



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.**

**BLEOMICINA INTRATUMORAL MEDIANTE RESERVORIO
OMMAYA EN EL TRATAMIENTO DE CRANIOFARINGIOMAS, ESTUDIO
RETROSPECTIVO Y COMPARATIVO DE LA EXPERIENCIA EN EL CMN
20 DE NOVIEMBRE**

TESIS

NO DE REGISTRO:

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROCIRUGÍA**

PRESENTA

DRA. ROSALINA GARCIA CISNEROS

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEUROCIRUGÍA**

DR. ANTONIO ZARATE MENDEZ.

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MOREL TREJO CARMEN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX., JULIO 2016



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.



CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado



CIUDAD DE MÉXICO JULIO DEL 2016

Dr. Antonio M. Zárate Méndez.

Subdirector: Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Profesor Titular

Dr. Manuel Hernández Salazar.

Profesor Adjunto

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís.

Jefe de Enseñanza e investigación

Dr. Ricardo Valdéz Orduño.

Jefe de Servicio de Neurocirugía

Dra Carmen Morel Trejo

Director de Tesis

Dra. Silvia Garcia

Dra. Nadia Pérez Peña Rosas

Asesor de Tesis

Dra. Rosalina Garcia Cisneros

Tesista



CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado



ÍNDICE

Autorización De Tesis	4
Resumen	5
Introducción	6,7,8,9
Antecedentes	10
Planteamiento Del Problema	10
Justificación	10
Hipótesis	11
Objetivos	11
Material Y Método	11,12
Aspectos Éticos	13
Resultados	14,15,16,17,18
Discusión	18,19
Conclusión	20
Referencias Bibliográficas	21,22



CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado



Coordinación de Invest

"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

Oficio N° 96.202.1.3.2/ 492 /2016
 Asunto: Número de Registro de Protocolo

S.S.S.T.E.
 SUBDIRECCIÓN ADMINISTRATIVA
 Ciudad de México a 13 de Mayo de
 2016
 18 AM 9:00
 C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE
 OFICINA DE PARTES

Dra. Morel y Trejo Carmen Leticia
 Responsable del Proyecto
 Servicio de Neurocirugía
 Presente:

Se hace de su conocimiento que el protocolo de Investigación Titulado: **Bleomicina intratumoral med reservorio ommaya en el tratamiento de eraniofaringiomas, estudio retrospectivo y comparati la experiencia en el Centrg Médico Nacional 20 de Noviembre.**

Donde funge como responsable del trabajo de Investigación de fin de curso del servicio de Neurocirugi residente: **Dra. Rosalina García Cisneros.**

El cual ha sido evaluado por los comités de Investigación: **Área en Investigación y Bioseguridad** lo quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación, dependiente Dirección Médica con Folio: **164-2016.**

Por lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y deberá cumplir cabalmente con lo estipi en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** don consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al tér de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por conc la investigación.

Sin más por el Momento le envié un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigaci salud.

Atentamente.

Dr. Paul Mondragón Terán
 Encargado de la Coordinadora de Investigación
 Oficio 96.202.1.3/0437/2016

Vo. Bo.
Dra. Aurora A. Erazo Valle Sutilis
 Subdirectora de Enseñanza e Investigación

RESUMEN

Introducción:

El craneofaringiomas es un tumor histológicamente benigno sin embargo su comportamiento local es agresivo y con alta tasa de recurrencia, el tratamiento principal es resección quirúrgica y radioterapia sin embargo, 90% de los craneofaringiomas tienen un componente quístico y a menudo forma la mayor parte de la lesión (blakhound 1994), esto ha permitido la consideración de terapéutica intraquistica para este tipo de lesiones incluyendo la instilación de beta-radionúclidos como la bleomicina y más recientemente la aplicación de interferón alfa.

Objetivo:

Analizar la respuesta a bleomicina intra-quística en el tratamiento de los craneofaringiomas.

Material y Métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo, analítico, se realizó revisión de casos con diagnóstico de craneofaringioma con componente quístico y uso de bleomicina en pacientes tratados en el CMN “20 de Noviembre” del ISSSTE, en el lapso del 2012 al 2016.

Resultados:

40%(6) de los casos revisados correspondieron a pacientes del sexo femenino y el 60%(9) al masculino, con un promedio de edad fue de 37 años (± 26.3) (**gráfica 1**), con una mediana de 49, de los casos se estratificaron por el tipo histológico del craneofaringioma en donde se reporta que el 60%(18) es adamantinomatoso y el 40%(12) es escamopapilar. , por lo que se realizó prueba de comparación de esta utilizando la prueba de U de Mann-Whitney, de acuerdo al tipo de tumor histopatológico, encontrando que si hay una diferencia estadísticamente



CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado



significativa referente en el volumen del quiste con la bleomicina con una $p=0.002$ en los adamantinomasos y una $p=0.017$ en el craneofaringioma escamopapilar. Referente a la dosis de bleomicina se encontró el promedio de dosis fue de 49.65 mg (+/- 21.3), como dosis mínima fue de 10mg y la máxima de 76.5mg. Del total de estos casos tratados, solo el 10% (3) ameritaron nuevo manejo quirúrgico presentaron; en tanto de todos los casos a la recurrencia del tumor se encontró que el 20% (6) recidivaron y el 80%(24) no tuvieron recidiva (**gráfica 4**), clasificándose por tipo histopatológico encontramos que los adamantinomasos recidiva en un 33.3% (2) y el escamopapilar en un 66.7%(4), mientras que el 66.7%(16) del adamantinomaso no recidiva y en un 33.3%(8) si presenta recidiva

Conclusión:

El uso de bleomicina en pacientes con diagnóstico de craneofaringioma quístico es una opción eficaz y segura en el tratamiento de este tipo de tumores.

Palabras Clave: Bleomicina, craneofaringiomas, tumores selares, interferón alfa, tumores craneales.

INTRODUCCIÓN

Los craneofaringiomas son tumores de origen neuroepitelial que surgen de restos de células escamosas encontradas a lo largo de la vía del ducto craneofaríngeo primitivo. Su rango de incidencia varía de 0.5 a 2.5 por 100 000 personas por año, y no varía por sexo ni raza.

Representan 1.2 a 4.6% de todos los tumores intracraneales, exhiben una distribución bimodal, el primer pico durante la infancia (5-14años) y un pico tardío en los adultos (50-74 años), comprenden 5-10% de los tumores pediátricos y 1-4% de los tumores en adultos¹⁻⁴.

La historia natural de los craneofaringiomas seguido del tratamiento es la recurrencia, la necesidad de retratamiento surge cuando estas lesiones indolentes que exhiben un patrón de crecimiento lento tanto en el componente sólido como el quístico llegan a ser sintomáticos en varias ocasiones a lo largo de la vida del paciente.

Histológicamente los tumores se dividen en: adamantinomaso, papilar y mixto⁵⁻¹¹. El extirpe más común es el adamantinomaso, el cual a menudo es quístico de contenido líquido oscuro y oleoso, células escamosas columnares o poligonales con

núcleos en empalizadas organizados en amplias bandas, cordones o puentes con nódulos de queratina compacta, y calcificaciones distróficas.

Anatómicamente los craneofaringiomas tienen un patrón de crecimiento que está a menudo en proximidad estrecha al infundíbulo hipofisario y puede presentarse dentro de la silla turca, espacio supraselar, o tercer ventrículo, frecuentemente se expande dentro de estos espacios. Estos tumores tienden a incluir un número de estructuras neurales que incluyen los nervios ópticos, las arterias carótidas internas y la glándula pituitaria causando una variedad de síntomas. La presentación clínica común incluye disfunción visual con síntomas de compresión quiasmática, así como postquiasmática, disfunción hipotalámica con cambios en la conducta que oscila desde alteraciones en el patrón de alimentación, apatía, obnubilación y disfunción pituitaria a menudo manifestada como hipopituitarismo. Durante los años pasados el algoritmo de tratamiento ha sido la resección quirúrgica completa como manejo quirúrgico primario cuando sea posible. Sin embargo, el espacio supraselar está repleto con estructuras neurovasculares importantes que incluyen las arterias perforantes que abastecen el quiasma óptico, hipotálamo y ganglios basales; su interrupción resulta en pérdida permanente de la función neurológica y discapacidad. Otra alternativa de manejo es resección quirúrgica parcial, seguido de radioterapia fraccionada, radiocirugía, aspiración del componente quístico mediante la implantación reservorio de Ommaya para instilación de quimioterapia o radioisótopos intracavitarios.

Las lesiones quísticas al momento de la presentación o en la recurrencia puede ser tratado mediante drenaje a través de catéter, la mayoría de los síntomas surgen por compresión mecánica de estructuras adyacentes, el alivio parcial de los síntomas a menudo se logra mediante colapso parcial o completo de la lesión quística. La resolución sintomática es a menudo temporal debido a la tendencia a acumular líquido dentro del quiste, como resultado la aspiración quística no es favorable como único tratamiento¹².

Esto ha permitido considerar la terapia intraquistica para este tipo de tumores que incluye la instilación de beta radionúclidos, la bleomicina y más recientemente el uso de interferón.

Las sustancias intraquisticas instiladas, deben de tener la capacidad de destruir la capacidad secretora del epitelio de revestimiento para inducir la contracción y la adhesión de las paredes del quiste. Los radioisótopos que incluye oro, Itrio, fosforo, requieren ajuste de dosis de acuerdo al volumen del quiste, la dosis optima prescrita a las paredes del quiste son de 200-300 Gy. (Hechtman y col. Sadeghi y col., 2007) hasta 400Gy. Con riesgo significativo aumentado especialmente al nervio óptico

(Derrey y col 1.2008; Floyd y col. 2009), existe evidencia de que los quistes que sobrepasan los 100ml no responden bien (Albright et al).

Por otra parte, el acceso a los radioisótopos está disponible en un número limitado de instituciones que requieren equipo sofisticado y un equipo multidisciplinario de expertos y existe la tendencia a usar este tratamiento solo cuando el tumor recurre después de manejo con resección quirúrgica y radioterapia externa.¹³

La bleomicina es un antibiótico antitumoral secretado por *Streptomyces verticillus*. Está compuesto de dos principales glicopeptidos bleomicina A2 y B2. Su acción está basada en la inhibición de la síntesis de ADN y ARN a través de la formación de metales complejos como cobre o hierro que sirven como cofactores. La bleomicina es muy efectiva en los carcinomas de células escamosas, el epitelio escamoso asociado con queratinización se encuentra característicamente en las paredes del quiste del craneofaringioma y en su componente sólido. Por lo tanto, se cree que puede ser usado como tratamiento en los craneofaringiomas quísticos.

En 1974 el efecto de la bleomicina sobre las células del craneofaringioma fue reportado por Kubo y col. Basado en observaciones morfológicas de destrucción de las células, citolisis y cariopincosis, concluyó sus efectos tóxicos locales en los craneofaringiomas. Reportó el caso de un niño de ocho años con diagnóstico de craneofaringioma en el que había fallado el tratamiento con radioterapia externa, le administro una mezcla de bleomicina, dexametasona y sulfato de dextrán inyectado dentro del quiste a través de un reservorio de Ommaya, el tratamiento fue aplicado dos veces por semana, con buena respuesta al tratamiento y sin efectos colaterales. Desde que Takahashi y col en 1985 publicaron varios casos en pacientes pediátricos se confirmó la efectividad de la bleomicina en inducir la obliteración de las paredes del quiste.

El esquema de aplicación de bleomicina y dosis varía en un rango desde aplicación diaria a administración semanal con dosis de 1-15mg y un rango de dosis total de 14.5 a 180mg por ciclo (Takahashi y col. 1985, Jian y col.2002, Park y col 2002) no se ha establecido un régimen estándar. Los niveles de DHL intratumoral posterior a la aplicación de bleomicina se han correlacionado con la respuesta a la aplicación de bleomicina, mientras que algunos estudios han documentado que los niveles disminuidos de DHL correlacionan con buena respuesta al tratamiento, niveles aumentados a recurrencia (Takahashi y col, Park y col. 2002), otros no comprueban que los niveles de DHL se correlacionen con la respuesta tumoral (Cavalheiro y col.1996, Mottlease y col. 2001, Jian y col 2002).¹⁴

La bleomicina intraquistica habitualmente es bien tolerada y los efectos colaterales agudos más comunes son cefalea leve (con o sin náusea y vómito) y fiebre

transitoria. Sin embargo, se han reportado serios riesgos neurotóxicos asociados a fuga de bleomicina intraquistica en el parénquima circundante con morbilidad asociada y aun mortalidad. A pesar de la verificación del posicionamiento adecuado del catéter la bleomicina intraquistica se ha asociado a riesgo significativo de toxicidad que incluye disfunción transitoria o permanente hipotalámica, convulsiones, hemiparesia, panhipoptuitarismo, ceguera y muerte.¹⁵⁻¹⁶

Un estudio prospectivo aleatorizado que evaluó bleomicina intraquistica (n=5), radioterapia intraquistica con fosforo (n=5) y una combinación de ambas sustancias (n=9), reveló severas complicaciones para la terapia combinada que resultó en infarto talámico y muerte en dos pacientes.¹⁴

Jakacki y col en el 2002 usaron IFN subcutáneo para el tratamiento de craneofaringioma quístico basado en el hecho de que el craneofaringioma y el carcinoma de células escamosas de la piel se originan de las mismas células y la evidencia de actividad clínica de IFN en el carcinoma de células escamosas en diversos estudios. En su estudio de 15 pacientes con diagnóstico de craneofaringioma (4.2-19.8 años de edad) con aplicación diaria de IFN- α 2a (8,000,000 U/m²). 3 pacientes no pudieron ser evaluados, de los 12 pacientes restantes, 3 pacientes tuvieron una respuesta radiológica confirmada. Todos los pacientes experimentaron fiebre durante los primeros días de tratamiento, usualmente acompañada de escalofríos y mialgias. 7 pacientes requirieron discontinuar el tratamiento y/o dosis temporalmente.¹⁷

La administración de interferón intraquistico fue usada en un principio por Cavalheiro y col. quienes publicaron su experiencia en niños con craneofaringioma. Su publicación más reciente incluye 60 niños con un promedio de edad de 11 años (20 meses a 18 años), el promedio de volumen del quiste fue de 27.7ml(3.3-134.5ml) antes del tratamiento y disminuyó a 9.6ml en promedio posterior al tratamiento (0.14ml-70.7ml). mientras que en 47 niños (78%) se logró la obliteración del quiste en un 50% al completar el tratamiento, 13 niños tuvieron progresión y requirieron re intervención quirúrgica¹⁸.



CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado



ANTECEDENTES:

Anualmente se reciben en el servicio de neurocirugía del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre un promedio de 8-10 casos de pacientes con diagnóstico de craneofaringiomas, aunque se han usado diferentes tipos de manejo, no existe un protocolo estándar de manejo, el uso de bleomicina ha sido utilizado en algunos casos con buena respuesta al tratamiento, sin embargo no existe la tendencia a utilizarlo de manera rutinaria en los pacientes con craneofaringiomas con componente quístico, siendo el abordaje quirúrgico con o sin radioterapia adyuvante los más utilizados con altas tasas de recidiva y morbimortalidad asociados a la re intervención quirúrgica o efectos colaterales de la radioterapia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El tratamiento de los craneofaringiomas es controversial, la terapia actualmente aceptada es la resección radical del tumor. Sin embargo, la resección quirúrgica resulta un desafío debido a la naturaleza infiltrativa del tumor al tuber cinereum e hipotálamo, aunado a esto a pesar de la resección total la tasa recurrencia tumoral es alta¹⁹ especialmente en la porción quística residual, se han utilizado diversos tratamientos en el manejo de la lesión quística del craneofaringioma, entre ellos la aspiración directa a través de un sistema de reservorio tipo Ommaya, aplicación de quimioterapia intraquística como bleomicina e interferón alfa los cuales tienen como finalidad obliterar el quiste o retrasar el crecimiento tumoral y la necesidad de re intervención quirúrgica con la alta tasa de morbimortalidad que esta conlleva.

JUSTIFICACIÓN:

La intención de este trabajo es estandarizar el uso de bleomicina en pacientes bien seleccionados, con la finalidad de ofrecer un tratamiento adyuvante en el manejo de craneofaringiomas quísticos disminuyendo la necesidad de re intervención quirúrgica. Quizá sea necesario refinando las técnicas de colocación del reservorio, y aplicación de la bleomicina con lo que posiblemente se disminuyan los riesgos y complicaciones asociadas al uso de este medicamento.

HIPÓTESIS:

El uso de bleomicina intratumoral (quística) en pacientes con craneofaringiomas va a reducir el tamaño de la lesión tumoral retrasando o evitando la necesidad de re intervención quirúrgica o el uso de radioterapia mejorando la calidad de vida y sobrevida de los pacientes con diagnóstico de craneofaringioma.

OBJETIVO GENERAL:

Analizar la respuesta a bleomicina intra-quística el tratamiento adyuvante de los craneofaringiomas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Conocer las características demográficas del paciente con diagnóstico de craneofaringioma.
- 2.-Conocer las características histológicas de los tumores resecados
- 3.-Conocer los efectos adversos al uso de bleomicina intraquística.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo observacional descriptivo, en el que se realizaron revisión de los casos de los pacientes con diagnóstico de craneofaringioma, con porción quística que utilizaron bleomicina, que fueron tratados en el lapso del 2012 al 2016 en C.M.N. “20 de Noviembre” del ISSSTE, los cuales se seleccionaron de acuerdo a los criterios de selección. De estos pacientes se hicieron dos grupos, el grupo 1 en el preoperatorio sin uso de bleomicina previamente y el grupo 2 que es el estado postoperatorio del paciente con el uso de bleomicina, es decir es el grupo control, el cual es el mismo sujeto; de estos casos se hizo la revisión de los expedientes clínicos, se procedió a la evaluación de la volumetría de las porciones quísticas en las



CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado



imágenes preoperatorias y postoperatorias con uso de bleomicina intratumoral y se registraron las variables de interés que se encuentran descritas en el apartado correspondiente. Se realizó descripción de los datos demográficos y analíticos de los pacientes, expresándose los resultados de acuerdo a la distribución de los mismos.

Población de Estudio

Se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de craneofaringioma, que hayan sido tratados en el C.M.N. “20 de Noviembre” del ISSSTE, en el lapso del 2012 al 2016.

Universo de trabajo

Se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de craneofaringioma, con porción quística que se les aplicó bleomicina posterior a la cirugía, en el C.M.N. “20 de Noviembre” del ISSSTE, en el lapso del 2012 al 2016 de los cuales se obtuvieron 30 casos.

Muestra

Se realizó un tipo de muestreo probabilístico, en donde se seleccionaron los pacientes por diagnóstico de craneofaringioma, con porción quística que utilizaron bleomicina; el tamaño de la muestra se realizó por conveniencia, por casos diagnosticados los cuales se obtuvieron 30 casos, de los cuales se tuvieron que excluir 15 casos, obteniendo un total de 15 pacientes, sin embargo se consideró al mismo sujeto como grupo control por lo que se obtuvo 2 grupos de 15 sujetos cada uno, terminando con un muestra en total de 30 casos



CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado



Criterios De Selección:

Criterios de Inclusión:

Expedientes clínicos completos de pacientes operados con diagnóstico de craneofaringioma en quienes se haya depositado bleomicina intraquística mediante reservorio de Ommaya.

Criterios de Exclusión:

- 1.-Craneofaringioma sin componente quístico.
- 2.-Expedientes incompletos

Aspectos Éticos

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del Capítulo I, Título Segundo: De Los Aspectos Éticos De La Investigación En Seres Humanos, Del Reglamento De La Ley General De Salud En Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

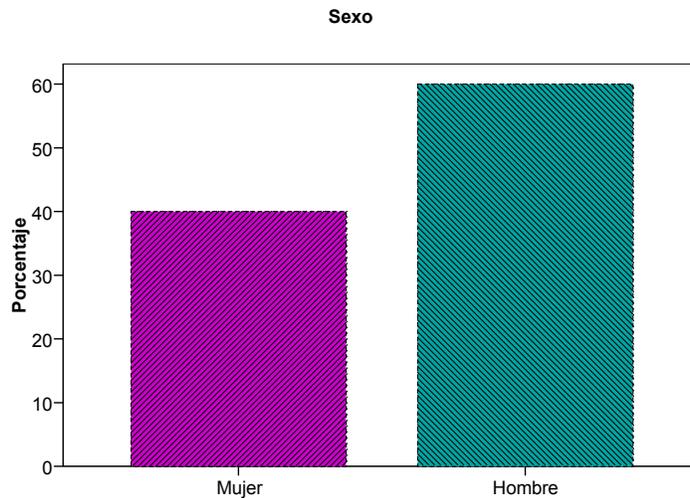
Análisis Estadístico

El análisis estadístico se llevo a cabo usando el software electrónico SPSS (Statistical Package For The Social Sciencies Chicago IL, versión 20). Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (se describirán de acuerdo a su distribución, para la que se aplicó la prueba de Kolmogrov-Smirnov) y dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas y frecuencias con porcentaje para variables cualitativas, así mismo se hizo prueba de comparación de hipótesis, en el caso de que no se comporte como una distribución normal, se realizará la prueba de U de Mann-Whitney, para variables cuantitativas y Chi-cuadrada para variables cualitativas tomando con p de significancia $p < 0.05$.

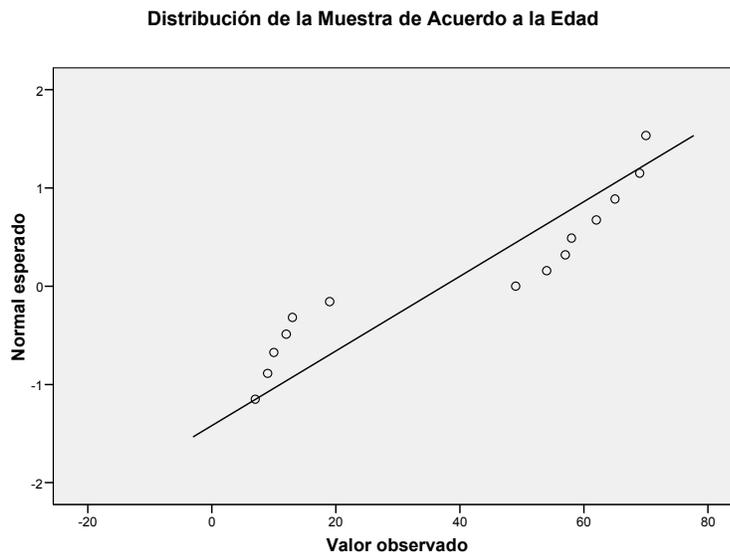
RESULTADOS

Se revisaron los expedientes con el diagnóstico de craneofaringioma del 2012 al 2016, que fueron operados en el CMN “20 de Noviembre” del ISSSTE y que hayan utilizado la bleomicina, únicamente 15 casos que cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos, el sujeto se consideró como el grupo control, por lo que se obtuvo 2 grupos de 15 sujetos cada uno. La información obtenida fue incorporada a una base de datos , usando el software electrónico SPSS (Statistical Package For The Social Sciencies Chicago IL, versión 20).

Las características de la muestra se encontró que el 40%(6) correspondieron al sexo femenino y el 60%(9) al masculino, con un promedio de edad fue de 37 años (± 26.3) (**gráfica 1**), con una mediana de 49, por lo que se le realizó prueba de Kolmogrov-Smirnov de normalidad con una $p=0.042$ con 15 grados de libertad, por lo que se considera que nuestra población no sigue una distribución normal (**gráfica**), por lo que aplicó la transformación de la variable logarítmica, para solucionar el problema de distribución y se analizaron los casos con pruebas no paramétricas.



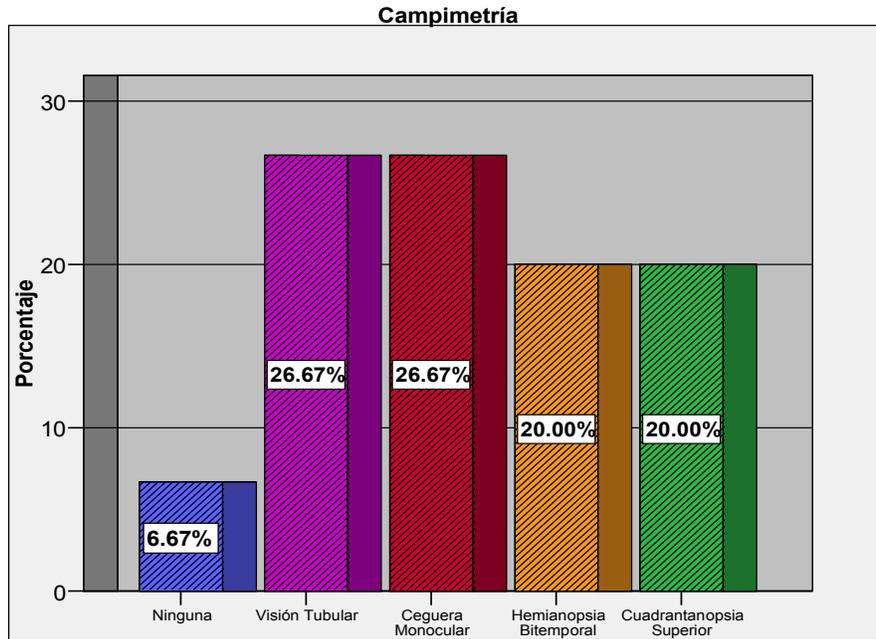
GRÁFICA 1: Se observa el porcentaje de hombres y mujeres con diagnóstico de craneofaringioma con componente quístico en pacientes tratados con cirugía y aplicación de bleomicina en el C.M.N. “20 de Noviembre” del ISSSTE, en el lapso del 2012 al 2016.



GRAFICA 2. En esta grafica se observa la edad de nuestra muestra como se comporta y se apartan de la normalidad que son los puntos de la diagonal.

De los casos se estratificaron por el tipo histológico del craneofaringioma en donde se reporta que el 60%(18) es adamantinoso y el 40%(12) es escamopapilar.

De las características del cuadro clínico del paciente se encontró que la afección visual era la mas frecuente encontrando lo siguiente: el 26.7%(8) tuvieron visión tubular, 26.7%(8) presento ceguera monocular, el 20%(6) con hemianopsia selar y 20%(6) con cuadrantanopsia superior (**gráfica 3**), de estos más del 80%(24) en el postquirúrgico inmediato presentaron mejoría. Se revisaron los estudios de imagen preoperatoria (**Imagen 1**), los cuales tenía imagen quística, encontrando que en promedio tenían un volumen de 48 cc y se comparó con las imágenes en el postoperatorio el cual tenía un promedio de 23.36 cc de volumen, por lo que se realizó prueba de comparación de esta utilizando la prueba de U de Mann-Whitney, de acuerdo al tipo de tumor histopatológico, encontrando que si hay una diferencia estadísticamente significativa referente en el volumen del quiste con la bleomicina con una $p=0.002$ en los adamantinosos y una $p=0.017$ en el craneofaringioma escamopapilar. Referente a la dosis de bleomicina se encontró el promedio de dosis fue de 49.65 mg (+/- 21.3), como dosis mínima fue de 10mg y la máxima de 76.5mg. Del total de estos casos tratados, solo el 10% (3) ameritaron nuevo manejo quirúrgico presentaron; en tanto de todos los casos a la recurrencia del tumor se encontró que el 20% (6) recidivaron y el 80%(24) no tuvieron recidiva (**gráfica 4**), clasificándose por tipo histopatológico encontramos que los adamantinosos recidiva en un 33.3% (2) y el escamopapilar en un 66.7%(4), mientras que el 66.7%(16) del adamantinoso no recidiva y en un 33.3%(8) si presenta recidiva, estos pacientes que tuvieron recidiva se les aplicó radioterapia adyuvante.



GRAFICA 3: Porcentaje de daño visual preoperatorio medido mediante campimetría electrónica en pacientes con craneofaringioma quístico del C.M.N. “20 de Noviembre” del ISSSTE.

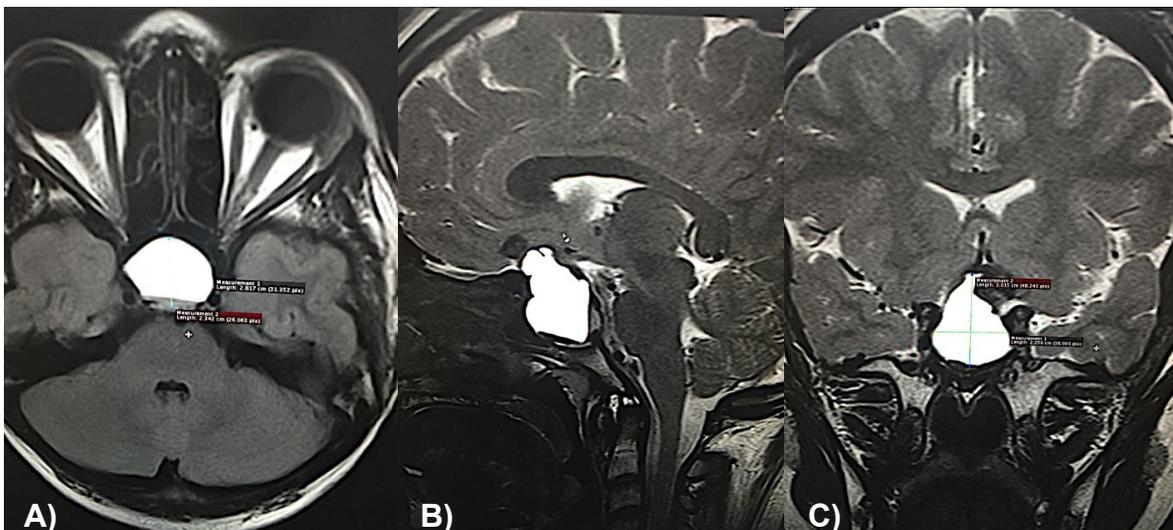
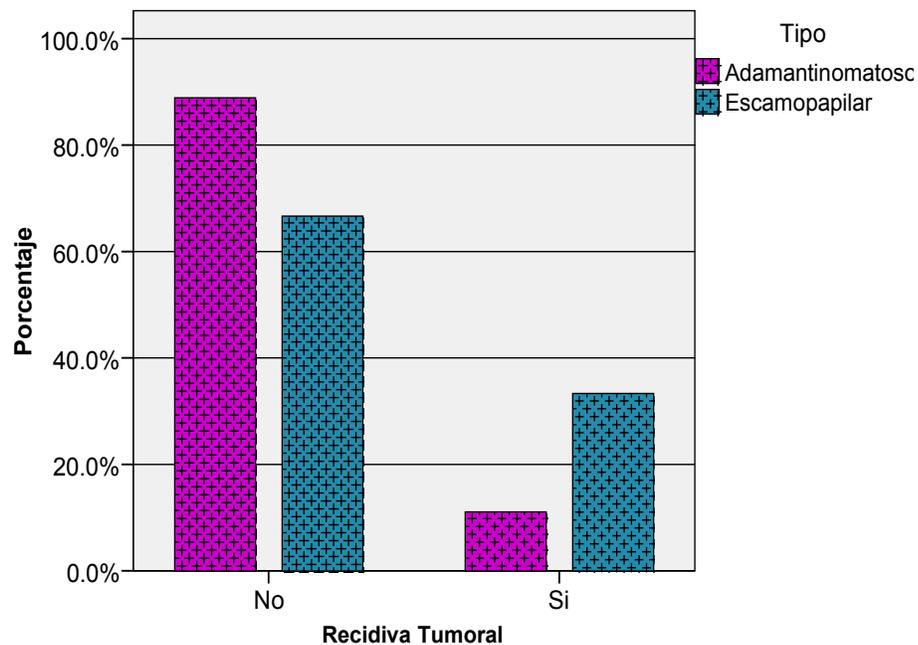


IMAGEN 1) Se puede observar estudio de resonancia magnética en axial A), sagital B) y coronal C), en donde se muestra lesión selar de componente quístico, así como las mediciones que se le realizó para la cuantificación del volumen del quiste.

Recidiva Tumoral De Craneofaringiomas de Acuerdo a la Variedad Histológica



GRAFICA 4. Recidiva Tumoral de craneofaringioma en pacientes postoperados y en los que se utilizaron bleomicina en los pacientes tratados en el C.M.N. “20 de Noviembre” del ISSSTE, en el lapso del 2012 al 2016.

DISCUSIÓN:

La historia natural de los craneofaringiomas seguido del tratamiento es la recurrencia, la necesidad de retratamiento surge cuando estas lesiones indolentes que exhiben un patrón de crecimiento lento tanto en el componente sólido como el quístico llegan a ser sintomáticos en varias ocasiones a lo largo de la vida del paciente.

Histológicamente los tumores se dividen en: adamantinomatoso, papilar y mixto⁵⁻¹¹. El extirpe más común es el adamantinomatoso, el cual se pudo comprobar en el análisis de casos con un promedio total de 60% de este subtipo histológico y el cual a menudo presentó componente quístico con un promedio de volumen de 48cc al momento de la presentación clínica, los casos de pacientes con craneofaringioma



CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado



subtipo escamopapilar se presentaron en un promedio de 40%. El contenido de los craneofaringiomas quísticos suele ser un líquido oscuro y oleoso, conformado por células escamosas columnares o poligonales con núcleos en empalizadas organizados en amplias bandas, cordones o puentes con nódulos de queratina compacta, y calcificaciones distróficas.

Anatómicamente los craneofaringiomas tienen un patrón de crecimiento que está a menudo en proximidad estrecha al infundíbulo hipofisario y puede presentarse dentro de la silla turca, espacio supraselar, o tercer ventrículo, frecuentemente se expande dentro de estos espacios. Estos tumores tienden a incluir un número de estructuras neurales que incluyen los nervios ópticos, las arterias carótidas internas y la glándula pituitaria causando una variedad de síntomas. La presentación clínica común incluye disfunción visual con síntomas de compresión quiasmática, así como postquiasmática, disfunción hipotalámica con cambios en la conducta que oscila desde alteraciones en el patrón de alimentación, apatía, obnubilación y disfunción pituitaria a menudo manifestada como hipopituitarismo. Las alteraciones clínicas más frecuentes e importantes que presentaron los pacientes analizados en nuestro trabajo fueron asociados a compresión de estructuras de la vía visual, observando mediante campimetría electrónica que la alteración más frecuente es la visión tubular con un promedio de presentación de 26.7%, así como ceguera monocular, posterior a la cirugía de aspiración del contenido quístico pudimos observar mejoría importante de los campos visuales (postoperatorio inmediato) hasta en un 80% de los pacientes analizados y la mejoría se mantuvo al presentarse la disminución progresiva del tumor o al detener el crecimiento de este mediante la aplicación de bleomicina. La bleomicina intraquistica habitualmente es bien tolerada y los efectos colaterales agudos más comunes son cefalea leve (con o sin náusea y vómito) y fiebre transitoria. Sin embargo, se han reportado serios riesgos neurotóxicos asociados a fuga de bleomicina intraquistica en el parénquima circundante con morbilidad asociada y aun mortalidad. A pesar de la verificación del posicionamiento adecuado del catéter la bleomicina intraquistica se ha asociado a riesgo significativo de toxicidad que incluye disfunción transitoria o permanente hipotalámica, convulsiones, hemiparesia, panhipopituitarismo, ceguera y muerte.¹⁵⁻¹⁶

La respuesta tumoral a la aplicación de bleomicina fue mejor en los pacientes que tuvieron diagnóstico de craneofaringioma adamantinoso al obtener mejores resultados respecto a la disminución del crecimiento tumoral o recidiva, aunque es importante resaltar que en estos pacientes el componente tumoral era en su mayor porción quística, presentando mejoría clínica postoperatoria significativa asociada a colapso o disminución parcial de la lesión (volumen preoperatorio de 48cc y

postoperatorio inmediato de 23.36 cc) disminuyendo la compresión mecánica de las estructuras adyacentes (vías visuales principalmente), así mismo al ser el craneofaringioma adamantinomatoso principalmente quístico, la respuesta a los efectos de la bleomicina fue mayor que en subtipo escamo papilar, encontrando una recidiva en los pacientes con craneofaringioma adamantinomatoso de un 33.3% y en el escamopapilar de 66.7%, los cuales requirieron radioterapia adyuvante. Por lo tanto, pudimos comparar los resultados obtenidos en 1974 por Kubo y col. en su trabajo sobre los efectos de la bleomicina en las células del craneofaringioma el cual estuvo basado en observaciones morfológicas de destrucción de las células, citolisis y cariopicnosis, Kubo y col concluyeron sus efectos tóxicos locales en los craneofaringiomas. La bleomicina es muy efectiva en los carcinomas de células escamosas, el epitelio escamoso asociado con queratinización se encuentra característicamente en las paredes del quiste del craneofaringioma y en su componente sólido. Por lo tanto, se cree que puede ser usado como tratamiento en los craneofaringiomas quísticos.

CONCLUSIÓN

El uso de Bleomicina intratumoral en los pacientes con craneofaringioma es una opción de tratamiento que debe ser considerada en el manejo de este tipo de tumores, ya que ha demostrado efectividad en la detención de la progresión tumoral e incluso desaparición completa de la lesión, ofreciendo una alternativa de manejo segura en este tipo de lesión, evitando la necesidad de cirugía para resección tumoral la cual está asociada a una alta tasa de morbilidad y mortalidad por las estructuras nerviosas y vasculares circundantes y que a menudo es insuficiente para realizar la resección total requiriendo otro tipo de manejo adyuvante como la radioterapia con los efectos colaterales asociados de esta última. La selección adecuada de pacientes candidatos a manejo con bleomicina tumoral es uno de los factores pronósticos más importante siendo los pacientes con craneofaringiomas quísticos los ideales para este manejo. Sería importante en un futuro realizar un estudio donde se valore la respuesta del crecimiento tumoral asociado a la dosis de bleomicina intratumoral aplicada y establecer una dosis estándar, ya que no existe un consenso definido que establezca la dosis a utilizar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Albright AL, Hajipanayis CQ, Lunsford LD, et al. Individualized treatment of pediatric craniopharyngiomas. *Child Nerv Syst.*2005;21:645;654.
- 2.-Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, et al. Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: the experience at the polyclinics Gemelli, Catholic University, Rome. *Child Nerv Syst.*2005; 21:8-9:747-757.
- 3.-Cavallo LM, Prevedillo DM, Solari D, et al. Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach for residual or recurrent craniopharyngiomas. *J Neurosurg.* 2009; 111(3):578-589.
- 4.-Chakrabarti I, Amar AP, Coldwell W. Et al. Long-term neurological, visual, and endocrine outcomes following transnasal resection of craniopharyngioma. *J Neurosurg.*2005;102(4):650-657.
- 5.-Combs SE, Thilman C, Huber PE, et al. Achievement of long term local, control in patients with craniopharyngioma using high precision stereotactic radiotherapy. *Cancer.*2007; 109(11):2308-2314.
- 6.-Derrey S, Blond S, Reyns N, et al. Management of cystic craniopharyngiomas with stereotactic endocavitary irradiation using colloidal ¹⁸⁶Re: a retrospective study of 48 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2008;63(6):1045-1053.
- 7.-Dhellemmes P, Vinchon M. Radical Resection for craniopharyngiomas in children: surgical technique and clinical results. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19(suppl I): 329:335.
- 8.-Di Rocco C, Caldarelli M, Tamburrini G Et al. Surgical Management of craniopharyngioma experience with a pediatric series. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19(suppl I): 335-336
- 9.-Fitzek MM, Linggood RM, Adams J, et al. Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma: long term results of the early cohort of patients treated at Harvard Cyclotron Laboratory and Massachusetts General Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2006;64(5):1348-1354.
- 10.-Gardner PA, Kassam AB, Snyderman CH, et al. Outcomes following endoscopic expanded endonasal resection of suprasellar craniopharyngiomas: a case series. *J Neurosurg.*2008; 109(1):6-16.
- 11.-Gardner PA, Prevedello DM, Kassam AB, et al. the evolution of the endonasal approach for craniopharyngiomas. *J Neurosurg.* 2008;108(5):1043-1047.
- 12.- Gonc EN, Yordam N, Ozon A, et al. Endocrinological outcome of different treatment options in childrens with craniopharyngiomas: a retrospective analysis of 66 cases. *Pediatr Neurosurg.* 2004;40(3):112-119.
- 13.- Bartels U, Laperrier N, Bouffet E, Drake J. Intracystic therapies for cystic craniopharyngioma in childhood. *Front Endocrinol.*3:39
- 14.-Jian R, Liu Z, and Ziu C. (2002). Preliminary exploration of the clinical effect of bleomycin on craniopharyngiomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 78,84-94.



CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado



- 15.- Savas A, Erdem A, Tun K, and Kandpolat Y. (2000). Fatal toxic effect of bleomycin on brain Tissue after intracystic chemotherapy for a craniopharyngioma: a case report. *Neurosurgery* 46, 213-216.
- 16.-Julow J, Blacklund E, Lanyi F. et al. (2007). Long term results and late complications after intracavitary Yttrium-90 colloid irradiation of recurrent cystic craniopharyngioma. *Neurosurg*. 61,288-295.
- 17.- Jakacki RI, Cohen B, Jamison C, Mathews V. et al. (2000). Phase II evaluation of interferon-alpha-2a for progressive or recurrent craniopharyngiomas. *J Neurosurg*, 92;255-260.
- 18.-Cavalheiro S, Di Rocco C, Valenzuela S. et al. (2010). Craniopharyngiomas: intratumoral chemotherapy with interferon alpha: a multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurg Focus*. 28, E12.
- 19.- Yassargil MG, Curcic M, Kis M. et al. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long term results in 144 patients. *Journal of Neurosurgery*.1990;73:3-11.
- 20.- Zheng J, Yuan F. Wen C. et al intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. 9.