedio. Recientemente en el centro neuro-oncológico del Hospital de Johns Hopkins demostró mejoría de la supervivencia con uso de resección total, polímeros biodegradables con carmustine combinados con temozolamida y radioterapia ofrecen el tratamiento más efectivo para gliomas de alto grado⁸.

El O⁶-Metiguanina-ADN Metiltransferasa (MGMT) es una importante enzima reparadora que contribuye a la resistencia del tumor a los algentes alcalinizantes como la carmustina y la temozolamida. La metilación del promotor del MGMT silencia el gen, lo que hace que disminuya actividad de reparación incrementando así la susceptibilidad de tumor a la temozolamida y al carmustine. Así en un estudio, pacientes con glioblastoma con metilación del promotor de MGMT tratados con temozolamida y carmustine tuvieron una sobrevida media de 21.7 meses con un rango a dos años de 46 %, mientras que aquellos que no tenían metilación del promotor del MGMT, tratados de igual manera, tuvieron sobrevida media de 12.7 meses y a dos años del 13.8 %⁸.

La supervivencia en promedio es de 12 meses, menos de 20% de los pacientes sobreviven más de un año y menos de 3% mas de tres años. De los factores pronósticos más importantes encontramos la edad, encontrando que pacientes con diagnóstico de glioblastoma menores de 50 años tienen mejor pronóstico que aquellos mayores de 50 años. De la misma forma otros factores que intervienen son la presencia de necrosis, lo cual empeora el pronóstico, la presencia de la mutación TP53 es de mejor pronóstico, la expresión de YKL40 asociada a LOH10q se relacionan con pobre respuesta a la radioterapia y acortamiento del tiempo de sobrevida. El grado de resección es también un factor pronóstico, entre mayor resección mejor pronóstico, así como el uso de terapia coadyuvante y estadio clínico (escala de Karnofsky)^{6,9,11,12,13}.

En nuestro país, en general las defunciones por el total de tumores malignos en el encéfalo ocuparon entre el 2.5% y 3% del total de muertes por cáncer en el periodo del año 2000 a 2011. La tasa de mortalidad específica por tumores cerebrales creció en un 240% con respecto a la que se encontró en el año de 1980, con una tasa de 17 muertes por millón de habitantes en el 2011. En esa década las mujeres fueron ligeramente menos afectadas por los tumores encefalicos con relación a los hombres, ya que el 53.3% de las muertes por tumor maligno de encéfalo ocurrieron en hombres. La proporción de defunciones hombre:mujer, fue de 1.14:1, con una tasa media nacional de 1.7, siendo los estados de Baja California Sur, Nayarit, Distrito Federal y Jalisco los mas afectados¹⁴. A pesar de contar con datos específicos a cerca de la incidencia de los tumores encefalicos y de que el glioblastoma multiforme es el tumor encefalico maligno mas frecuente en el mundo, en nuestro país existen pocos reportes acerca de la incidencia de glioblastoma multiforme en México. En el año 2000 se publico un trabajo de un centro de tercer nivel donde se reporto la sobrevida y pronostico del glioblastoma multiforme en el periodo de 1987 a 1994. En este trabajo se reporto que de todos los tumores tratados (n=1776), 33% fueron gliomas, representando el glioblastoma multiforme 28 % de todos los gliomas y 9 % de todas las

neoplasias. La sobrevida media del glioblastoma multiforme fue de 16 meses, con la siguiente distribución por años: 41 % de los pacientes sobrevivió menos de 1 año, 39 % 1 a 2 años, 12 % 2 a 3 años y 8 % más de 3 años¹⁵. Mas recientemente en otro estudio realizado en un hospital de tercer nivel de atención en nuestro país, se observó una distribución entre sexos de 37.5 y 62.5 % del total de casos de glioblastoma multiforme, para mujeres y hombres respectivamente. En este trabajo aunque no se reportan datos básicos como la incidencia por 100000 habitantes o la frecuencia respecto al total de tumores encefálicos primarios, entre otros datos, sin embargo se describen datos relevantes: 84.2 % de los casos se presenta entre las edades de 17 y 69 años, la cefalea fue el síntoma más frecuente y se presentó en el 50% de los casos, seguida de manifestaciones en las funciones cerebrales superiores en el 45 %, del total de glioblastoma multiforme, 54 % se localizó en la sustancia blanca del hemisferio derecho y 25 % del lado izquierdo. En relación a la sobrevida en este trabajo se reporta en relación a la valoración Karnofsky preoperatorio, describiéndose una sobrevida mayor de 8 meses en el 55 % de los pacientes con Karnofsky mayor de 80 puntos y 10 % para pacientes con Karnofsky de menos de 80, mientras que se reportó una sobrevida menor de 8 meses en el 14.2 % de los pacientes con Karnofsky mayor de 80 puntos y 20.8 % para pacientes con Karnofsky de menos de 80; del total de pacientes con glioblastoma multiforme solo el 6.6% sobrevivió más de 18 meses¹⁵.

IV. Planteamiento del Problema.

En México existen pocos estudios acerca del comportamiento del glioblastoma multiforme en nuestra población, así como del estadio clínico al momento del diagnóstico, su tratamiento, evolución y sobrevida. Debido a que el glioblastoma multiforme es el tumor primario más frecuente del sistema nervioso central, así como el tumor con mayor morbimortalidad, generando gastos a la salud pública y alto grado de discapacidad en los pacientes, es importante realizar estudios acerca de su comportamiento clínico, manejo quirúrgico, terapia coadyuvante así como la evolución en base a dichos manejos.

V. Justificación.

Es de suma importancia conocer el comportamiento del glioblastoma multiforme en nuestra población, así como el manejo establecido por nuestro servicio en los últimos años, y su evolución; de esta manera podremos establecer las bases para realizar estudios prospectivos, con el fin de crear estrategias diagnósticas y guías de manejo más eficientes, disminuyendo la morbilidad y aumentando la expectativa de vida de nuestros pacientes.

VI. Hipótesis.

En nuestra población la epidemiología del glioblastoma multiforme es comparable con la reportada en la literatura internacional.

Los pacientes que presentan un peor estadio clínico a su ingreso, presentan una peor evolución en comparación con aquellos que presenta un mejor estadio clínico a su ingreso.

A mayor grado de resección tumoral, los pacientes presentan una mejor evolución y sobrevida.

VII. Objetivos.

En México existen pocos datos epidemiológicos en relación a los astrocitomas de alto grado y en especial del glioblastoma multiforme, debido a que dicho tumor es el tumor primario más frecuente y letal del sistema nervioso central, es importante conocer dichos datos con el fin de emplear y establecer guías y protocolos diagnósticos así como de tratamiento con el fin de mejorar la calidad de vida y tiempo de supervivencia de nuestros pacientes. Es por eso que con este estudio buscamos establecer la base para estudios prospectivos (ensayo clínico controlado) con el fin de normar criterios en el manejo mejorando la morbimortalidad y calidad de vida de los pacientes con diagnóstico histopatológico de astrocitoma de alto grado.

VIII. Material y Métodos.

Es un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal de pacientes con el diagnóstico histopatológico de astrocitoma de alto grado (Grado III y IV de la OMS) entre enero del 2010 y diciembre del 2013, en el servicio de Neurocirugía del Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”, O. D. en la ciudad de México, D. F.

Nuestros criterios de inclusión fueron pacientes que contaban con expediente clínico en el archivo del servicio de neurocirugía del Hospital General de México, con reporte histopatológico escrito de astrocitomas de bajo y alto grado, revisados por el servicio de neuropatología de nuestro hospital. Nuestro criterio de exclusión fue cualquier paciente con diagnóstico de tumor cerebral de otra estirpe histopatológica. Nuestro criterio de eliminación fue todo paciente con sospecha de astrocitoma de alto grado sin comprobación histopatológica.

Se utilizaron los datos del expediente clínico y se registraron datos demográficos, cuadro clínico de ingreso, localización del tumor, grado de resección, según apreciación del cirujano, considerando resección total arriba del 90%, Subtotal del 80-90%, parcial de 20-80% y biopsia por debajo de 20%¹⁰, Karnofsky pre y posquirúrgico, así como la escala de

pronostica de Glasgow; seguimiento, mortalidad, días de estancia hospitalaria, si recibieron o no tratamiento coadyuvante, si fueron reintervenidos así como el número de hospitalizaciones. Histológicamente se consideró la escala de la Organización Mundial de la Salud.

IX. Resultados.

Se incluyeron un total de 66 pacientes con una edad de 44 ± 15.9 años 35 varones (53%) y 31 mujeres (47%). Durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2013 y un tiempo de seguimiento de 24 (RIQ 7 – 39) meses y una mortalidad del 30% (17/39).

La distribución por edades fue la siguiente, para astrocitomas de bajo grado de 0 a 9 años 0(0%), de 10 a 19 años 2(6.9%), de 20 a 29 años 4(13.8%), de 30 a 39 años 11(37.9%), de 40 a 49 años 7(24.2%) de 50 a 59 años 5(17.2%), de 60 años en adelante 0(0%) (fig. 4); con una media de 37.5, mediana de 36 y moda de 34.

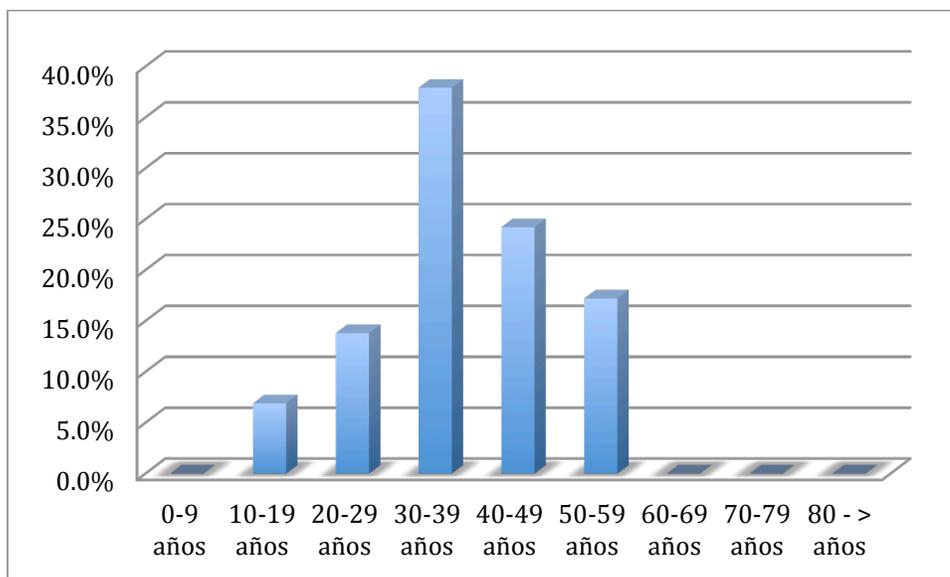


Fig. 4 Distribución de edades en astrocitoma de bajo grado.

La distribución por edades para el astrocitoma anaplásico fue de 0 a 9 años 1(9.1%), de 10 a 19 años 1(9.1%), de 20- 29 años 0(0%), de 30 a 39 años 3(27.2%), de 40 a 49 años 4(36.4%) de 50 a 59 años 1(9.1%), de 60 a 69 años 0(0%), de 70 a 79 años 1(9.1%), de 80 años y más 0(0%) (fig. 5). Con una media de 39.6, una mediana de 43 y una moda de 35.

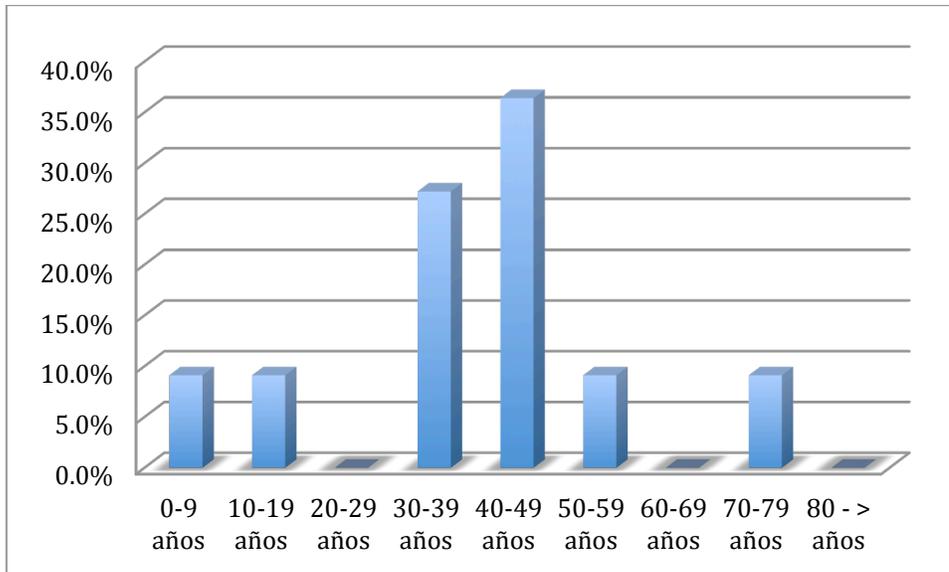


Fig. 5 Distribución de edad en astrocitoma anaplásico.

La distribución de edad para glioblastomas multiforme fue la siguiente: para 0-9 años 0(0%), 10 a 19 años 1(3.8%), de 20 a 29 años 2 (7.7%), de 30 a 39 años 1(3.8%), de 40 a 49 años (11.5%), de 50 a 59 años 6(23%), de 60 a 69 años 12(46.1%), de 70 a 79 años 1(3.8%) y mayor de 80 años 0(0%) (fig. 6). Con una media de 53.4, Mediana de 57.5 y moda de 61.

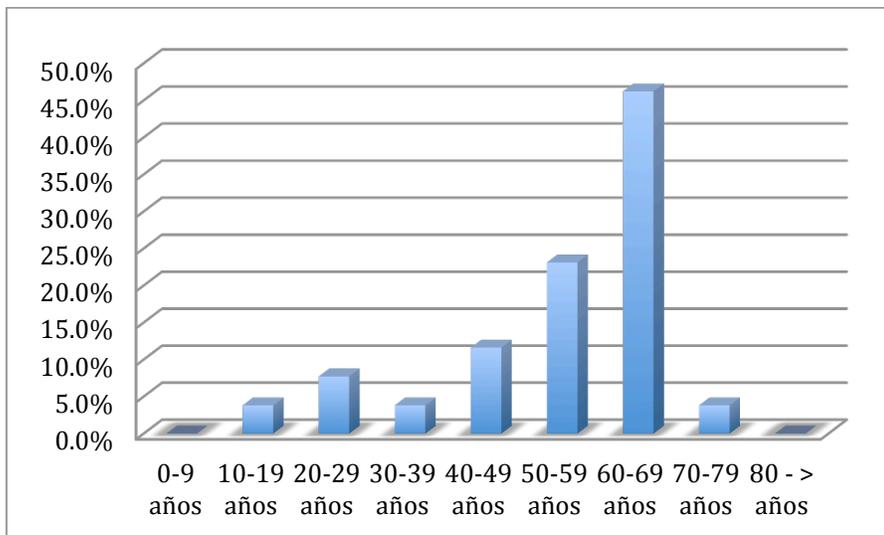


Fig. 6 Distribución de edad para glioblastoma multiforme.

La distribución por sexo fue la siguiente, para astrocitomas de bajo grado 13 (46.7%) fueron hombres y 16 (53.3%) mujeres (fig. 7); para el astrocitoma anaplásico encontramos 7(63.6%) hombres y 4(36.4%) mujeres (fig. 8); y para el glioblastoma multiforme 15(57.7%) hombres y 11(42.3%) mujeres (fig. 9), con una distribución total de 35(53%) hombres y 31(47%) mujeres (fig. 10).

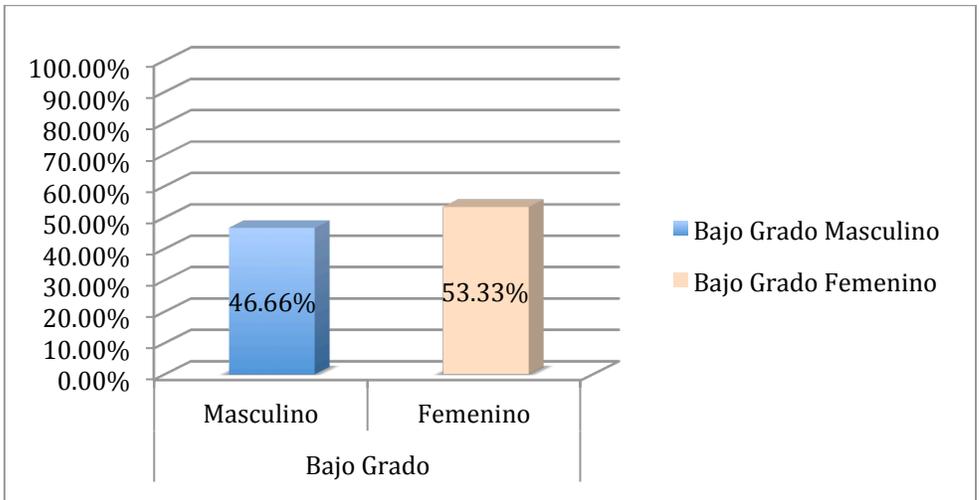


Fig. 7 distribución por sexo para astrocitomas de bajo grado.

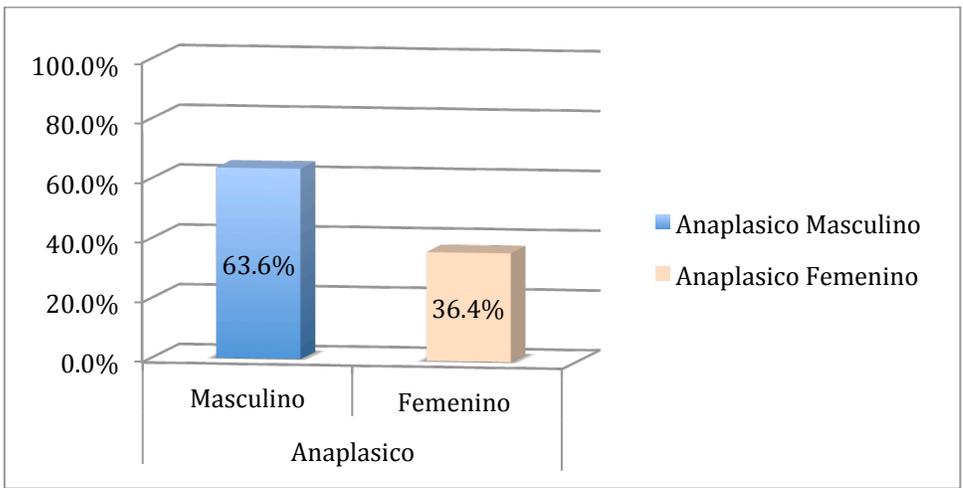


Fig. 8 distribución por sexo para astrocitoma anaplásico.

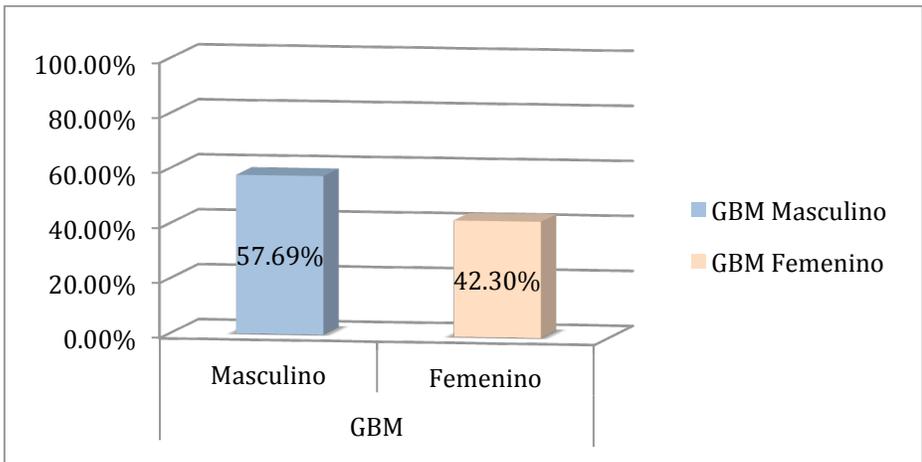


Fig. 9 distribución por sexo para glioblastoma multiforme

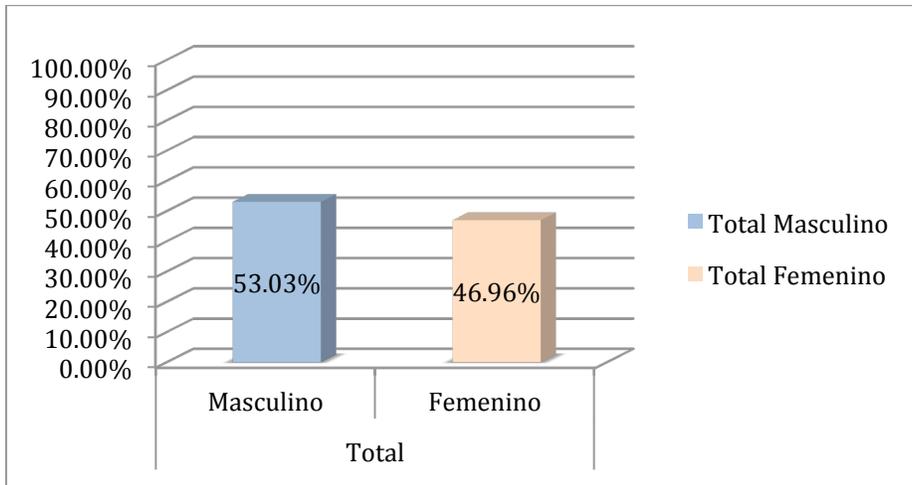


Fig. 10 distribución por sexo para el total de astrocitomas.

De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para diferenciación histológica se encontró los siguientes grados histopatológicos: grado 1 en 11 pacientes (16.7%), grado 2 en 18 pacientes (27.3%), grado 3 en 11 pacientes (16.7%) y grado 4 en 26 pacientes (39.4%) (Tab. 1, Fig. 11).

Grado Histológico según la OMS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Grado I	11	16.7	16.7	16.7
	Grado II	18	27.3	27.3	43.9
	Grado III	11	16.7	16.7	60.6
	Grado 4	26	39.4	39.4	100.0
	Total	66	100.0	100.0	

Tab. 1 Porcentaje de astrocitomas según grado histopatológico de la OMS.

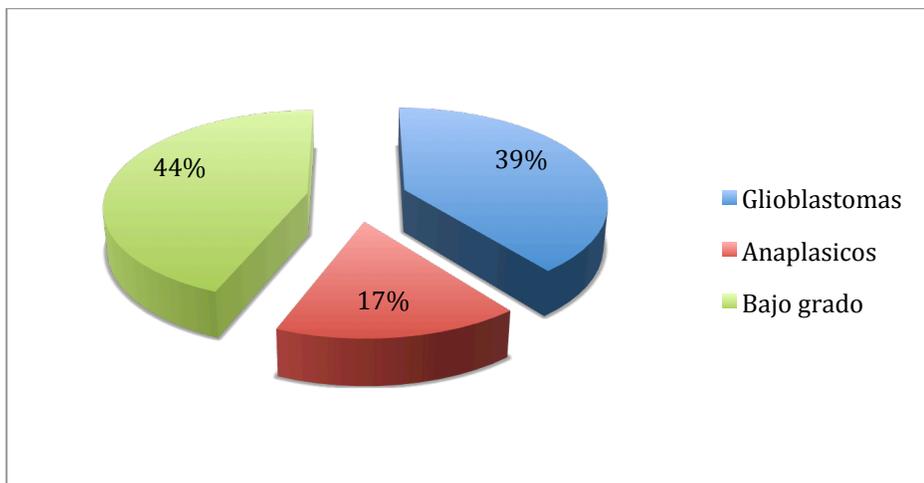


Fig.11 distribución de astrocitomas por grado histopatológico de la OMS

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud se encontró la siguiente distribución en base al tipo histopatológico: grado I, astrocitomas subependimario de células gigantes 4(6.1%), astrocitoma pilocítico 7(10.6%); grado II: astrocitoma difuso 7(10.6%), astrocitoma fibrilar 5(7.6%), astrocitoma gemistocítico 5(7.6%), oligoastrocitoma 1(1.5%); grado III, astrocitoma anaplásico 11(16.7%); grado IV, glioblastoma multiforme 24(36.4%), glioblastoma de células gigantes 1(1.5%) y gliosarcoma 1(1.5%) (tab.2)

Tipo Histopatológico Según la OMS		n	%	
OMS	I	Astrocitoma subependimario	4	6.1%
		Astrocitoma pilocítico	7	10.6%
	II	Astrocitoma difuso	7	10.6%
		Astrocitoma fibrilar	5	7.6%
		Astrocitoma gemistocítico	5	7.6%
		Oligoastrocitoma	1	1.5%
	III	Astrocitoma anaplásico	11	16.7
	IV	Glioblastoma multiforme	24	36.4%
		Glioblastoma de células gigantes	1	1.5%
		Gliosarcoma	1	1.5%

Tab. 2 astrocitomas según tipo histopatológico de la OMS.

Por localización se encontró que en 21(31.8%) pacientes lo presentó frontal, 9(13.6%) pacientes lo presento parietal, 8(12.1%) pacientes frontoparietal, 7(10.6%) pacientes en cerebelo, 5(7.6%) pacientes en el tálamo, 4(6.1%) pacientes frontotemporal, 3(4.5%) pacientes temporal, 2(3%) pacientes de fosa posterior, 2(3%) pacientes parieto temporal, 1(1.5%) paciente para las localizaciones de diencefalo, frontotemporoparietal, parietooccipital, mesencéfalo y puente (tab. 3).

Localización	N	%
Frontal	21	31.8
Parietal	9	13.6
Frontoparietal	8	12.1
Cerebelo	7	10.6
Tálamo	5	7.6
Frontotemporal	4	6.1
Temporal	3	4.5
Fosa posterior	2	3.0
Parieto temporal	2	3.0
Diencefalo	1	1.5

Frontotemporoparietal	1	1.5
Mesencéfalo	1	1.5
Parieto occipital	1	1.5
Puente	1	1.5

Tab. 3 Localización de los astrocitomas

Según la lateralización encontramos, derechos 37(56.1%), izquierdos 21(31.8), línea media en 2(3%) y bilateral en 6 (9.1%) (tab. 4)

Lateralización	n	%
Derecho	37	56.1
Izquierda	21	31.8
Línea media	2	3.0
Bilateral	6	9.1

Tab. 4 Lateralización de los astrocitomas.

De los 66 pacientes con diagnóstico de astrocitoma, el 100% fue sometido a intervención quirúrgica, encontrando los siguientes grados de resección, debido a que no hay consenso, ni una clasificación universal para el grado de resección utilizamos como resección total arriba del 90%, Subtotal del 80-90%, parcial de 20- 80% y biopsia por debajo de 20%¹⁰ ; encontrando para astrocitomas de bajo grado, resección total 8(27.6%), resección subtotal 12(41.4%), resección parcial 3(10.3%) y biopsia 6(20.7%); para astrocitoma anaplásico, resección total 1 (9.1%), subtotal 4 (36.4%), resección parcial 1(9.1%) y biopsia 5(45.4%); finalmente para glioblastoma multiforme, resección total 3(11.5%), subtotal 7(26.9%), parcial 11(42.3%) y biopsia 5(19.2%). Teniendo en total, resección total. Encontrando de esta manera 12(18.2%) de resecciones totales, 23(34.8%) resecciones subtotales, 15(22.7%) resecciones parciales y16(24.2%) de biopsias (tab. 5).

Grado de Resección	Astrocitoma de bajo grado		Astrocitoma Anaplásico		Glioblastoma Multiforme		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Total (>90%)	8	27.6	1	9.1	3	11.5	12	18.2
Subtotal (81-90%)	12	41.3	4	36.4	7	26.9	23	34.8
Parcial (20-80%)	3	10.3	1	9.1	11	42.3	15	22.7
Biopsia (<20%)	6	20.7	5	45.4	5	19.2	16	24.2

Tab. 5. Grado de resección quirúrgica.

Se evaluó el Karnofsky de ingreso y el Karnofsky de egreso, encontramos un Karnofsky de ingreso con una mediana de 80 RIQ 60-90 y un Karnofsky de egreso de 70 RIQ 40-90 (tab. 6).

Karnofsky			
		Karnofsky ingreso	Karnofsky egreso
n	Válidos	66	66
	Perdidos	0	0
media		74.55	62.27
mediana		80	70
Percentiles	25	60	40
	50	80	70
	75	90	90

Tab. 6 mediana de ingreso y egreso en la escala de Karnofsky.

Se evaluó el Glasgow Outcome Scale y se encontró en el total de casos estudiados una mediana de 4 RIQ 3-5, para astrocitomas de bajo grado una mediana de 5 RIQ 4-5, para astrocitomas anaplásicos una mediana de 3 RIQ 1-5 y para glioblastomas una mediana de 4 RIQ 3-4 (tab. 7).

Glasgow Outcome Scale					
		GOS Total	GOS Bajo Grado	GOS Anaplásico	GOS GBM
n	Válidos	66	29	11	26
	Perdidos	0	0	0	0
media		3.71	4.17	3.09	3.46
mediana		4	5	3	4
Percentiles	25	3	4	1	3
	50	4	5	1	4
	75	5	5	5	4

Tab. 7 mediana de Glasgow outcome scale total y por grupo de astrocitomas.

En relación a la terapia coadyuvante (radioterapia y quimioterapia), del total de pacientes del estudio solo 31(47.0%) pacientes recibieron radioterapia posterior al manejo quirúrgico y 8(12.1%) recibieron quimioterapia. Específicamente para los astrocitomas de bajo grado 13(44.8%) pacientes fue sometido a radioterapia y 1(3.5%) paciente fue sometido a quimioterapia; para los astrocitomas anaplásicos 6(54.6%) recibió radioterapia y

1(9.1%) recibió quimioterapia; para el glioblastoma multiforme 12(46.2%) recibieron radioterapia y 6(26.1%) quimioterapia (tab 8).

Terapia Coadyuvante Postquirúrgica								
	Astrocitomas Bajo Grado		Astrocitoma Anaplásicos		Glioblastoma Multiforme		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Radioterapia	13	44.9	6	54.6	12	46.2	31	47
Quimioterapia	1	3.5	1	9.1	6	23.1	8	12.1

Tab. 8 Porcentaje de pacientes que recibieron terapia coadyuvante postquirúrgica.

En relación a los días de estancia hospitalaria encontramos para el total de los pacientes una media de 27.6 días RIQ 15-31, para astrocitomas de bajo grado una media de 21.1 días RIQ 12-26, para astrocitoma anaplásico una media de 22.4 días RIQ 18-27, y finalmente para glioblastoma multiforme una media de 37.1 RIQ 20-51 (tab. 9).

Días de Estancia Hospitalaria					
		Total	Bajo Grado	Anaplásico	GBM
n	Válidos	66	29	11	26
	Perdidos	0	0	0	0
media		27.61	21.07	22.36	37.12
mediana		20	19	20	29
Percentiles	25	15	12	18	20
	50	20	19	20	28
	75	31	26	27	51

Tab. 9 Media de días de estancia hospitalaria.

En nuestro estudio encontramos una mortalidad según los grados de la OMS de 0(0%) para los grado I, 2(11.8%) para los grado II, 7(41.2%) para los grado III y finalmente de 8(47.1%) para los grado IV de la OMS (tab, 10).

Mortalidad por grados de la OMS			
		n	% del N de la columna
OMS	I	0	0.0%
	II	2	11.8%
	III	7	41.2%
	IV	8	47.1%

Tab. 10 Mortalidad en relación a los grados histopatológicos de la OMS.

En relación a la supervivencia encontramos que los astrocitomas de alto grado tienen menor supervivencia a 60 meses de seguimiento en comparación con los astrocitomas de bajo grado, Es decir a mayor grado de la OMS menor supervivencia con una Chi cuadrada de 13.59 y una significancia de p 0.004 (fig. 12, tab 11.)

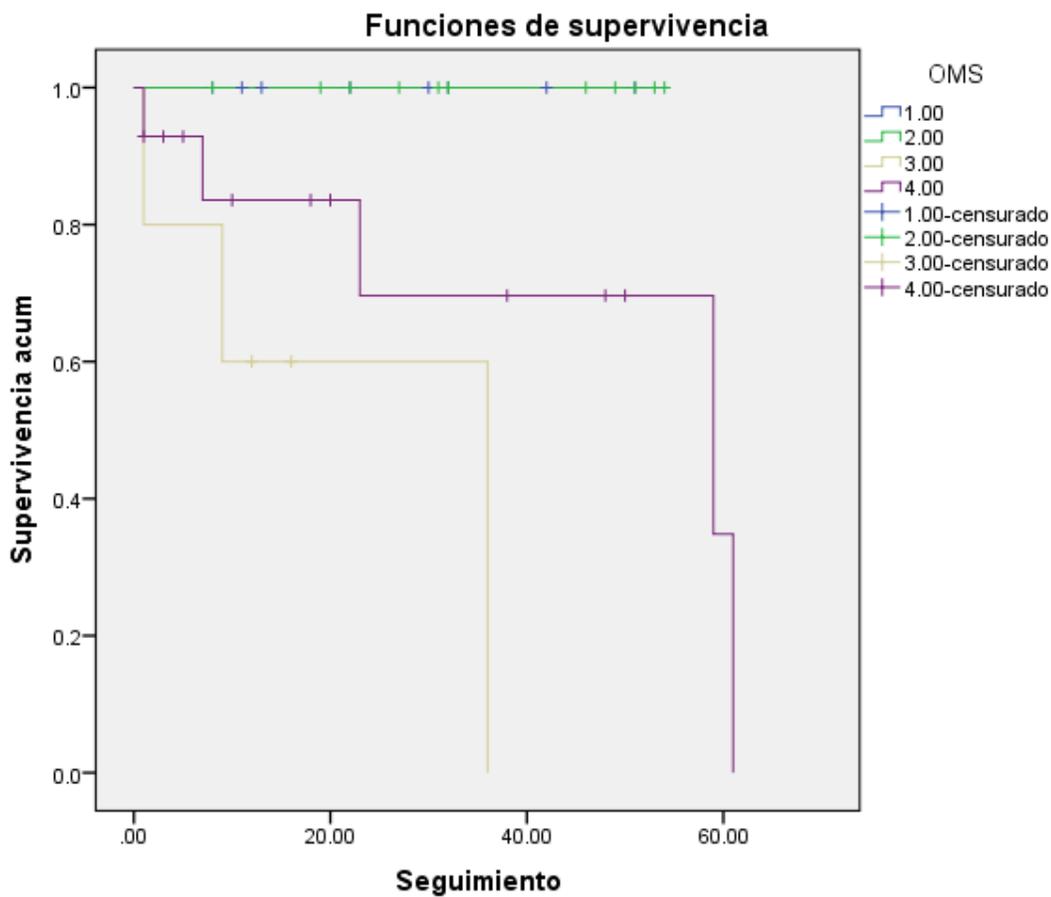


Fig. 12 Funciones de Supervivencia por grado histológico de la OMS.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13.597	3	.004

Tab. 11. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles patológicos de la OMS.

X. Discusión.

En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos decir que la distribución por edad en relación a los astrocitomas de bajo grado es mayor a la reportada en la literatura, sin embargo debemos recalcar que nuestro estudio fue realizado en un servicio de adultos de neurocirugía por lo que no fueron valorados pacientes pediátricos, modificando de esta manera el pico de edad, sin embargo es claro que se presenta en pacientes más jóvenes 30-39 años en relación a los astrocitomas de alto grado. Hablando de astrocitomas de alto grado podemos decir que el pico de edad de los astrocitomas anaplásicos fue de 40-49 años coincidiendo con lo descrito en la literatura; para el glioblastoma multiforme encontramos un pico de 60-69 años coincidiendo nuevamente con los datos reportados en la literatura y de acuerdo a la OMS³.

La distribución por sexo para astrocitomas de bajo grado fue discretamente mayor (58%) en mujeres, para astrocitomas anaplásicos fue mayor en hombres (63.6%) y en glioblastoma multiforme fue mayor en hombres (57%) todos los datos coinciden con lo reportado en la literatura y de acuerdo a la OMS³.

En relación a la frecuencia por tipo histológico, encontramos que el glioblastoma multiforme fue el más frecuente, seguido por los astrocitomas difusos y en la misma proporción los astrocitomas grado I y anaplásicos; esto concuerda con la literatura ya que recordemos que el glioblastoma multiforme es el tumor más frecuente de los tumores astrocíticos y de todos los tumores primarios del sistema nervioso central³.

De acuerdo a la localización encontramos que es más frecuente encontrarlos subcorticales a nivel de los hemisferios y a diferencia de la literatura la cual indica que el lóbulo temporal (31%) es el sitio de mayor frecuencia, seguido de parietal (24%) y frontal (23%)³, hemos encontrado en el estudio que lóbulo frontal es el más frecuente (31%) seguido del parietal (13%) y fronto parietal (12%). De la misma manera encontramos 7 casos (10%) localizados a nivel del cerebelo sin embargo los 7 casos son astrocitomas de bajo grado lo cual concuerda con la literatura, recordando que el astrocitoma pilocítico presenta una tendencia para presentarse a nivel de fosa posterior. En base a la lateralidad hubo un predominio de lado derecho (56%) sin tener alguna relevancia.

En relación al grado de resección encontramos que para astrocitomas de bajo grado la mayoría presentó resecciones subtotales (41%) y totales (27%), mientras que los astrocitomas anaplásicos la mayoría fue biopsiado (45%), seguido de resecciones subtotales (26%) y en los glioblastomas el (35%) presentó resección subtotal y el (24%) se sometió a biopsia; en general solo el 18% presentó una resección total (>90%), esto tiene relevancia debido a que debemos recordar que el grado de resección tiene una relación directa con el pronóstico y la sobrevida⁶.

En base a las escalas funcionales y pronósticas como son el Karnofsky y el Glasgow Outcome Scale, encontramos que la media de Karnofsky de ingreso fue de 75, mientras que la de egreso fue de 62, teniendo un descenso de 10 puntos entre una y otra. Lo cual es

comparable con la literatura¹⁶. Es importante destacar que debido a que nuestro hospital es un centro de referencia, los pacientes que son enviados, por lo general ya tienen un deterioro importante de la función, es por eso que vemos que al ingreso ya presentan un Karnofsky bajo por lo que también influye posteriormente en el Karnofsky de egreso ya que está demostrado en estudios que uno de los factores más importantes en la evolución y pronóstico del paciente, es el estado funcional de ingreso. Hablando de el Glasgow Outcome Scale encontramos una media general de 3.7, para los astrocitomas de bajo grado de 4.17 RIQ 3-5, para los anaplásicos de 3.09 RIQ 1-5 y los glioblastomas de 3.46 RIQ 3-4, lo cual nos indica que los pacientes con astrocitomas de bajo grado tuvieron una mejor evolución posquirúrgica en comparación con los astrocitomas de alto grado, llama la atención que dentro de los astrocitomas de alto grado, los anaplásicos tuvieron una peor evolución postquirúrgica (3.09) en comparación con los glioblastomas multiformes (3.46) aunque esta es discreta.

Dentro de la terapia coadyuvante (radioterapia y quimioterapia) encontramos que solo el 48.2% de los astrocitomas de bajo grado, el 63.6% de los anaplásicos y el 69.2% de los glioblastomas recibió dicha terapia, siendo la radioterapia más frecuente 47% del total, en comparación con la quimioterapia 12.1%. De la misma forma la literatura indica que junto con una buena escala funcional de ingreso y una resección total la terapia coadyuvante es fundamental para una mejor sobrevida tanto en pacientes con astrocitoma de bajo grado como en los de alto grado¹⁶. En nuestro estudio encontramos que solo la mitad de los pacientes fueron sometidos a terapia coadyuvante.

En base a la mortalidad y supervivencia encontramos una relación directa entre grado de la OMS y supervivencia, es decir a mayor grado de la OMS (III y IV) menor grado de supervivencia con significancia estadística $p < 0.004$, con lo que concuerda con la literatura internacional.

XI. Conclusiones.

Los datos epidemiológicos encontrados en nuestro estudio, de forma general, se correlacionan con lo reportado en la literatura.

En relación al tratamiento quirúrgico, en nuestro estudio observamos que la mayoría presenta resecciones subtotales, sin embargo esta bien establecido que la mejor sobrevida y pronóstico lo tienen aquellos pacientes a los que se les realiza una resección total. Ahora en nuestros datos encontramos que el grado de resección esta dado por la observación del cirujano durante la cirugía y no por algún estudio de imagen objetivo, por lo que para establecer de manera dichos rangos de resección se propone realizar protocolos de medición mediante volumetría en resonancia magnética pre y postquirúrgico inmediato, para con ello poder establecer el grado de resección y en base a esto poder determinar un pronóstico y sobrevida más apegados a la literatura internacional.

El tratamiento coadyuvante se da solo en el 47% de los pacientes con diagnóstico histopatológico de astrocitoma, cuando sabemos que la mejor sobrevida de los pacientes se establece con una adecuada resección acompañado de radio y quimioterapia, si bien es cierto que nuestra población no cuenta con recursos y que en la mayoría de las ocasiones es esta la causa de no dar terapia coadyuvante, se debe de tratar de ampliar los esquemas y el seguimiento de dichos pacientes, para aumentar la cantidad de pacientes que reciben terapia coadyuvante. Por lo que se propone establecer protocolos junto con el gobierno para poder realizar los tratamientos de manera completa y a toda la población que así lo requiera.

El seguimiento de nuestros pacientes es deficiente debido a que al ser nuestro hospital, un hospital de referencia nacional, muchas veces los pacientes regresan a sus estados y ciudades de origen y no regresan a la consulta ni se les da seguimiento. Por lo anterior se propone establecer una clínica de neurooncología formada por un grupo interdisciplinario con servicios como neurología, neurocirugía, oncología y radiooncología, que se encargue de captar, tratar y dar un seguimiento adecuado a los pacientes con diagnóstico de tumor del sistema nervioso central, esto con el fin de poder ofrecer tratamientos completos, establecer recidivas y evolución de los pacientes.

El presente trabajo debe servir como base para realizar protocolos y estudios prospectivos para tratar de mejorar la captación de pacientes con diagnóstico de astrocitomas, así como aumentar los grados de resección y establecer protocolos para la terapia coadyuvante y el seguimiento de los pacientes.

XII. Referencias.

1. AGNIHOTRI S, et al. 2013, "Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies". Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 61:25-41.
2. ANDREAS M. S, et al. "Glioblastoma: Clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients"; Clinical Neurology and Neurosurgery 114(2012), 840-845.
3. DAVID N. L. et al. "WHO Classification of the Tumor of the Central Nervous System", International Agency for Research of Cancer (IARC) 4th Edition, Lyon 2007, ISBN 978-92-832-2430-2.
4. KOHLER BA, et al. 2011 "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system". J Natl Cancer Inst 103:714-736.
5. OSTROM QT, et al. 2013, "CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010". Neuro Oncol 15 Suppl 2:1-56.

6. STUMMER WALTER, et al "Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias". *Neurosurgery* 62:564–576, 2008.
7. MAZARIS, P. et al. "Key determinants of short-term and long-term glioblastoma survival: A 14-year retrospective study of patients from the Hermelin Brain Tumor Center at Henry Ford Hospital", *Clinical Neurology and Neurosurgery* 120 (2014) 103–112.
8. RICAR, H. et al. "Youmans Neurological Surgery", Elsevier, 6th Ed. Vol. 2 Philadelphia 2011.
9. HERNÁNDEZ, R. et al "Factores pronósticos de supervivencia en pacientes mexicanos con glioblastoma multiforme", *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48 (2): 121-126.
10. QUIÑONES-HINOJOSA, S. M. RAZA, 2014, "Controversies in Neuro-Oncology, Best Evidence Medicine for brain Tumor Surgery" Thieme, New York 2014, ISBN978-1-60406-755-2 p. p. 1-23.
11. C.L. LIN. et al. "The Conditional Probabilities of Survival in patients with Anaplastic Astrocytoma or Glioblastoma Multiforme", *Surg Neurol* 2003;60:402–6.
12. HADIE, A. et al. "Adult Cerebellar Glioblastoma: Understanding Survival and Prognostic Factors Using a Population-Based Database from 1973 to 2009", *World Neurosurgery* 80 [6]: e237-e243, December 2013.
13. ANDREAS M. S. et al. "Glioblastoma multiforme—report of 267 cases treated at a single institution" , *Surgical Neurology* 63 (2005) 162–169.
14. FERNÁNDEZ CS, et al, 2011, "Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México". *Sinai/sinave/dge/salud*.
15. LOPEZ-GONZALEZ MA, et al. 2000, "Brain tumors in Mexico: characteristics and prognosis of glioblastoma". *Surg Neurol* 53:157-162.
16. DE BONIS PASQUALE, et al. 2013, "The impact of repeated surgery and adjuvant therapy on survival for patients with recurrent glioblastoma". *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115 (2013) 883– 886.