



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO DEL PROYECTO DE TESIS:

***“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLOGICAS Y MOLECULARES DE
PACIENTES CON GLIOBLATOMA MULTIFORME EN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL DE ATENCION”***

PROTOCOLO QUE PRESENTA

DR ALBERTO SANCHEZ SOLANO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGIA

ASESORES

DR. RAUL CARRERA PINEDA

DR. JOSE GUERRERO CANTERA

DRA. IRIS FERIA ROMERO



Ciudad de México

Febrero de 2017



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.



DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI "DR. BERNARDO SEPULVEDA"		
 IMSS	20 JUL 2016	 IMSS
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD		



DOCTOR
RAUL CARRERA PINEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEUROLOGIA



DOCTOR
RAUL CARRERA PINEDA
ASESOR CLINICO



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 17/06/2016

DR. RAUL CARRERA PINEDA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLOGICAS Y MOLECULARES DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCION

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-111

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

INDICE

RESUMEN	05
INTRODUCCIÓN	09
JUSTIFICACIÓN	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA / PREGUNTA DE INVESTIGACION	26
HIPÓTESIS	27
OBJETIVO	28
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	29
IMPLICACIONES ETICAS	36
RESULTADOS	38
DISCUSION	50
CONCLUSIONES	53
BIBLIOGRAFIA	55

RESUMEN

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLOGICAS Y MOLECULARES DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCION”

AUTORES: ALBERTO SANCHEZ SOLANO RESIDENTE (1), RAUL CARRERA PINEDA INVESTIGADOR ASOCIADO 1 (2), JOSE GUERRERO INVESTIGADOR ASOCIADO 2 (3), IRIS FERIA ROMERO INVESTIGADOR ASOCIADO 3.

(1) RESIDENTE DE NEUROLOGIA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI (HE CMN SXXI)

(2) JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA HE CMN SXXI

(3) MEDICO ADSCRITO A NEUROLOGIA

ANTECEDENTES: El glioblastoma multiforme representa 12 a 15 % de las neoplasias intracraneales y 50 a 60 % de los tumores astrocíticos, la edad frecuente entre los 40 y 70 años, el cuadro clínico depende la localización anatómica. Los aspectos radiológicos son lesiones heterogéneas, quísticas, efecto de masa, reforzamiento. Los biomarcadores moleculares en los GBMs con implicaciones en pronóstico son la metilación del promotor de la enzima MGMT y el estado de mutación de la enzima IDH1, El principal mediador de la angiogénesis es el VEGF.

OBJETIVO: Describir las características clínicas, radiológicas y moleculares en pacientes con glioblastoma multiforme en hospital de tercer nivel de atención.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal con los pacientes con glioblastoma multiforme confirmado con diagnóstico histopatológico del Hospital de Especialidades de CMNSXXI Para el análisis estadístico se utilizó una estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos en las escalas y graficas en donde se muestren valores totales, medias, medianas, medidas de dispersión y frecuencias.

RESULTADOS muestra fue 15 mujeres (50%) y 15 hombres (50%), promedio edad de 56.2 años, el síntoma más predominante cefalea en 50 % en 13.3 % se presentó náusea y vómito. La segunda manifestación clínica es paresia de extremidades en el 43.3%. Crisis convulsivas se presentó en 27 %. Principal localización 33.3% fue en lóbulo frontal derecho. En 30 pacientes (100 %) el reforzamiento con medio de contraste anular y/o heterogéneo, necrosis en 29 pacientes (9 %), hemorragia en 7 %, desplazamiento de línea media en 47 %, edema perilesional en 100 %, restricción a la difusión en 90 %, calcificaciones en 7%. Marcadores moleculares MGMT se observó en 63 % y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) en 97 %.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: Mas frecuente en mayores de 50 años. Las principales manifestaciones son cefalea, paresia en extremidad y crisis convulsivas que es mayor en hombres. Más frecuente en lóbulo frontal derecho, la presencia de reforzamiento al medio de contraste, edema, restricción a la difusión y necrosis están presentes en más del 90 %. La expresión de marcadores moleculares MGMT presente en el 63 % y VEGF en el 97 % Hasta el momento y a pesar de los avances en el conocimiento de la biología del glioblastoma multiforme y del tratamiento quirúrgico agresivo, la radioterapia y la quimioterapia, esta entidad continúa siendo una neoplasia que irremediablemente causa la muerte.

PALABRAS CLAVE: Glioblastoma multiforme, características clínicas, características Radiológicas, características moleculares.

1 datos del alumno	1. Datos del alumno
AUTOR	DR. ALBERTO SANCHEZ SOLANO
Apellido Paterno	Sanchez
Apellido Materno	Solano
Nombre (s)	Alberto
Teléfono	56276900 Ext: 21506
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Medicina
Especialidad	Neurología
No. Cuenta	513222689
2.Datos del asesor (es)	2.Datos del asesor (es)
Apellido Paterno	Carrera
Apellido Materno	Pineda
Nombre (s)	Raúl
Apellido Paterno	Guerrero
Apellido Materno	Cantera
Nombre (s)	José
Apellido Paterno	Feria

Apellido Materno	Romero
Nombre (s)	Iris
3.datos de la tesis	3. datos de la tesis
Título	<i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLOGICAS Y MOLECULARES DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCION</i>
Numero de paginas	59
Año	2016
Número de registro	R-2016-3601-111

INTRODUCCION

Las neoplasias del sistema nervioso central se dividen en primarias, cuando su origen celular proviene del tejido cerebral, o secundarias cuando provienen de otros órganos (metástasis). En términos de frecuencia las metástasis cerebrales ocupan el primer lugar entre las causas de tumores cerebrales. Las neoplasias primarias se dividen en grupos dependiendo del fenotipo celular y su precursor celular probable (1).

La clasificación de tumores del sistema nervioso de la OMS 2007 considera las lesiones del tejido neuroepitelial, de nervios craneales y paraespinales, meníngeos, hematopoyéticos, germinales, selares y los tumores metastáticos (1). Los tumores de origen glial (gliomas) son los tumores cerebrales primarios más frecuentes. (2)

La clasificación de la OMS (tabla 1) está basada en criterios morfológicos que determinan el linaje celular, el grado de agresividad y el pronóstico a largo plazo. El aspecto fenotípico de las células tumorales según su posible origen astrocitario (astrocitoma), oligodendroglioma (oligodendroglioma), mixto (oligoastrocitoma). El grado de malignidad va de I a IV y depende de características funcionales como la proliferación celular, la presencia de mitosis o signos de apoptosis, la presencia de neo proliferación vascular y áreas de necrosis. (1)

Entre los tumores primarios del sistema nervioso central, el glioblastoma multiforme clasificados según la OMS como grado IV es el glioma más frecuente y maligno en adultos; representa 12 a 15 % de las neoplasias intracraneales y 50 a 60 % de los tumores astrocíticos.(3)

El pico de incidencia del glioblastoma multiforme por edad varía entre los 40 y 70 años, la mayoría son tumores primarios (de novo) y menos del 10% emergen de un tumor de bajo grado de malignidad (secundario) que compromete más los pacientes menores a 45 años (6).

WHO grades of CNS tumours

	I	II	III	IV
Astrocytic tumours				
Subependymal giant cell astrocytoma	•			
Pilocytic astrocytoma	•			
Pilomyxoid astrocytoma		•		
Diffuse astrocytoma		•		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		•		
Anaplastic astrocytoma			•	
Glioblastoma				•
Giant cell glioblastoma				•
Gliosarcoma				•
Oligodendroglial tumours				
Oligodendroglioma		•		
Anaplastic oligodendroglioma			•	

TABLA 1 : Classification de la OMS de tumours gliales (2007) (1) .

Se localizan en los hemisferios cerebrales, el compromiso del tallo cerebral es infrecuente y los reportes de casos han sido en niños. El cerebelo y la médula espinal se afectan poco, pueden infiltrar núcleos grises profundos y diseminarse por los tractos largos de la sustancia blanca hacia otras áreas (6).

A. EPIDEMIOLOGÍA

El glioblastoma multiforme es responsable de 12 mil muertes anuales en Estados Unidos y la supervivencia promedio de pacientes con esta patología es de 8.5 meses.(2) En Europa y Estados Unidos, la incidencia es de dos a tres casos nuevos anuales por cada 100 mil habitantes.(3)

El glioblastoma multiforme puede afectar a niños, en general se observa en pacientes mayores de 50 años y la incidencia se incrementa con la edad. Es más frecuente en hombres. Es más común en mujeres blancas (1.5 a 1 casos) que en

afroamericanas, latinas y asiáticas. El glioblastoma multiforme suele ser supratentorial, uni o bilateral y puede ser multicéntrico. La sintomatología depende de la localización tumoral. (10)

La incidencia de glioblastoma multiforme es 2.8-4.7 casos nuevos por 100.000 habitantes por año, y aumenta con respecto a la edad. Existe un pico de incidencia entre 45 y 70 años de edad. La presentación clínica es inespecífica, la mayoría de los pacientes presentan crisis convulsivas, déficit neurológico focal o manifestarse como hipertensión intracraneana (1).

En un estudio poblacional realizado en Zúrich (Suiza) informó de un pico de incidencia de glioblastoma a los 61.3 años, y también se vio que más del 80% de los pacientes afectados eran mayores de 50 años. Sólo el 1% de las personas diagnosticadas con glioblastoma tenían menos de 20 años. Este estudio también concluyó que este tipo de tumor era más frecuente en hombres que en mujeres (14).

En nuestro país, el glioblastoma multiforme constituye cerca de 30 % de los gliomas y 9 % de las neoplasias intracraneales, con supervivencia media de 16 meses. (4) Se trata de lesiones con un terrible pronóstico, y el promedio de sobrevivientes en 2 años es del 10 por ciento (5). En otros reportes hay datos excepcionales entre el 2% y el 5% con sobrevividas que llegan a exceder los 3 años (6).

B. FACTORES DE RIESGO

Factores medio ambientales: Diversas sustancias químicas se han relacionado con tumores crebrales, debido a que los trabajadores de cierto tipo de industrias muestran una mayor incidencia de tumores cerebrales. La exposición a radiaciones ionizantes es una causa aceptada de tumores cerebrales. La primera evidencia se tiene del seguimiento de niños israelíes que recibieron radioterapia para el tratamiento de la tiña capitis (Ron y cols., 1988). La exposición a radiación no ionizante no está demostrada.

Virus: El virus de la polio ha sido identificado en tejidos de tumores cerebrales humanos y puede inducirlos en animales (Rollison y cols., 2003), sin embargo, no se ha demostrado que incrementa el riesgo de padecer tumores cerebrales en personas (Engels y cols., 2003).

Síndromes hereditarios: Diversos síndromes hereditarios se relacionan con una mayor incidencia de gliomas como la neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2, el síndrome de LiFraumeni, el síndrome de von Hippel-Lindau y el síndrome de Turcot.

C. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación clínica de los tumores cerebrales depende de su localización anatómica. Los síntomas que producen se pueden dividir en dos tipos: los relacionados con el aumento de la presión intracraneal y los específicos de la localización (síndromes focales).

Síntomas de hipertensión intracraneal: - Cefalea: es el síntoma más frecuente, está presente en el 90% de los pacientes. Se caracteriza por ser difusa, opresiva, aumentar con las maniobras de Valsalva y empeorar por la noche llegando a despertar al paciente. - Náuseas y vómitos: de predominio matutino, en ayunas y bruscos. - Edema de papila y alteraciones visuales. - Trastornos del comportamiento. El grado más grave de hipertensión intracraneal, son las hernias cerebrales, en las que el tejido cerebral se desplaza de su localización habitual e invade otros espacios comprimiendo sus estructuras. Las más frecuentes son la hernia central transtentorial de arriba a abajo (grandes tumores supratentoriales), la herniación uncal (tumores del lóbulo temporal), la herniación subfalciada (sobre todo tumores frontales), la transtentorial de abajo a arriba y la amigdalina (tumores cerebelosos) (2,6).

Síndromes focales Las lesiones ocupantes de espacio producen síntomas específicos según la localización sobre la que asienten. Éstos pueden ser positivos (crisis comiciales) o negativos (déficit neurológico como déficit motor en los tumores frontales, visuales en los tumores occipitales, afasia en los temporales. (2,6)

En un estudio en Hospital de especialidades número 25 en Monterrey, entre 2000 y 2006, de 120 pacientes (45 mujeres y 75 hombres) con glioblastoma multiforme que fueron diagnosticados y tratados en el Hospital de Especialidades. El rango de edad fue de siete a 85 años, cuatro pacientes menores de 16 años (3.3 %) y 15 (12.5 %) de 70 o más años. El tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico osciló entre 15 días y 12 meses. La cefalea constituyó la manifestación más frecuente. Cuarenta pacientes presentaron hemiparesia y seis, parestesias. Los pacientes con alteraciones visuales refirieron únicamente disminución de la agudeza visual. La cefalea y la alteración de las funciones mentales fueron comunes en hombres y mujeres, sin embargo, las crisis convulsivas y las alteraciones visuales fueron más comunes en los hombres.

Las manifestaciones clínicas asociadas fueron variadas, sin embargo, 50 % de los pacientes indicó cefalea, en general dolor opresivo. De acuerdo con la literatura, incluso en pacientes con cefalea crónica previa es evidente un cambio en el tipo, intensidad y presentación de la cefalea asociada con el tumor; en general, en tumores infratentoriales es más frecuentemente el dolor localizado. (15)

Ante la sospecha clínica de un tumor cerebral las pruebas de imagen radiológicas (tomografía computerizada y resonancia magnética) juegan un papel fundamental en el diagnóstico. Su principal papel es determinar la localización, extensión de la lesión y su relación con las estructuras adyacentes. Ambas pruebas de imagen son complementarias. La resonancia magnética es la modalidad de elección complementándose con la tomografía computerizada en ocasiones. Una historia clínica detallada y un examen físico exhaustivo son fundamentales para sospechar un tumor cerebral, incluso la existencia de síndromes focales nos puede indicar la

localización. La rapidez de instauración de la clínica nos puede indicar también el grado de agresividad del tumor. (6)

También se evalúa el estado general del paciente el cual se reporta de manera consensuada en base al índice de Karnofsky (IK); también de manera consensuada se considera que un paciente en «buenas condiciones» es aquél que presenta un índice superior a 70, o tiene un puntaje en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 1, lo que significa que conserva su autonomía y puede desarrollar sus actividades cotidianas con normalidad. (13)

D. CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS

En cuanto a los estudios radiológicos nos ayudan a identificar la localización y extensión de la lesión: extra-axial vs. intra-axial, supratentorial o infratentorial, si la lesión es múltiple o única. Ayuda a la Caracterización y definición de los márgenes del tumor: La RM con contraste paramagnético (gadolinio) muestra captación del contorno externo de los tumores agresivos debido a la ruptura de la barrera hematoencefálica y a la vascularización propia del tumor. Caracterización de la lesión: son isointensos-hipointensos en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensos en T2, excepciones: o Alta intensidad de señal en T1: puede ser debida a la presencia de grasa, melanina, alta concentración de proteínas o hemorragia subaguda. o Baja intensidad de señal en secuencias T2 en lesiones no hemorrágicas: puede ser debida a su alta celularidad, mínimo fluido extracelular y tejido densamente fibroso (6)

Patrón de captación de contraste: en general las lesiones que no captan contraste suelen ser lesiones de bajo grado, mientras que las lesiones que captan contraste son de alto grado. El patrón de realce puede ser intenso o débil, homogéneo o heterogéneo, sólido o en anillo (típico del GBM y de las lesiones metastásicas). Lesiones quístico-necróticas: las áreas de necrosis son cavidades hipocaptantes

con paredes gruesas e irregulares y contenido de señal heterogéneo. Son un signo de malignidad.

Lesiones hemorrágicas: las metástasis son las que producen sangrado con mayor frecuencia, también el GBM y el AA. Lesiones hipervascularizadas: las secuencias de RM de perfusión aportan información sobre el grado de vascularización del tumor. - Efecto masa localizado o generalizado: se debe buscar la desviación de la línea media y el borramiento de los surcos corticales, presencia de edema y de herniación cerebral.

La resonancia magnética en perfusión: es la técnica funcional con un impacto más claro en el estudio de los gliomas. Permite obtener mapas de volumen sanguíneo regional (VSR) de todo el cerebro, con resolución espacial y temporal muy superior al SPECT y también a la PET. Un VSR similar al córtex normal (aproximadamente el doble de la sustancia blanca) correspondería a un glioma de alto grado y un VSR similar a la sustancia blanca normal correspondería a un glioma de bajo grado. Y la Resonancia Magnética en difusión se basa en obtener contraste teniendo en cuenta la diferente movilidad de las moléculas. Con ésta técnica se obtiene un valor: el coeficiente de difusión aparente (ADC) que se modifica dependiendo del edema, la necrosis o diversas colecciones intra-lesionales (sangre, líquido o pus). En los gliomas es importante para diferenciar un tumor necrótico de un absceso. El ADC está relacionado con la celularidad, la reducción de ADC en los tumores indica agresividad.

La localización del glioblastoma multiforme puede observarse en la región subcortical, en cualquiera de los dos hemisferios. La localización del tumor varía según la región del cerebro: en el 31% de los casos se encuentra en el lóbulo temporal; en el 24%, en el lóbulo parietal; en el 23%, en el lóbulo frontal, y en el 16%, en el lóbulo occipital. La presencia del glioblastoma en el área frontotemporal también es frecuente. A partir de la localización original, el tumor infiltra a través de

los tractos de la sustancia blanca y, por medio del cuerpo calloso, invade el hemisferio contralateral. En niños no es raro que el glioblastoma se localice en los ganglios basales y el tálamo. Otras localizaciones raras del tumor son los ventrículos, el tallo, el cerebelo y la médula espinal, que corresponden a regiones excepcionales en donde puede encontrarse el glioblastoma. (3)

Los aspectos radiológicos típicos del glioblastoma multiforme corresponden a lesiones heterogéneas, quísticas con importante efecto de masa con reforzamiento anular después de la administración de producto de contraste y edema vasogénico circundante (5).

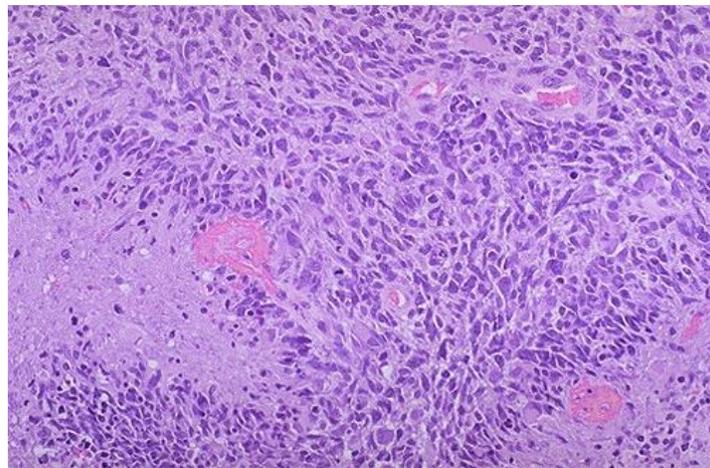
Los diferentes informes coinciden en que el glioblastoma multiforme quístico tiene mejor pronóstico que el no quístico, debido básicamente a menor infiltración hacia el parénquima adyacente, con una tasa de supervivencia a dos años de 50 % comparada con 17 % en el no quístico. (16)

E. CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante el estudio histológico del tumor y es imprescindible para plantear el tratamiento adecuado. Para ello es necesaria la obtención de una muestra de tejido, ya sea en el acto operatorio (si la cirugía es posible) o mediante biopsia estereotáxica (guiada por TC o RM), la cual es considerada actualmente como un procedimiento exacto y seguro, pues se obtiene diagnóstico positivo entre el 91 y el 98 % de los casos. Por otro lado, esta técnica es de menor riesgo por su poca invasividad, reduce el tiempo quirúrgico y de estancia hospitalaria, por lo que ofrece ventajas en relación a la craneotomía exploratoria para el diagnóstico de diversas lesiones cerebrales.

Histológicamente la clasificación OMS de 2007 considera que la presencia de zonas de necrosis, pseudos palizadas y proliferación endotelial son necesarias para

establecer el diagnóstico de glioblastoma multiforme (1). La histología describe la presencia de un patrón heterogéneo con alto grado de celularidad, pleomorfismo, una actividad mitótica prominente con proliferación micro vascular y necrosis. Los cambios vasculares prominentes y la necrosis son los principales marcadores para diferenciar los GBMs de los astrocitomas grado III y difusos. Se reporta la existencia de tres variantes histológicas para los GBMs: gliosarcoma, glioblastoma de células gigantes y glioblastoma de células pequeñas; la sobrevida total de estos subtipos no varía con respecto al GBM típico. (6)



Prominente anaplasia, proliferación vascular y zonas de necrosis (18)

Hay correlación estrecha entre los hallazgos radiológicos e histopatológicos; las áreas de proliferación endotelial son aquellas responsables del reforzamiento post-contraste y las áreas quísticas representarían la necrosis tisular intra lesional. (5)

F. CARACTERISTICAS MOLECULARES

El estudio de la biología molecular de los tumores permite identificar alteraciones genéticas de los glioblastomas multiformes incluye la descripción de mutaciones, sobreexpresión y pérdidas cromosómicas en diferentes genes, incluyendo p53, (11) el receptor del factor de crecimiento epidérmico, MDM2, (12), el gen del factor de crecimiento alfa derivado de plaquetas, el gen PTEN, el gen p16, CXCR4 y

CHEK2.1 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 radioterapia. (13)

Las diferentes alteraciones moleculares encontradas en los Glioblastomas multiformes se suceden en un orden secuencial, hay una suma de alteraciones genéticas que son las responsables de la iniciación y progresión de los gliomas, explicando así la heterogeneidad genética que exhiben. (6)

Por ejemplo en un estudio de fase III publicado en 2005 permitió determinar un marcador molecular de quimiosensibilidad en glioblastomas. Se trata del gen O6-methylguanin-methyltransferasa (MGMT) que es un gen de reparación del ADN. Se pudo demostrar que cuando el gen estaba en un estado “silencioso” (metilación) había una mejor respuesta a la quimioterapia con temozolamida. Actualmente se avanza en la búsqueda de otros marcadores moleculares que permitan dirigir la terapia dependiendo del perfil individual de cada tumor (6, 9).

En la actualidad se comprenden mejor las alteraciones moleculares y los cambios patológicos que se suceden, los avances en investigación permitieron crear el Atlas del Genoma en Cancer (en ingles TCGA) que fue la base para proponer una clasificación complementaria a la histológica para los glioblastomas (GBMs) en los subtipos proneural, neural, clásico y mesenquimal (Tabla 1) (2,4).

Tabla 1. Principales marcadores moleculares y subtipos de Glioblastomas.						
NOMBRE	FUNCION	PRONEURAL	NEURAL*	CLASICO	MESENQUIMAL	% PRESENTACION
EGFR	Regulador celular: proliferación, sobrevida, señalización		+	+	+	34
IDH1	Producción NADPH	+			+	12-20
NF1	Regulador celular: proliferación, sobrevida, señalización				+	15-17
PIK3CA	Regulador celular: proliferación, sobrevida, señalización	+				7-10
PTEN	Regulador celular: proliferación, sobrevida, señalización	+		+	+	69
RB1	Regula ciclo celular					23
TP53	Apoptosis	+			+	31-38
CDKN2AP14	Regula ciclo celular	+		+		44
MGMT	Reparar DNA					44
CD44	Glicoproteína transmembrana para adhesión celular, matriz intercelular				+	alta
PDGF	Regulan crecimiento, división celular, angiogénesis	+		12-53		

Adaptado de referencias 2 y 4. EGFR receptor factor de crecimiento epidérmico, IDH1 Isocitrato dehidrogenasa 1, NF1 Neurofibromin 1, PIK3CA Fosfoinositide 3 quinasa, PTEN Homologo fosfatasa-tensina, RB1 Retinoblastoma 1, TP53 Proteína tumor p53, CDKN2AP14 Kinasa dependiente de ciclina inhibidor 2A, MGMT metil-guanin-metil-transferasa, CD44, PDGF Factor crecimiento derivado plaqueta.

*Expresa marcadores neuronales: NEFL (neurofilamento liviano), GABRA1 (receptor subunidad alfa 1-ácido gama-amino-butirico), SYT1 (sinaptotagmin 1), SLC12A5 (transportador de potasio-cloro).

El subtipo proneural se caracteriza por mutaciones en la IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1) y por alteraciones en TP53 y PDGFRA (receptor factor de crecimiento derivado de plaquetas); ambas se vinculan con los pacientes más jóvenes y con un mejor pronóstico. La variante clásica se diferencia por la amplificación del EGFR (receptor factor de crecimiento epidérmico), monosomía del cromosoma 10, delección de CDKN2A (quinasas dependiente de ciclinas 2A). El subtipo neural expresa más los marcadores neuronales. La forma mesenquimal presenta la delección o mutación NF1 (neurofibromatosis 1) y la expresión de YKL-40/CHI311 y MET. Cuando se compara la respuesta de los diferentes subtipos propuestos a los tratamientos con temozolamida y radioterapia hay diferencias: los tipos clásico y mesenquimal tienen mejor sobrevida con respecto al subtipo proneural (7,8).

La amplificación del gen EGFR es un hallazgo característico en los GBMs primarios (60%) Es destacable que la ganancia del cromosoma 7 y la amplificación del EGFR

se han encontrado en pacientes que tienen una sobrevida corta, pero no se ha establecido que la amplificación de EGFR tenga relevancia pronóstica. (6)

Los biomarcadores moleculares mejor estudiados en los GBMs con implicaciones en pronóstico son la metilación del promotor de la enzima MGMT y el estado de mutación de la enzima IDH1. Respecto al promotor de la enzima MGMT, hay que decir que entre el 30% y el 40% de los GBMs primarios lo expresan positivamente. Recientes estudios han mostrado que el estado de metilación del promotor no depende de la edad y en la población anciana se reporta como un marcador de pronóstico positivo para la sobrevida total y sirve para predecir la respuesta a los tratamientos con temozolamida (16).

Los GBMs secundarios, cuya incidencia en la población disminuye con la edad, tienen la mejor sobrevida total independiente de los esquemas de tratamiento, expresan más la mutación IDH1 comparados con los GBMs primarios y en la población anciana es infrecuente encontrar una expresión positiva para esta enzima (< 2%) (5).

El estado de metilación de la enzima MGMT ha generado interés por ser un factor predictivo de respuesta en los pacientes que reciben quimioterapia con temozolamida y radioterapia. Se encontró entre el 40% y el 57% de GBMs, predominando en los secundarios, los recurrentes lo tienen en menos del 5% de los casos, la población femenina y los pacientes que alcanzan sobrevidas largas también lo expresan. Los agentes alquilantes (temozolamida) ocasionan lesiones al DNA que repercuten en la proliferación celular, la enzima MGMT repara la cadena removiendo los grupos alquilo, tornándose en un estado de resistencia para la acción del medicamento. Lo opuesto sucede cuando el promotor de la enzima MGMT se metila, no hay transcripción y no se genera la reparación de la cadena de DNA lesionada por el medicamento (1-4). El estado de metilación de la enzima MGMT también se asocia con la presentación de pseudo-progresión posterior al tratamiento de radio-quimioterapia concomitante y con los patrones de recurrencia

del tumor (respecto al tiempo en que sucede) y la localización de este (local o distante). Los tumores con el estado metilado del promotor del gen para la enzima se vinculan más con la presencia de pseudoprogresión en comparación con los tumores que no lo tienen (3, 4).

La angiogénesis es esencial para el desarrollo y crecimiento tumoral. Antes de que un tumor pueda crecer más allá de 1-2 mm, requiere vasos sanguíneos para obtener nutrientes y oxígeno.

Los tumores cerebrales se cuentan entre los más vascularizados del organismo por lo que en su crecimiento necesitan mantener una constante angiogénesis. El principal mediador de la angiogénesis en los glioblastomas es el VEGF que es inducido por la hipoxia a través de HIF-1 (factor inducible por la hipoxia). Este ligando tiene varios receptores a los que se puede unir y dos de ellos el VEGFR-1 y el VEGFR-3 están sobreexpresados en las células tumorales.

La producción por el tumor de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y otros factores de crecimiento provoca el estímulo angiogénico que induce la formación de nueva vascularización en y alrededor del tumor, lo que le permite crecer de forma exponencial. Las células del glioma secretan factores VEGF y las células endoteliales tumorales expresan altos niveles de sus correspondientes receptores (VEGFR-1 y VEGFR-2). Toda la vía de la angiogénesis reviste un gran interés para la terapéutica de los gliomas y es una vía emergente de nuevos tratamientos oncológicos. La necrosis propia del GBM y la hipoxia inherente a las áreas de necrosis constituyen un estímulo para desencadenar la cascada angiogénica.

En GBMs los cambios moleculares más prevalentes han permitido identificar potenciales objetivos terapéuticos, los más importantes son: p53 (64%-87%), RB (retinoblastoma 68%-78%), PI3K/AKT (fosfo-inositol 3 quinasa/ timidinkinasa A 50%), sobre-expresión de VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular tipo A) (8, 17).

G) TRATAMIENTO

Los tratamientos aplicados hasta el momento han logrado aumentar sensiblemente la supervivencia de estos pacientes, dependiendo de la edad, el estado cognitivo y la autonomía de los propios individuos. En función de estos parámetros se realiza tanto el tratamiento inicial como en la recurrencia, así como el seguimiento de la enfermedad mediante estudios de imagen. Una vez que el paciente entra en fase terminal y se suspenden los tratamientos curativos, se ha de garantizar el respeto a la voluntad anticipada y el desarrollo y aplicación de las terapias paliativas (13)

La elección del tratamiento de los pacientes menores de 70 años se realiza en base a las recomendaciones de las guías americanas (19). En primer lugar, se practica la escisión o resección quirúrgica de la manera más extensa posible. Aunque hace años se ponía en duda el impacto pronóstico de la cirugía, diversos estudios confirman que en gliomas de grado alto la cirugía extensa está relacionada con un mejor pronóstico. De manera posterior a la cirugía, se puede seguir la recomendación 2B (no estándar), con el relleno de la cavidad postoperatoria con tabletas de carmustina. Este paso se realiza sólo en aquellos pacientes en los que la resección quirúrgica se haya podido realizar de manera completa. No se lleva a cabo en pacientes con resección quirúrgica parcial, puesto que pueden ocasionarse problemas relacionados con edema cerebral que conducirían al aumento de la presión intracraneana. (13)

De forma posterior a la cirugía, en pacientes menores de 70 años que presenten un IK superior al 70%, el tratamiento farmacológico a practicar se determina en base a los resultados del trabajo clásico de Stupp, et al. de 2009 (20), en el que se daban a conocer los resultados de un estudio clínico de fase III internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado. Las conclusiones de este trabajo permitieron definir el considerado como el tratamiento estándar en pacientes con glioblastoma menores de 70 años y con una autonomía adecuada, según los resultados del IK.

En el estudio, los participantes fueron divididos en dos brazos: el primero fue tratado con radioterapia y el segundo, con radioterapia concomitante con temozolomida, a dosis de 75 mg/m², y posteriormente con seis ciclos de temozolomida a dosis de 150-200 mg/m². El impacto de este estudio permitió observar una mejoría en la supervivencia de los pacientes del segundo brazo de tratamiento (14.6 vs. 12.1 meses). Aunque esta mejoría no fue muy grande, la elección de este tratamiento como estándar se debe a que las conclusiones del estudio de Stupp, et al. Arrojaron otros resultados importantes. Por un lado, el 1% de los pacientes que siguieron este tratamiento continuaban vivos a los cinco años del diagnóstico de glioblastoma, mientras que, por otro lado, se consiguió la supervivencia del 25% de los pacientes transcurridos dos años. Además, el impacto en la supervivencia fue mayor en los pacientes que presentaron metilación en el promotor de la O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT)(13).

En el caso del tratamiento de pacientes con edad avanzada que conserven su autonomía (es decir, que presentan una puntuación IK superior a 70), la terapia estándar sigue la propuesta derivada del estudio clínico RSP/ANOCEF14 (ensayo en fase III, nacional, multicéntrico, aleatorio, abierto y controlado). Se recomienda seguir este tratamiento además si el glioblastoma ha sido diagnosticado de manera reciente. La base de la terapia estándar de estos pacientes utiliza radioterapia (50 Gy); sin la necesidad de agregar temozolomida en el tratamiento, los individuos participantes en este estudio tuvieron una mejoría en la supervivencia (21).

En el caso de individuos mayores de 70 años sin autonomía propia (IK < 70) el tratamiento será diferente al de los casos citados anteriormente. De manera convencional, la terapia estándar se basaba únicamente en cuidados paliativos. Sin embargo, en la actualidad, parece que el tratamiento más adecuado consiste en utilizar temozolomida. El uso de esta quimioterapia ofrece una supervivencia global de seis meses; además, en el 25% de los casos los pacientes recuperan su autonomía (13).

Existen otras alternativas de fármacos de quimioterapia que pueden ser consideradas. Por ejemplo, el protocolo combinado de procarbazona, lomustina y vincristina (PCV)¹⁶, utilizado en el tratamiento del glioma anaplásico, es considerado como la alternativa más favorable, aunque la lomustina no se pueda conseguir de manera directa en México. Otra alternativa terapéutica estudiada, que resulta interesante desde el punto de vista de los costos económicos del tratamiento, consiste en el uso de carboplatino (13).

Los pacientes en tratamiento complementario deben ser seguidos por medio de revisiones clínicas, estudios de RM y laboratorio y, en casos especiales, estudios de tomografía por emisión de positrones (PET). El seguimiento se inicia con la RM de control postoperatorio (véase el apartado de evaluación por neuroimagen), que es de suma utilidad para calcular el volumen residual de la lesión tras la realización de la cirugía. Posteriormente los pacientes deberán ser evaluados con RM no multimodal cada 2-3 meses para conocer la respuesta al tratamiento y evaluar el comportamiento del tumor. Mientras los pacientes se encuentren bajo tratamiento con quimioterapia, deberán ser evaluados clínicamente y por medio de estudios de laboratorio antes de cada una de las dosis de quimioterapia (cada 3-4 semanas), con la finalidad de evaluar la ausencia de efectos secundarios provocados por la quimioterapia (13).

II. JUSTIFICACIÓN

Siendo el Glioblastoma multiforme el tumor más frecuente de origen Glial, con alta incidencia y es una enfermedad que genera gran discapacidad y alta mortalidad con una media de supervivencia de 16 meses a partir del diagnóstico y tratamiento, y que su presentación clínica es inespecífica. Se han descrito factores en diferentes poblaciones sobre las cuales se han realizado estudios para identificar las características clínicas, radiológicas, moleculares y epidemiológicas de estas.

En México se han realizado pocos estudios para caracterizar la población que tiene el diagnóstico de Glioblastoma multiforme los datos descritos generalmente destacan sobre la prevalencia de la enfermedad, pero hay pocos estudios sobre características clínicas, radiológicas, y marcadores moleculares claros acerca de factores que se describen relevantes relacionados con el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

Por lo tanto este estudio tiene como propósito identificar y describir factores relacionados a características clínicas, radiológicas y marcadores moleculares relacionadas al diagnóstico de glioblastoma multiforme en los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA / PREGUNTA DE INVESTIGACION

El Glioblastoma multiforme es el tumor más frecuente de origen glial; se han realizado diversos estudios que destacan las características clínicas, radiológicas y marcadores moleculares sin embargo estos estudios se han realizado con pacientes de países en los que la enfermedad alcanza una alta prevalencia, pero no se conoce cuáles son estas características en la población que se atiende en nuestro Hospital por lo cual se genera la siguiente pregunta de investigación:

1. ¿Cuáles son las características clínicas, radiológicas y moleculares en pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

IV. HIPÓTESIS

Dado que se trata de un estudio observacional transversal no es necesario la formulación de una hipótesis, pero consideramos que las características clínicas, radiológicas y marcadores moleculares de pacientes con glioblastoma multiforme del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI son similares a las reportadas en otros países con prevalencia similar a la de México.

V. OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, radiológicas y moleculares de pacientes con glioblastoma multiforme en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Describir variables clínicas como son el sexo, edad, comorbilidades.
- b) Determinar los síntomas neurológicos iniciales que más prevalece en pacientes con glioblastoma multiforme.
- c) Establecer en la población de pacientes la edad del diagnóstico.
- d) Describir las características Radiológicas de pacientes con glioblastoma multiforme.
- e) Describir características Moleculares de pacientes con glioblastoma multiforme.

VI. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

1) Diseño del estudio

- a. Estudio observacional, descriptivo, transversal

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO (EJES DE LA INVESTIGACION)	
Por el control de la maniobra del investigador	Observacional
Por la medición en el tiempo	Transversal
Por el tipo de muestreo	No aleatorio
Por la recolección de la información	Retrolectivo
Por la asignación de la maniobra	No aleatorizado
Por el número de grupos	No comparativo

2) Universo de trabajo

- a. Pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme confirmado con diagnóstico histopatológico del Hospital de Especialidades de CMNSXXI durante los meses de enero de 2010 a diciembre de 2015.
- b. Periodo de realización del estudio: enero de 2014 a diciembre 2015

3) Selección de la muestra:

- a) Tipo de muestreo por conveniencia
- b) Tamaño de la muestra: Dado que es un estudio exploratorio no se establece un tamaño de muestra y se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo señalado.
- c) Criterios de Selección:

a. Criterios de Inclusión:

1. Pacientes femeninos y masculinos
2. Edad mayor de 18 años
3. Diagnóstico de Glioblastoma multiforme con estudio anatomopatológico.

4. Pacientes con expediente completo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM 168
5. Que acudan a consulta y hospitalizados en el servicio de Neurología y/o Neurocirugía del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los meses de enero de 2010 a diciembre de 2015.

b. Criterios de No Inclusión:

1. Paciente con expediente incompleto de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana 168
2. Pacientes con tumor cerebral de otra estirpe histológica.

c. Criterios de Exclusión o de eliminación:

1. Pacientes que a pesar de tener expediente completo dentro de la información contenida no se obtenga la información requerida para el estudio.

4) Descripción de las variables:

VARIABLE	DEFINICION CON-CEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORIAS
Edad	Número de años que tiene el paciente desde que nace al momento de ingresar al estudio	Número de años reportado por el paciente corroborado por información en expediente	DESCRIPTIVA	CUANTITATIVA CONTINUA	Años
Genero	Estado biológico que incluye caracteres primarios y secundarios que definen al género entre hombre y mujer	Definido por el fenotipo clínico del individuo	DESCRIPTIVA	CUALI-TATIVA NOMINAL	Hombre (H) Mujer (M)
Síntomas que presento el paciente	Síntoma que presento el paciente relacionado con afectación tumoral en	síntoma referido por el paciente durante la evolución del cuadro clínico	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Crisis convulsivas Síndrome vertiginosos Síndrome cefalagico

	sistema nervioso central.				Hipertensión endocraneana Altraciones cognitivas Alteraciones motoras Alteraciones sensitivas Afeccion de nervios de cráneo incoordinacion
Localización de cefalea	Sitio referido por el paciente donde predomina la cefalea	Sitio referido por el paciente donde predomina la cefalea	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Hemicraneal Holocraneana Localizada
Nausea	sensación que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar.	sensación que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar.	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	SI NO
Vomito	Expulsión violenta por la boca de lo que está contenido en el estómago	Expulsión violenta por la boca de lo que está contenido en el estómago	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	SI NO
Papiledema	edema bilateral del disco óptico.	edema bilateral del disco óptico.	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	SI NO
Síntomas principales en el transcurso de la evolución	Síntomas referidos por el paciente en el transcurso de la evolución desde el inicio hasta el diagnóstico	Síntomas referidos por el paciente en el transcurso de la evolución desde el inicio hasta el diagnóstico	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Cefalea Crisis convulsivas Paresia Sensitivo Cognitivo Ataxia Vertigo Afasia Nervios craneales Visual
Crisis convulsivas	alteración súbita de excesiva actividad eléctrica cortical que tiene repercusión clínica motora,	Presencia d actividad clínica motora , sensitiva, psíquica secundaria actividad	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	SI NO

	sensitiva , psíquica de manera generalizada o parcial	eléctrica cortical excesiva,			
Tipo de crisis convulsivas	Actividad motora , sensitiva , psíquica que se presenta de manera parcial o generalizada	Tipo de crisis referida o presenciada	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Parciales simples Parciales complejas Parciales complejas secundariamente e generalizadas generalizadas
Localización de la lesión	Sito de mayor afectación de la lesión intracerebral	Sito de mayor afectación de la lesión intracerebral documentada por estudio de resonancia magnética	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	1 Anterior derecho, 2 anterior izquierdo, 3 posterior derecho, 4 posterior izquierdo, 5 bilateral, 6 GB y tálamo, 7 infratentorial
Reforzamiento con contraste	Captación a la administración de medio de contraste con gadolinio por lesión tumoral	Captación a la administración de medio de contraste con gadolinio por lesión tumoral	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	0: si 1: no
Necrosis central	Presencia de muerte de tejido neuronal	Presencia de lesiones de muerte de tejido neuronal documentado por imágenes de resonancia magnética	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	0: si 1: no
Hemorragia	Presencia de sangrado intra o perilesional	Presencia de sangrado intra o perilesional documentado por estudio de imagen por resonancia magnética	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	0: si 1: no
Edema perilesional	acumulación de líquido en los espacios intra o extracelulares e	acumulación de líquido en los espacios intra o extracelulares e la periferia de la	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	0: si 1: no

	la periferia de la lesión tumoral	lesión tumoral documentada por estudio de resonancia magnética			
Restricción a la difusión	Disminución a pase partículas de agua nivel tumoral	Disminución a pase partículas de agua nivel tumoral documentado por secuencia de difusión de resonancia magnética	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMNAL	0: si 1: no
Calcificaciones	Deposito o acumulo de calcio	Deposito o acumulo de calcio en lesión cerebral intratumoral documentado por imagen de resonancia magnética	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMNAL	0: si 1: no
MGMT	gen O6-methylguanin-methyltransferasa	Presencia de gen O6-methylguanin-methyltransferasa en tejido cerebral de glioblastoma multiforme	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMNAL	0: si 1: no
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular	Presencia de factor de crecimiento endotelial vascular en tejido de tumor cerebral de glioblastoma multiforme.	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMNAL	0: si 1: no

5) Procedimientos:

- a) **Captación de pacientes:** Ya establecido el protocolo se tomaron los datos de los pacientes hospitalizados o que acudieron a la consulta externa de neurología y/o neurocirugía que cumplieran con los criterios de inclusión.
- b) **Obtención de la información:** Se analizó los expedientes clínicos y estudios paraclínicos de los pacientes para la recolección de la información requerida:
- Respecto a las características clínicas se documentó: edad actual y edad del diagnóstico, síntomas durante la evolución del cuadro clínico, incluido crisis convulsivas fecha de inicio del cuadro clínico, fecha de diagnóstico.
 - Respecto a los datos radiológicos se documentó: localización hemisférica, localización por lóbulos, características de las lesiones como realce al medio de contraste, restricción a la difusión, presencia de necrosis, hemorragia y calcificaciones.
 - Respecto a las características moleculares se documentó : presencia de MGMT Y VEGF

La información recolectada se anotó en la hoja de recolección de datos y posteriormente se creó una base de datos para el análisis de la información.

VII. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizó una estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos en las escalas y gráficas. Para las variables cuantitativas, se definió el tipo de distribución de los datos y si es normal se resumió en medias y desviación estándar, en caso contrario en medianas y rangos. Para las variables cualitativas se calcularán frecuencias relativas y porcentajes.

VIII. IMPLICACIONES ETICAS

Riesgo de la Investigación. Esta investigación se consideró sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Apego a normativas y tratados. El presente proyecto se ajustó a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

Nuestro estudio fue basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18a. Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia junio 1964 y enmendado por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón Octubre 1975, 35a Asamblea Médica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41a Asamblea médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52a Asamblea general Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley Gral. De Salud de la República Mexicana, artículos 96, 97 y 99.

Potenciales beneficios. Los pacientes no obtendrán beneficios directos de esta investigación, sin embargo, los datos obtenidos del trabajo de investigación contribuirán de manera importante para la toma de decisiones para el abordaje diagnóstico, con la finalidad de mejor control de la enfermedad y bienestar del paciente.

Potenciales riesgos. No se expondrá a los pacientes a mayor riesgo ya que solo se analizó la información obtenida en los expedientes clínicos.

Confidencialidad de la información. Se le asignó a cada paciente un número, el cual se utilizó para la identificación del sujeto en todo el desarrollo del estudio, los datos personales se mantuvieron en una base de datos a la que solo tiene acceso los investigadores principales, con lo cual se garantizara la confidencialidad de la información.

Selección de los potenciales participantes. Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa y/o hospitalización del servicio de neurología y neurocirugía del Centro Médico Nacional Siglo XXI de acuerdo a los criterios de selección ya comentados.

RESULTADOS

Se revisaron 51 expedientes de pacientes que acudieron al Hospital de Especialidades de CMNSXXI y los cuales asistieron a consulta o se encontraron hospitalizados, todos mayores de 18 años y a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y de exclusión obteniéndose una muestra de 30 pacientes que contaban con la información requerida completa para la realización del estudio.

En la muestra se encontraron 15 mujeres (50%) y 15 hombres (50%), (Figura 1).



Figura 1. Distribución por género.

Pacientes con edades entre los 19 y 81 años con una edad promedio de 56.2 (DE 15.8). Por intervalos de edad de los 10 a los 20 años 1 paciente (3.3%), de 21 a 30 años 1 (3.3%), 31 a 40 años 5 (16.6%), 41 a 50 años 5 (16.6%), 51 a 60 años 1 (3.3%), 61 a 70 años 12 (40 %), de 71 a 80 años 4 (13.3%) mayores de 80 1 paciente (3.3 %). (Figura 2).

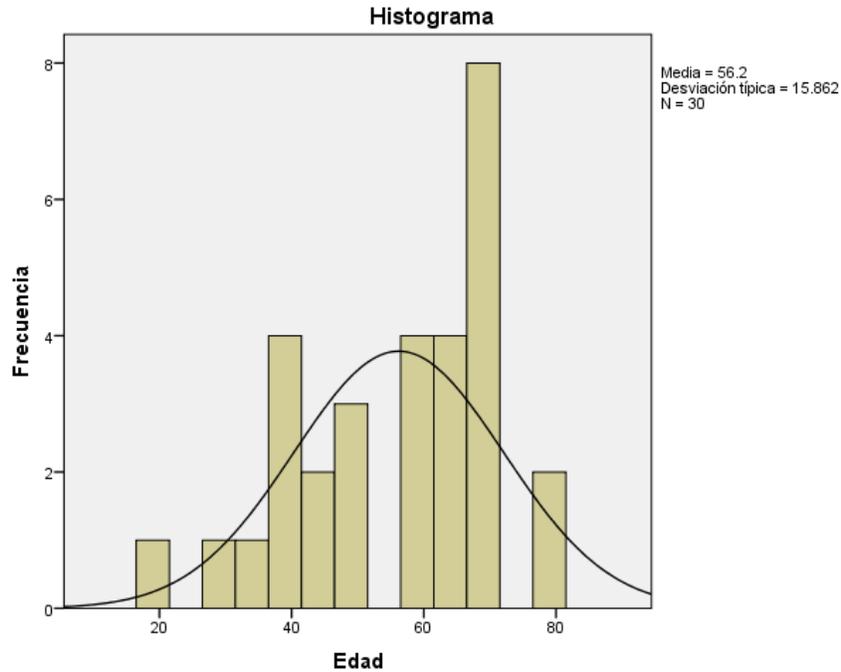


Figura 2: histograma de distribución de edad.

Se encontró que la edad mínima del diagnóstico de glioblastoma multiforme fue a los 19 años y la edad máxima a los 81 años, en promedio la edad del diagnóstico fue a los 56.2 años, teniendo mayor frecuencia entre los 60 y 70 años de edad.

En cuanto a las manifestaciones clínicas durante la evolución del cuadro clínico se encontró el síntoma más predominante es cefalea en 15 pacientes (50 %) figura 3, de los cuales en 4 pacientes (13.3 %) se presentó náusea y vómito. Figura 4 y figura 5 respectivamente.

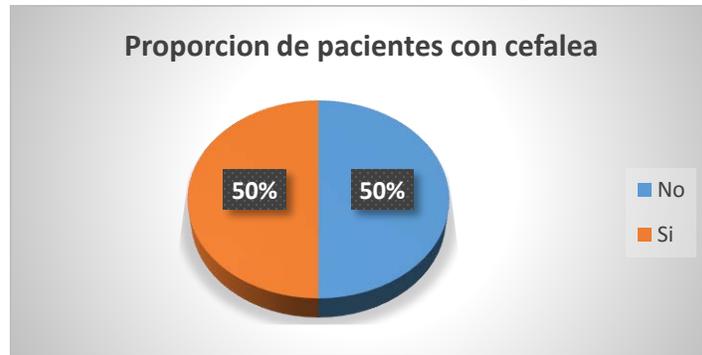


Figura 3.pacientes con cefalea.



Figura 4. Pacientes con nauseas.

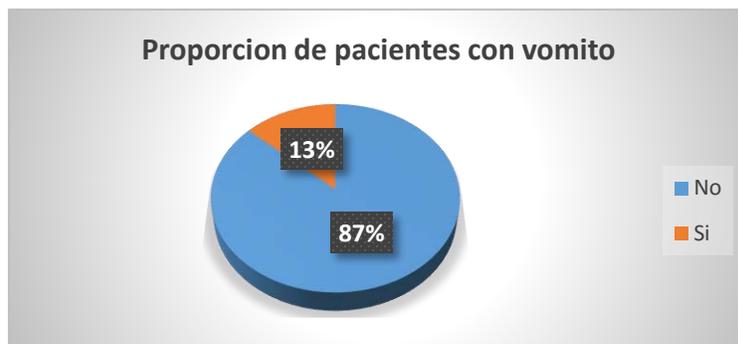


Figura 5. Pacientes con vomito.

En cuanto la segunda manifestación clínica en frecuencia fue la paresia de alguna de las 4 extremidades o combinación de estas presente en 13 pacientes (43.3%)
Figura 6.

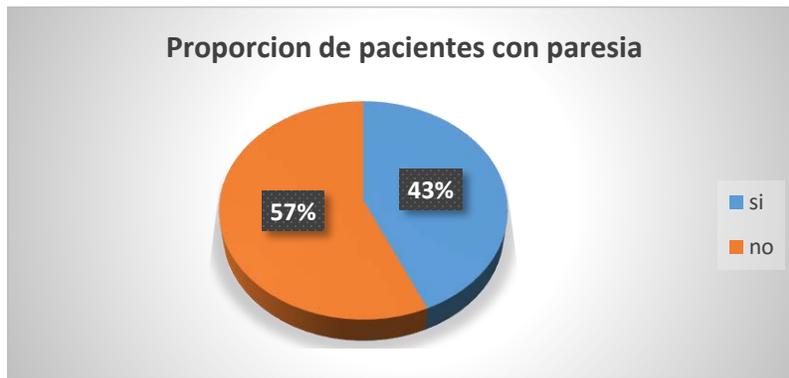


Figura 6. Pacientes con paresia.

La presencia de crisis convulsivas se presentó en 8 pacientes (27 %) figura 7. De los cuales 3 pacientes (10%) tuvieron crisis tónico clónico generalizadas y 5 pacientes (17 %) con crisis parciales figura 8.

Se encontró que las crisis convulsivas son más frecuentes en hombres nuestra muestra 5 hombres (17.7%) comparado con mujeres en 3 pacientes (10 %).



Figura 7. Pacientes con crisis convulsivas.



Figura 8. Distribución de tipo de crisis convulsivas.

Entre otras manifestaciones clínicas encontradas en la muestra se presentó alteraciones sensitivas en 3 pacientes (10 %) figura 9 y ataxia en 2 pacientes (7 %) figura 10.



Figura 9. Alteraciones sensitivas.

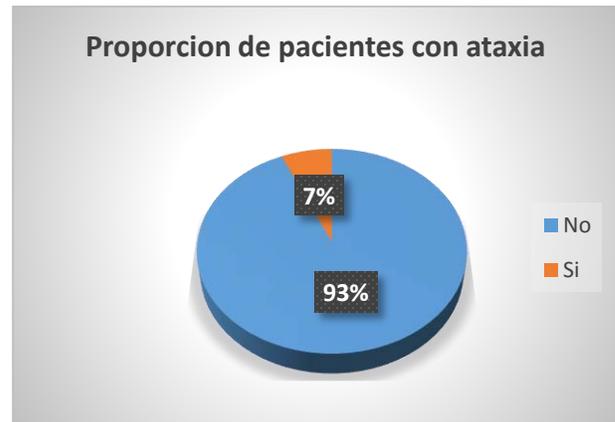


Figura 10. Pacientes con ataxia.

En cuanto a la presencia de vértigo se presentó en 2 pacientes (7%) figura 11, afasia en 1 paciente (3%) figura 12, afección de nervios craneales en 2 pacientes (2%) figura 13 , síntomas visuales en 4 pacientes (13.3%) figura 14 pacientes con

alteraciones cognitivas 8 pacientes (27%), figura 15, con papiledema 1 paciente (3%) figura 16.

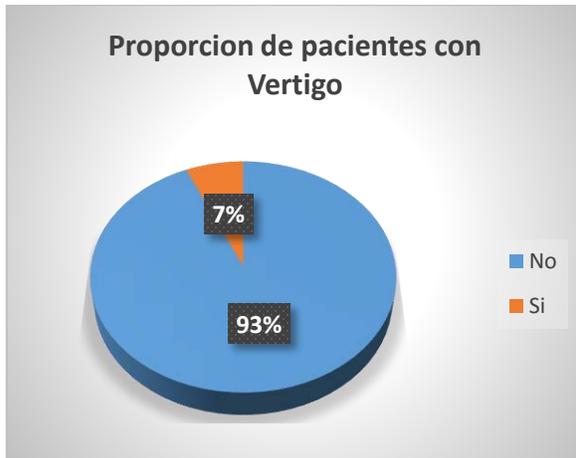


Figura 11. Pacientes con vértigo.

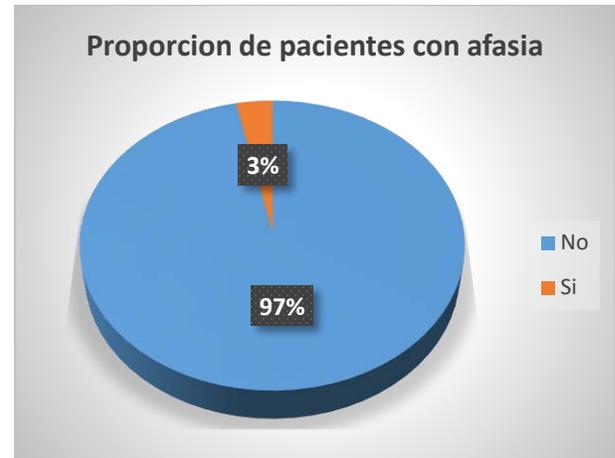


Figura 12. Pacientes con afasia.

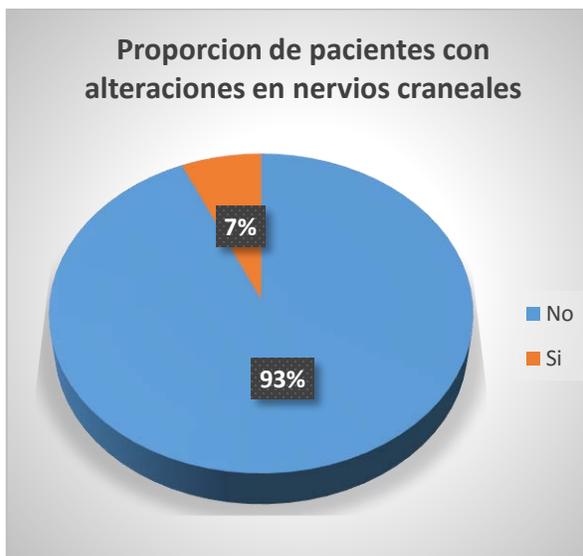


Figura 13. Pacientes con alteración de nervios craneales.

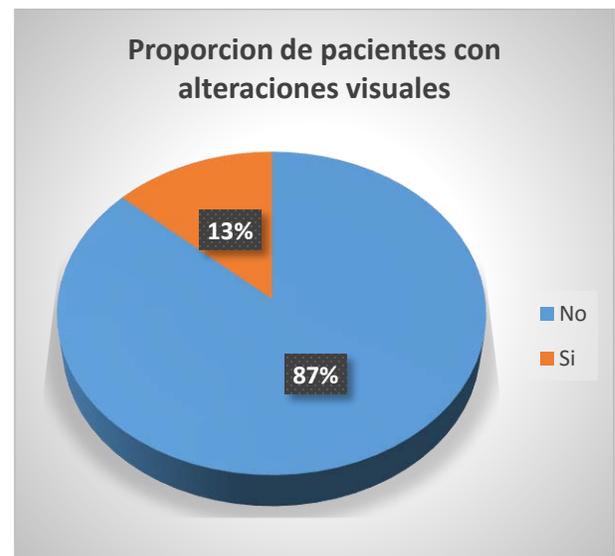


Figura 14. Pacientes con alteraciones visuales

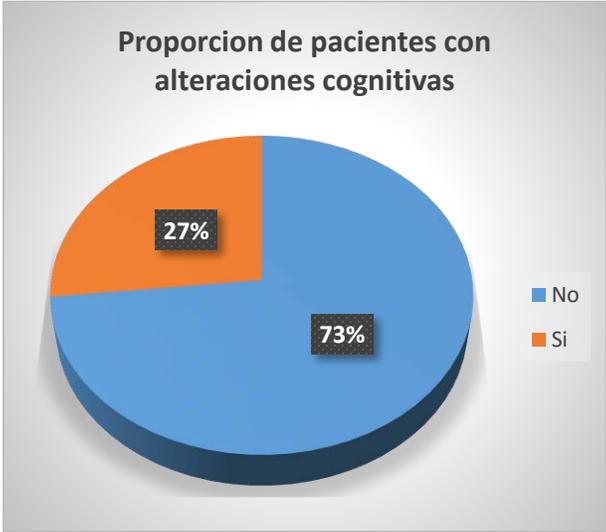


Figura 15 pacientes con alteraciones cognitivas.

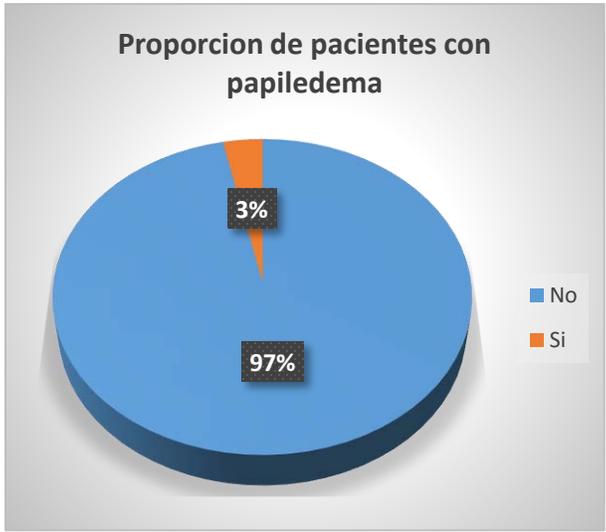


Figura 16. Pacientes con papiledema.

En la figura 17 se resumen las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes con glioblastoma multiforme.

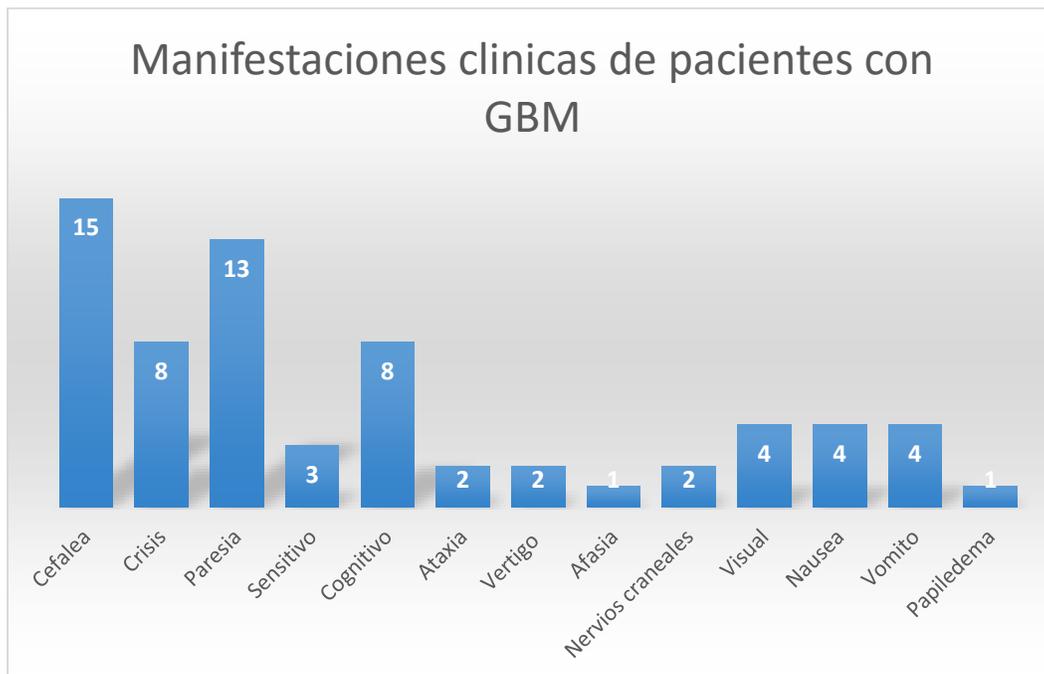


Figura 17. Manifestaciones clínicas en pacientes con glioblastoma multiforme.

En cuanto a los estudios de resonancia magnética de nuestra muestra se encontró la principal localización en 10 pacientes (33.3%) fue en lóbulo frontal derecho, seguido en frontal izquierdo en 8 pacientes (27%), temporal derecho en 4 pacientes (13.3%), parietal derecho 3 pacientes (10 %), parietal izquierdo 3 pacientes (10 %), temporal izquierdo 2 pacientes (7%). Cuadro 1, figura 18.

Localización por región.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Frontal derecho	10	33.3	33.3	33.3
	Frontal izquierdo	8	26.7	26.7	60.0
	Parietal derecho	3	10.0	10.0	70.0
	Parietal izquierdo	3	10.0	10.0	80.0
	Temporal derecho	4	13.3	13.3	93.3
	Temporal izquierdo	2	6.7	6.7	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Cuadro 1. Localización por regiones.

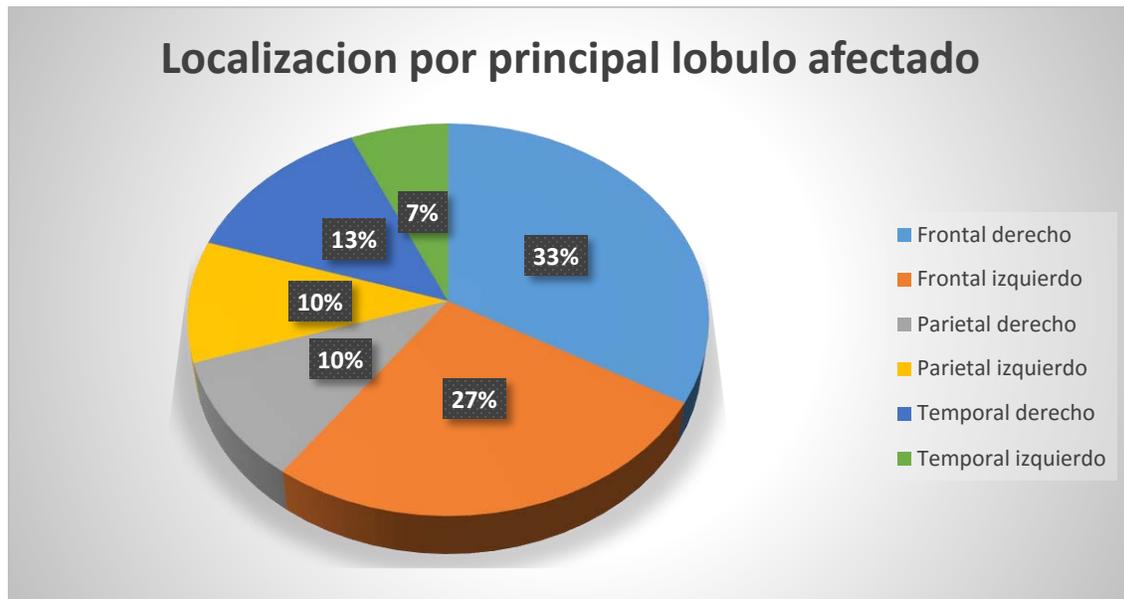


Figura 18. Localización por lóbulo afectado.

En cuanto a localización por cuadrantes se encontró en cuadrante anterior derecho 15 pacientes (50 %) , en cuadrante anterior izquierdo 10 pacientes (33%) en cuadrante posterior derecho 3 pacientes (10 %) en cuadrante posterior izquierdo 2 pacientes (7 %) figura 19.

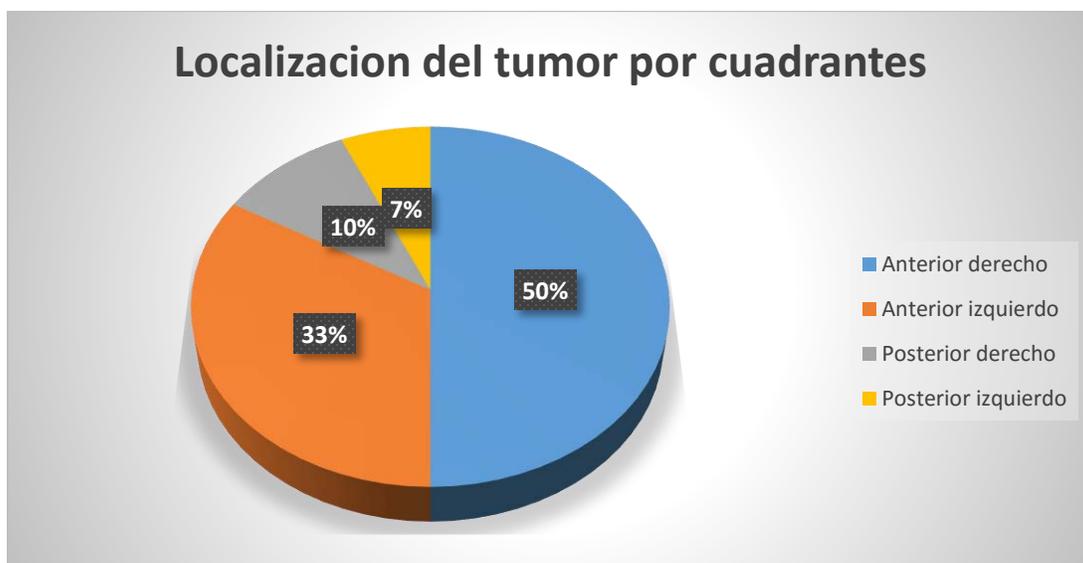


Figura 19. Localización por cuadrantes.

En cuanto a las características imagenológicas se encontró en 30 pacientes (100 %) el reforzamiento con medio de contraste anular y/o heterogéneo, la presencia de necrosis en 29 pacientes (9 %), presencia de hemorragia en 2 pacientes (7%), desplazamiento de línea media en 14 pacientes (47 %) , edema perilesional en el 100 % de la muestra, restricción a la difusión en 27 pacientes (90 %), calcificaciones en 2 pacientes (7%). Figura 20.

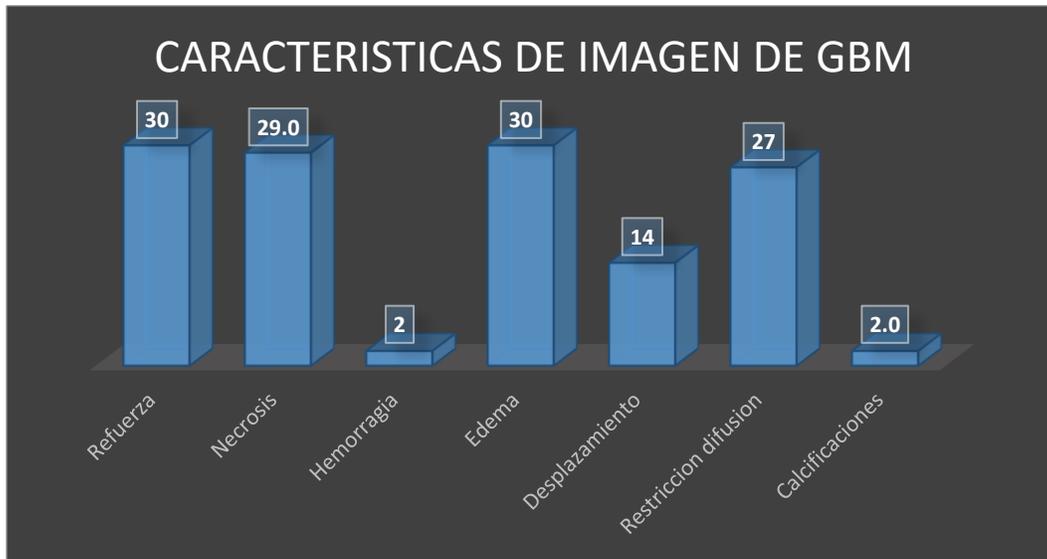


Figura 20 Características por imagen de glioblastoma multiforme.

En cuanto a la presencia de marcadores moleculares MGMT (gen O6-methylguanin-methyltransferasa) se observó en 19 pacientes (63 %) de nuestra muestra y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) en 29 pacientes (97 %) de nuestra muestra. Tabla 2 y figura 21 y 22.

Tabla 2 . Expresión de MGMT

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	11	36.7	36.7	36.7
	Si	19	63.3	63.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Expresion de VEGF

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	1	3.3	3.3	3.3
	Si	29	96.7	96.7	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

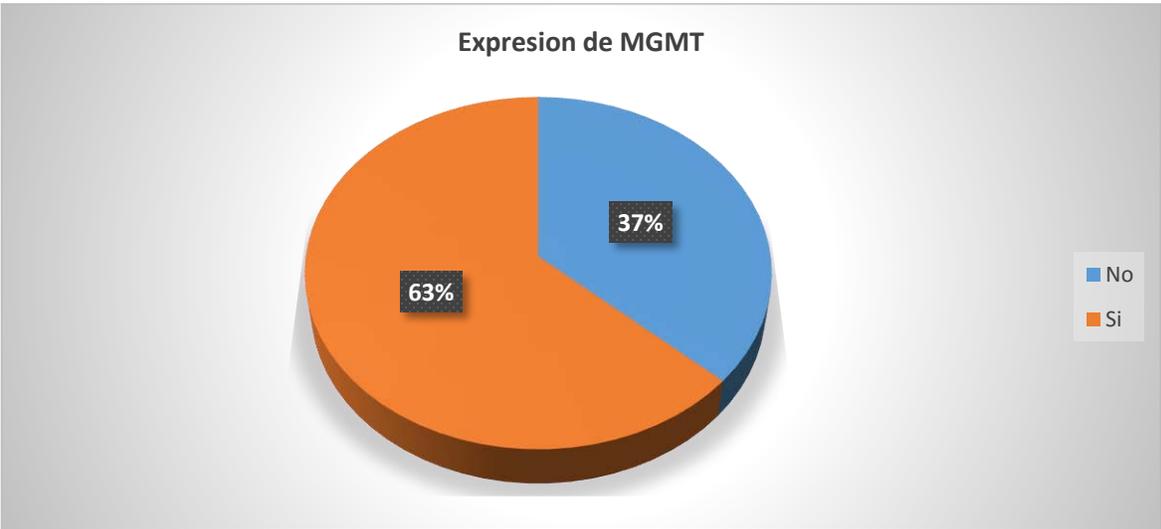


Figura 21. Expresión de MGMT

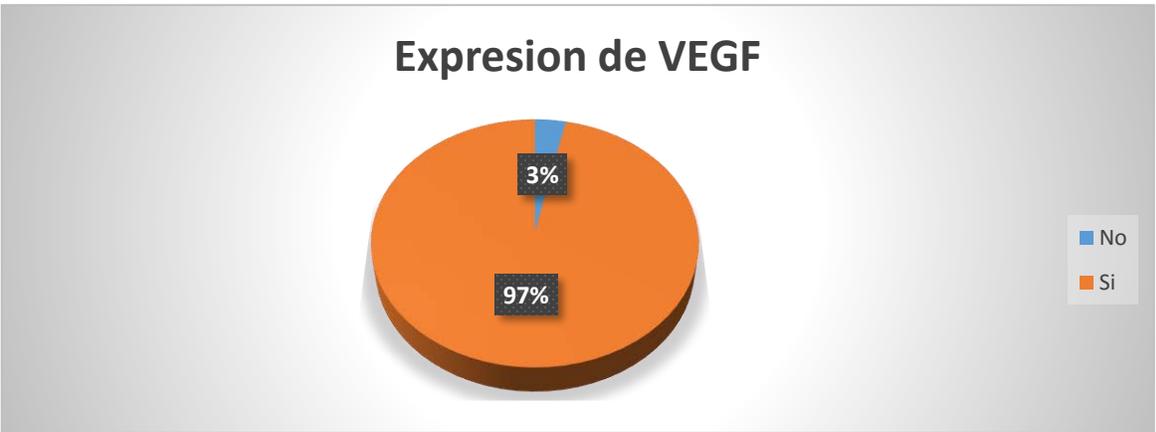


Figura 22. Expresión de VEGF

DISCUSION

Entre los tumores primarios del sistema nervioso central, el glioblastoma multiforme clasificados según la OMS como grado IV es el glioma más frecuente y maligno en adultos; representa 12 a 15 % de las neoplasias intracraneales y 50 a 60 % de los tumores astrocíticos. Con un pico de incidencia entre los 40 y 70 años. Con supervivencia media de 16 meses. En nuestra muestra no se presentó predominio de sexo teniendo 50 % tanto en hombres como mujeres, sin embargo en las mayoría de las series de casos reportados es más frecuente e hombres. (3)

Los pacientes estudiados se encuentran con edades entre los 19 y 81 años con una edad promedio de 56.2. teniendo 60 % de los pacientes son mayores de 50 años que está acorde a los datos que indican que el glioblastoma multiforme afecta principalmente a entre los 40 a 70 años y edad media de aparición 61 años, aunque puede presentarse también en personas jóvenes menores de 40 años con lo que destacamos que antes de esta edad 23% de los pacientes recibieron el diagnóstico de glioblastoma multiforme.(6)

Las manifestaciones clínicas asociadas fueron diversas, sin embargo, 50 % de los pacientes indicó cefalea, en general dolor opresivo y holocraneana. De acuerdo con la literatura, es el síntoma más frecuente también en series se informa mayor al 50 %. Hipertension endocraneana en el 3% de nuestra serie, sin embargo en tumores infratentoriales es más frecuentemente el dolor localizado.(3)

En nuestra serie la presencia de crisis convulsivas se presentó en 8 pacientes (27 %) presentándose 3 pacientes (10 %) generalizadas y en 5 pacientes (17 %) focales, siendo más prevalente en hombres en 5 de los 8 pacientes (12.5 %),de estos 8 pacientes uno presento hemorragia.

La paresia de extremidades y facial se presentó en el 43.3%, la afección sensitiva en 10 % y cognitiva en 27 %, esto probablemente asociado a la mayor afección predominante en lóbulo frontal.

Los pacientes con alteraciones visuales refirieron únicamente disminución de la agudeza visual. La cefalea y la alteración de las funciones mentales fueron comunes en hombres y mujeres, sin embargo, las crisis convulsivas y las alteraciones visuales fueron más comunes en los hombres lo que coincide con reporte de series publicados.

La localización tumoral es un factor que influye en el pronóstico y opciones terapéuticas. En nuestra serie, la más frecuente fue en frontal en el 60 % de estos en la frontal derecho en 10 pacientes (33.3%), seguida por frontal izquierdo en 8 pacientes (26.6 %) y seguido del lóbulo temporal derecho en 4 pacientes (13.3%) con involucro predominantemente de sustancia blanca hemisférica, lo que coincide con algunas series de estudios publicados en los que el lóbulo frontal es el más frecuente y el lado derecho.

En cuanto a localización por cuadrantes en nuestra muestra mayor afectación de hemisferio derecho y anterior con involucro de lóbulo frontal y parietal en 15 pacientes (50 %). Por lo tanto evidente el franco predominio de lesiones en el hemisferio derecho.

En la muestra en el 100 % de los pacientes se presentó reforzamiento a la administración de medio de contraste tanto de forma anular como heterogénea esto reportado en la literatura en cuanto al patrón de captación de contraste: en general las lesiones que no captan contraste suelen ser lesiones de bajo grado, mientras

que las lesiones que captan contraste son de alto grado. El patrón de realce puede ser intenso o débil, homogéneo o heterogéneo, sólido o en anillo (típico del GBM) lo cual se presentó en el 100 % de nuestra muestra.

También en el 100 % se presentó edema perilesional , así como en el 90 % a lesión tuvo restricción a la difusión, en el 97 % con necrosis , 47 % con desplazamiento de estructuras e línea media, lo cual es comparado ya que los aspectos radiológicos típicos del glioblastoma multiforme corresponden a lesiones heterogéneas, quísticas con importante efecto de masa con reforzamiento anular después de la administración de producto de contraste y edema vasogénico circundante (5).

Los pacientes de nuestra muestra contaban con marcadores moleculares MGMT (gen O6-methylguanin-methyltransferasa) el cual se observó presencia en 19 pacientes (63 %) de nuestra muestra y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) en 29 pacientes (97 %) de nuestra muestra, Respecto al promotor de la enzima MGMT, e scomparable en otros estudios el 40% y el 57% de GBMs lo expresan, la poblacion femenina y los pacientes que alcanzan sobrevidas largas también lo expresan e nuestra muestra no se observó predominio en sexo femenino , presentándose solo en 8 pacientes (26.6%).

Recientes estudios han mostrado que el estado de metilación del promotor no depende de la edad y en la población anciana se reporta como un marcador de pronóstico positivo para la sobrevida total y sirve para predecir la respuesta a los tratamientos con temozolamide (16).

VEGF se presentó el 97% de nuestra muestra, comparado con otros estudios en la que los glioblastomas lo expresan ampliamente y cobra gran interés ya que los tumores cerebrales se cuentan entre los más vascularizados del organismo por lo que en su crecimiento necesitan mantener una constante angiogénesis Las células

del glioma secretan factores VEGF y las células endoteliales tumorales expresan altos niveles de sus correspondientes receptores (VEGFR-1 y VEGFR-2). Toda la vía de la angiogénesis reviste un gran interés para la terapéutica de los gliomas y es una vía emergente de nuevos tratamientos oncológicos. La necrosis propia del GBM y la hipoxia inherente a las áreas de necrosis constituyen un estímulo para desencadenar la cascada angiogénica. (8, 17).

Reconocemos que en nuestro estudio la principal limitación fue la obtención de información de los expedientes clínicos y en 21 casos sin datos completos y con limitación de obtención de datos que quizás nos dieran una mejor evaluación de variables, sin embargo pese a esto los resultados obtenidos son equiparables a lo reportado en estudios internacionales. queda este diseño como base para investigaciones futuras que puedan combinar todas las variables y aplicar las ecuaciones diseñadas a nivel mundial para lograr establecer relaciones clínicas, moleculares y radiológicas.

CONCLUSIONES

Los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme en HE CMN Siglo XXI no tiene un predominio de genero con una relación 1:1 M:H, con edad promedio de 56.2%.

La prevalencia de glioblastoma multiforme es mayor en población arriba de 50 años.

En nuestros pacientes la cefalea es el principal síntoma de presentación y durante evolución del cuadro clínico con una frecuencia mayor del 50 % similar a lo reportado en la literatura.

Las principales manifestaciones de glioblastoma multiforme es cefalea, disminución de fuerza en cualquier extremidad y presencia de crisis convulsivas. La presencia de crisis convulsivas es mayor en hombres.

El glioblasoma multiforme es más frecuente en el lóbulo frontal y mayor en el hemisferio derecho, así como la presencia de reforzamiento al medio de contraste, edema, restricción a la difusión y necrosis están presentes en más del 90 % de nuestra población estudiada.

En nuestros pacientes la expresión de marcadores moleculares MGMT (gen O6-methylguanin-methyltransferasa) está presente en el 63 % y VEGF en el 97 % esto similar a lo reportado en otros estudios internacionales.

Hasta el momento y a pesar de los avances en el conocimiento de la biología del glioblastoma multiforme y del tratamiento quirúrgico agresivo, la radioterapia y la quimioterapia, esta entidad continúa siendo una neoplasia que irremediablemente causa la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Louis Dn, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114:97-1109.
- 2.-Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003; 25; 361:323-331.
- 3.-Ricardo Hernández-Reyna, Roberto Medellín-Sánchez, Ricardo M. Cerda-Flores, Ana Laura Calderón-Garcidueñas. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes mexicanos con glioblastoma multiforme *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48 (2): 121-126
- 4.-López-González MA, Sotelo J. Brain tumors in Mexico: characteristics and prognosis of glioblastoma. *Surg Neurol* 2000;53(2):157-162
- 5.-Germán Alonso Reyes Botero. Gliomas del adulto: acercamiento al diagnóstico y tratamiento. *Acta Neurol Colomb* 2008; 25:34-41.
- 6.-Huttner A. Overview of primary brain tumors pathologic classification, epidemiology, molecular biology, and prognostic markers. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2012; 26:715–732.
- 7.-Holdhoff M, Yovino SG, Boaud O, Grossman SA. Blood-based biomarkers for malignant gliomas. *J Neurooncol.* 2013; 113:345–352.
- 8.-Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2012; 108:11–27.
- 9.-Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: Diagnostic, prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 717–26.
- 10.-Mineo JF, Quintin-Roue I, Lucas B, Buburusan V, Besson G. Glioblastomas: clinical study and search for prognostic factors. *Neurochirurgie* 2002;48(6):500509.

11.-Bouvier-Labit C, Chinot O, Ochi C, Gambarelli D, Dufour H, Figarella-Branger D. Prognostic significance of Ki67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24(5):381-388.

12.- Korkolopoulou P, Christodoulou P, Kouzelis K, Hadjiyannakis M, Priftis A, Stamoulis G, et al. MDM2 and p53 expression in gliomas: a multivariate survival analysis including proliferation markers and epidermal growth factor receptor. *Br J Cancer* 1997;75(9):1269-1278

13.-Miguel Ángel Celis, Marco Antonio Alegría-Loyola, Alberto González-Aguilar. Primer consenso mexicano sobre recomendaciones de la atención multidisciplinaria del paciente con glioblastoma multiforme (GBM). Grupo Interdisciplinar Mexicano de Investigación en Neurooncología (GIMINO) *Gaceta Médica de México*. 2015;151

14.-Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res*. 2004;64(19):6892-9

15.- Utsuki S, Oka H, Suzuki S, Shimizu S, Tanizaki Y, Kondo K, et al. Pathological and clinical features of cystic and noncystic glioblastomas. *Brain Tumor Pathol* 2006;23(1):29-34.

16.- Yana K, Yanga K, Rich J. The evolving landscape of glioblastoma stem cells. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26:701–707.

17.- Hermansen S, Dahlrot R, Nielsen B, Hansen S, Kristensen B Expression in the tumor cell compartment holds unfavorable prognostic value in gliomas. *J Neurooncol*. 2013; 111:71–8.

18.- Eman Abdelzaher, M.D., Ph.D. CNS tumor Astrocytic tumors Glioblastoma multiforme *PathologyOutlines*, Noviembre 2013

19.- NCCN Guidelines Version 2.2013. Anaplastic Gliomas and Glioblastom

20.- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66.

21.- Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1527-35.