



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

***“CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE MARCADORES DE CÉLULAS
MADRE TUMORALES CON EL PATRÓN DE RECURRENCIA EN
GLIOBLASTOMA”***

T E S I S

QUE PRESENTA:

DR. YAIR ANTONIO UGALDE HERNÁNDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

NEUROCIROUGÍA

ASESOR:

DRA. BARBARA NETTEL RUEDA.

NEUROCIROJANO ADSCRITO AL MÓDULO DE NEUROCIROUGÍA EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



Ciudad de México,

Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

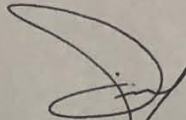
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

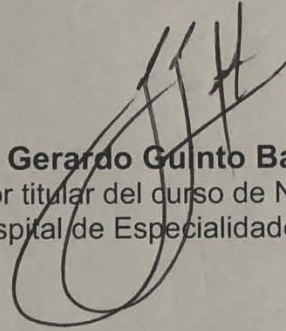
TITULO

**“CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE MARCADORES DE CÉLULAS MADRE
TUMORALES CON EL PATRÓN DE RECURRENCIA EN GLIOBLASTOMA”**



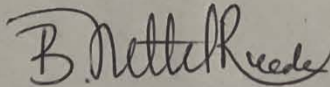
Dra. Diana Menez Díaz

Jefa de la división de educación en salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



Dr. Gerardo Guinto Balanzar

Profesor titular del curso de Neurocirugía
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



Dra. Barbara Nettel Rueda

Asesor de Tesis
Medico Adscrito al Servicio de Neurocirugía
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y guiarme por el camino necesario para cumplir mis metas...

A los pacientes, al Instituto Mexicano del Seguro Social y a la Universidad Nacional Autónoma de México por darme las herramientas necesarias para ejercer mi especialidad con profesionalismo, excelencia, academia, ciencia, honestidad, sentido de justicia y lo más importante de todo: humanismo...

A mis padres por ser mi motor, mi mayor orgullo, mi modelo a seguir, el principal ejemplo de cómo manejarme por la vida, por todo el apoyo, consejos, comprensión, tolerancia, respeto y sobretodo amor brindados en todos estos años...

A mis segundos padres: Emma y Ricardo que siempre han velado por mí...

A mis hermanos y tíos, que siempre han estado conmigo...

A mis maestros por todas las enseñanzas, consejos y ejemplos otorgados en este largo camino y por mostrarme el ejemplo del neurocirujano integral...

A la Dra Bárbara Nettel Rueda por darme la oportunidad y el privilegio de ser su alumno...

A mis hermanas de camino y trayectoria, Karina y Alma, por estos cinco años y los venideros de verdadera amistad...



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Lunes, 18 de junio de 2018.**

DRA. BÁRBARA NETTEL RUEDA
P R E S E N T E

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

CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE MARCADORES DE CÉLULAS MADRE TUMORALES CON EL PATRÓN DE RECURRENCIA EN GLIOBLASTOMA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro
R-2018-3601-074

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
JUSTIFICACIÓN	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	15
MATERIALES, PACIENTES Y MÉTODOS	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	20
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	34

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno (Autor)
Apellido paterno	Ugalde
Apellido materno	Hernández
Nombre	Yair Antonio
Teléfono	55 10146047
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Neurocirugía
Número de Cuenta	303553858

2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno	Nettel
Apellido materno	Rueda
Nombre	Bárbara

3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Nombre	Correlación de la expresión de marcadores de células madre tumorales con el patrón de recurrencia en Glioblastoma
Número de páginas	
Año	2019

RESUMEN

CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE MARCADORES DE CÉLULAS MADRE TUMORALES CON EL PATRÓN DE RECURRENCIA EN GLIOBLASTOMA

ANTECEDENTES: El glioblastoma o glioma de alto grado de malignidad (GAM) es el tumor primario del sistema nervioso central más frecuente, caracterizado por su alto grado de malignidad, atipia celular, proliferación vascular y necrosis, lo que influye en gran medida con el pronóstico y sobrevida de los pacientes. Los astrocitos son las células precursoras de dichos tumores por lo que se han realizado diversas teorías acerca del origen oncológico, de las cuales la determinación de células madre del sistema nervioso ha tomado gran importancia, sobre todo por la similitud entre el patrón tumoral y de las células precursoras, así como con la progresión y recurrencia de la enfermedad.

OBJETIVO: Realizar la correlación entre la presencia cuantitativa de los marcadores de células madre en sistema nervioso central CD133 en tejido tumoral de GAM con la progresión y recurrencia tumoral. así como la relación que tienen con las zonas subventriculares de Berger.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS: Se realizó un estudio incluyendo pacientes con diagnóstico de GAM que se sometieron a resección tumoral que se les ha dado seguimiento seriado con estudios de resonancia magnética y muestras viables para la determinación de CD133 por PCR en tiempo real.

RESULTADOS: En un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, realizado de marzo de 2011 a mayo de 2018 en el servicio de Neurocirugía de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social se recolectaron 35 pacientes con el diagnóstico histopatológico de Glioma de Alto grado de malignidad (GAM), las características sociodemográficas como la edad de diagnóstico y la distribución del género son similares a los reportados en la literatura mundial con el 14% en menores de 40 años y solo un paciente menor de 20 años. En la relación de género con una relación de 1:1.05 en hombres a mujeres respectivamente. La sobrevida total en promedio fue de meses con 27.14, el 20% de nuestros pacientes tuvo

una sobrevida mayor a los 3 años o 36 meses y el 8% (3 pacientes) tuvieron una sobrevida total mayor a 60 meses o 5 años.

En las zonas de Mitch Berger la zona de presentación más común es la III, seguida de la I y luego II y III; la zona II es la que definitivamente presenta un peor pronóstico con una sobrevida total de 8.6 meses y sobrevida libre de progresión tumoral de 4 meses, con una diferencia significativo con las otras zonas en donde presentan los tres grupos una ST mayor a los 20 meses. La positividad de CD133 en la zona II también fue significativamente mayor en este grupo en comparación con las otras zonas.

PALABRAS CLAVE: Glioblastoma, células madre, recurrencia de la enfermedad, CD133.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

El glioblastoma (GB) o glioma de alto grado de malignidad (GAM) es el tumor primario más frecuente y con mayor grado de malignidad del sistema nervioso central, histopatológicamente presenta diferenciación astrocítica, atipia nuclear pleomorfismo celular, actividad mitótica, trombosis vascular, proliferación microvascular y necrosis. Típicamente afecta adultos y preferentemente afecta los hemisferios cerebrales, cuenta aproximadamente del 12 al 15% de las lesiones del sistema nervioso central y del 50 al 60% de las lesiones astrocíticas, es también el más estudiado y consecuentemente sus bases genéticas están mejor descritas que otros tumores, cuenta con dos tipos principales primario (de novo) y el secundario (progresivo) (1,2)

EPIDEMIOLOGÍA

En México, en 2002 fallecieron 58 612 personas por cáncer, lo que correspondió a 12.7 % del total de defunciones en ese año y a una tasa de 52.7 % por 100 mil habitantes. Durante 2002 se identificaron 1547 pacientes fallecidos por tumores de sistema nervioso central, que correspondieron a 2.64 % del total de defunciones, para una tasa de 1.5 por 100 mil. En nuestro país, el GAM constituye cerca de 30 % de los gliomas y 9 % de las neoplasias intracraneales con supervivencia media de 16 meses.

FISIOPATOLOGÍA

La principal característica fisiopatológica de los GAM es la variabilidad genética propiciada los por la variabilidad celular lo que crea un microambiente propicio para el crecimiento tumoral: producción de factores angiogénicos y de crecimiento vascular, factores de inhibición de la respuesta inmune de tipo celular, factores para combatir la microglia y macrófagos activados, inducción astrocitaria para mantenimiento tumoral y modificación de la matriz extracelular para favorecer la invasión tumoral.

Los biomarcadores moleculares mejor estudiados en los GAM 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 GAM 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 (3, 7). Los GAM secundarios, cuya incidencia en la población disminuye con la edad, tienen la mejor supervivencia total independiente de los esquemas de tratamiento, expresan más la mutación IDH1 comparados con los GAM primarios y en la población anciana es infrecuente encontrar una expresión positiva para esta enzima (< 2%) (4). Otras alteraciones genéticas valoradas, tales como la mutación TP53 y la amplificación en el receptor Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) tienen un pésimo pronóstico. Estos cuatro biomarcadores no se han validado en estudios prospectivos (5) y no tienen influencia en decisiones clínicas, excepto la MGMT por su asociación con mejores respuestas a los tratamientos con temozolamida. Las diferentes alteraciones moleculares encontradas en los GBMs 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. Por ejemplo, las mutaciones que inactivan la IDH1 ocurren tempranamente durante la gliomagenesis, mientras que las mutaciones para PTEN y la LOH 10q son hallazgos relevantes en los gliomas que sufren progresión y no se encontraron en las fases tempranas. Para el GBM primario se reportan alteraciones en el EGFR, duplicación para MDM2, mutación en PTEN y la delección homocigota de CDKN2A. Para el GBM secundario se reconocen hallazgos como la amplificación de MET, sobre-expresión de PDGFRA, y mutaciones en IDH1 y TP53 (2, 7, 10).

El TGF β 2 (factor de crecimiento transformante beta) es uno de los principales factores humorales para evadir la respuesta inmune producido por el GAM, mediante la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B por el aumento de expresión de receptores de IL-2, así como la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias, disminuye la activación de las células Natural Killer (NK) y presentadoras de antígeno (APC) y la expresión de los antígenos MHC clase II HLA-DR. Las prostaglandinas, especialmente la PGE2, inhibe la proliferación linfocitaria y diferentes tipos de interleucinas como IL10 (inhibe la liberación de Interferón gamma (IFN γ) por los linfocitos, del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) por los monocitos y la expresión de CMH de clase II); la IL6 y la IL8 (promotoras del crecimiento tumoral al estimular la liberación de factores de crecimiento); y el receptor soluble de IL1 que distorsiona el desencadenamiento de la respuesta fisiológica de respuesta inmune.

En cuanto a los mecanismos celulares de escape el procedimiento es más simple, la célula tumoral elude la inmunovigilancia celular por la escasa expresión de moléculas CMH clase I, por lo que es difícil reconocerlas como células ajenas al organismo. Uno de los mecanismos de escape celular mejor estudiados es la expresión de Fas (CD95), una proteína de la familia del factor de necrosis tumoral y su ligando (FasL) en las células tumorales. Esta proteína induce apoptosis de linfocitos T tanto CD4 como CD8 y su efecto está potenciado en aquellos medios en los que encuentre TGF- β . Además, algunos tumores astrocitarios expresan HLA-G, un subtipo atípico de CMH de clase I que se encuentra en algunos tejidos normales como la placenta, pero también en algunos tumores y parece actuar inhibiendo la función de las células NK y los linfocitos T. Finalmente, se han encontrado múltiples astrocitomas que expresan en sus membranas CD70, proteína transmembrana cuya activación promueve la apoptosis de los linfocitos tanto T como B. Por otro lado, las células tumorales producen una inhibición de la función de las células NK igualmente por mecanismos humorales y celulares, haciendo menos eficaz la respuesta natural antitumoral. Al mismo tiempo se han encontrado células de respuesta inmune adaptativa residentes en el SNC que pueden ser blanco de estimulación como posibilidad terapéutica para alentar la respuesta inmune.

Las dos zonas del cerebro adulto donde está ampliamente confirmada la producción de nuevas neuronas en la vida adulta por medio de las células madre neuronales (NSC, neuronal stem cells), son: la zona subventricular de las paredes del tercer ventrículo (SVZ, subventricular zone) y la capa subgranular del giro dentado del hipocampo. Recientemente se ha observado su estructura con gran detalle, y se ha visto que las NSC de tipo B forman una arquitectura «en rueda», donde su proceso apical central toca el ventrículo, y está rodeado de células endodiales. La señalización por factores de crecimiento es el principal mecanismo para regular la proliferación durante la neurogénesis, tanto in vivo como en los modelos de NSC estudiados en cultivo. Se ha demostrado el efecto de los FGF, EGF, neuregulinas, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado del epitelio pigmentario (PEDF) y algunos neurotransmisores como GABA (8,9).

En 2007 Mitch Berger con su grupo de trabajo propone dividir los GAM según su origen relacionado con la zona subventricular, los cuales divide en cuatro grupos: grupo 1, aquellos tumores que se encuentran en contacto con la SVZ y la corteza cerebral; grupo 2, está en contacto con SVZ pero no con la corteza cerebral; grupo 3, tumores que no están en

contacto con la SVZ pero sí con la corteza; grupo 4, no tienen contacto con la SVZ ni con la corteza (11). Los grupos propuestos guardan relación significativa con la presencia de multifocalidad y por lo tanto con la probabilidad de recurrencia de la enfermedad y el pronóstico y sobrevida. Los pacientes que pertenecen al grupo 1 presentan multifocalidad significativa y los del grupo 4 son confinados (11).

Los marcadores típicos de las NSC son el CD133 y el CD15. Estos marcadores se expresan de manera heterogénea y uniformemente en los cultivos in vitro de NSC. Sin embargo, se han encontrado NSC CD133- presentes en cultivos con la misma potencialidad diferenciadora y la misma capacidad de crecer in vitro (10, 12). Éstas células estarían un largo periodo en G0/G1 del ciclo celular (en CD133+ predominan S, G2 y M) lo que hace pensar que podrían tratarse de NSC de ciclo lento. Por lo tanto, las NSC no son siempre CD133+ o CD15+ sino que su presencia está relacionada con el ciclo celular. A partir del conocimiento de la existencia de estas células y de su capacidad de autorenovación, han sido muchos los grupos investigadores que han abrazado este camino para conseguir una terapia eficaz que actúe frente a enfermedades y desordenes neurodegenerativos. En relación a esto se ha visto que la interleucina-6 (IL-6) juega un papel importantísimo en la diferenciación in vivo de las NSC. En el SNC la IL-6 promueve la diferenciación de células precursoras en oligodendrocitos y astrocitos, activa astrocitos adultos y también funciona como neurotrópico y factor de diferenciación para neuronas del sistema nervioso central y periférico.

Por todo lo propuesto nosotros proponemos que los pacientes que pertenecen al grupo 1 pueden expresar en mayor medida marcadores para células madre neuronales por su origen relacionado con la SVZ y por lo tanto puede influenciar con la probabilidad de recurrencia de la enfermedad. Además, podremos contribuir al conocimiento acerca de la diversidad genética de los diferentes componentes celulares del tumor.

PRONÓSTICO

El glioblastoma continua siendo uno de los tumores malignos más agresivos que se llegan a presentar en el ser humano; a pesar de todos los avances tecnológicos, biológicos y moleculares de los últimos 20 años, los estándares de tratamiento no se han modificado en gran medida, así como el pronóstico de los pacientes con una sobrevida en promedio de 15 meses (13).

JUSTIFICACIÓN

El glioblastoma es el tumor primario del sistema nervioso central más frecuente con una incidencia que va de 2.96 por 100 000 habitantes con una sobrevivencia que se ha modificado de 9 meses en 2002 a 15 meses en 2015, en gran parte por el impacto de la investigación clínica y básica tan amplia en este campo. Basados en los resultados publicados en la literatura, se propone el análisis de recurrencia en el grupo de pacientes operados en Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ya que este tipo de análisis no se ha realizado en México. Además de analizar la recurrencia de los tumores de acuerdo a su localización en relación a la zona subventricular, se analizará la expresión de marcadores moleculares relacionado con la expresión de células madre formadoras de gliomas en el tumor, análisis que tampoco se ha hecho en población mexicana. La determinación de los marcadores propuestos y su relación con la progresión y recurrencia de la enfermedad permitirá ampliar el criterio médico quirúrgico del neurocirujano en la toma de decisiones en la resección tumoral, además de generar conocimiento útil para estudios venideros.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El pronóstico de los pacientes con diagnóstico de GAM se modifica en forma importante cuando es posible realizar la resección quirúrgica completa de la porción de tumor que refuerza tras la administración del medio de contraste en los estudios de imagen, específicamente en la resonancia magnética. La determinación de los marcadores de superficie de células madre neuronales de los tumores originados en las distintas zonas subventriculares permitirá ampliar dicha clasificación enfocada al pronóstico del paciente y al grado de resección necesario para lograr el mayor periodo de tiempo libre de enfermedad en caso de corroborar nuestra hipótesis. Por lo tanto se genera de siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación que existe entre la recurrencia de los gliomas de alto grado de malignidad con la expresión de marcadores de células madre neuronales tumorales y la relación que guarda la recurrencia y sobrevida total y con la zona subventricular?

HIPÓTESIS GENERAL

La presencia de los marcadores de células madre neuronales se expresarán en mayor porcentaje en las zonas subventriculares de peor pronóstico como la zona I y IV de Berger, por lo tanto los tumores con expresión de células madre neuronales más alta recurren en menor tiempo que en los que la expresión es menor.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar la correlación entre la recurrencia tumoral con la presencia cualitativa de los marcadores de células madre en sistema nervioso central CD133 en tejido tumoral de GAM, así como la relación que tiene la recurrencia con la localización del tumor en relación con las zonas subventriculares de Berger.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Integrar una serie retrospectiva de pacientes con diagnóstico de GAM operados en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI a los cuales se le haya realizado estudios de seguimiento de la enfermedad
2. Realizar la determinación de CD133 por PCR en tiempo real en tejido tumoral fijado en parafina de pacientes con diagnóstico de GAM operados en el servicio de Neurocirugía
3. Clasificar a los pacientes de acuerdo al estudio prequirúrgico según la clasificación de zonas subventriculares de Berger

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:

Observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes con diagnóstico histopatológico de glioma de alto grado de malignidad operados en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI con seguimiento de la enfermedad.

MUESTRA:

Pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado de malignidad que cuentan con estudio de resonancia magnética preoperatoria, que se sometieron a resección del tumor a partir de marzo de 2011 a mayo de 2018 y que se les realizó estudio de resonancia magnética en las primeras 48 horas posteriores a la cirugía y en el seguimiento hasta la recurrencia.

SELECCIÓN DE PACIENTES

TAMAÑO DE MUESTRA: Dado que es un estudio longitudinal no requiere cálculo del tamaño de muestra, se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de selección en el periodo referido.

Tipo de Muestreo: No probabilístico por conveniencia

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes operados en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI diagnóstico de histopatológico de glioma de alto grado de malignidad.
2. Pacientes con estudio de resonancia magnética preoperatoria y postoperatortria en las consultas de seguimiento
3. Pacientes con tejido viable para la realización de PCR en tiempo real para la determinación de marcadores de células madre neuronales.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico diferente al de glioma de alto grado de malignidad

2. Pacientes que hayan recibido algún otro tipo de tratamiento antes de la resección quirúrgica, por ejemplo: radioterapia y/o quimioterapia
3. Pacientes que sus estudios o bloque de parafina presenten artefactos que impidan el análisis adecuado del estudio
4. Pacientes que no completan el seguimiento

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

VARIABLE DESCRIPTORA	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE.	ESCALA DE MEDICION.	INDICADOR.
Edad	Numero de años que tiene el paciente desde que nace hasta el momento de ingreso al estudio.	Numero de años reportado por el paciente y corroborado por el expeiente clínico.	Descriptiva	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Condición orgánica que diferencia hombres y mujeres	Condición orgánica reportada por el paciente y corroborado en el expediente clínico.	Descriptiva.	Cualitativa Nominal.	Hombre/Mujer
Localización (Lóbulo)	Área del cerebro delimitada por cisuras primarias de acuerdo a la clasificación de Broca.	Área del cerebro delimitada por cisuras primarias de acuerdo a la clasificación de Broca.	Descriptiva.	Cualitativa Nominal	Frontal, Parietal, Temporal, Occipital, Insular, Limbico.
Localización en la zona subventricular	Área del cerebro en relación a las zonas subventriculares de acuerdo a lo publicado por Mitch Berger en 2007	Área del cerebro en relación a las zonas subventriculares de acuerdo a lo publicado por Mitch Berger en 2007	Descriptiva.	Cualitativa Nominal	Zona I, zona II, zona III y zona IV
Recurrencia tumoral	Presencia en estudio de imagen postquirúrgico de seguimiento de lesión neoplásica relacionada con la neoplasia primaria	Presencia en estudio de imagen postquirúrgico de seguimiento de lesión neoplásica relacionada con la neoplasia primaria	Descriptiva	Cualitativa Nominal	Sí / No
Tiempo de recurrencia	Lapso de meses en el cual se presenta recrecimiento de tumor en el estudio de imagen postquirúrgico de seguimiento	Lapso de meses en el cual hay ausencia de tumor en el estudio de imagen postquirúrgico de seguimiento	Descriptiva	Cuantitativa continua	Meses
Marcador CD133	Marcador de membrana celular en células madre de origen en sistema nervioso central	Marcador de membrana celular en células madre de origen en sistema nervioso central	Descriptiva.	Cualitativa Nominal	Sí / No

1. Se obtuvieron pacientes que hayan sido operados con diagnóstico de glioma de alto grado de malignidad de la base de datos del servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Se revisaron expedientes clínicos para la obtención de variables demográficas como edad, sexo, localización de lesión y cuadro clínico.
3. Se obtuvieron las resonancias magnéticas preoperatorias y postoperatorias de los pacientes de la base de datos para su análisis.
4. El tesista recolectó datos clínicos y demográficos.

5. El Dra Iris Feria y su equipo de trabajo realizó la determinación de CD133 en tejido tumoral
6. Se analizaron los datos obtenidos por el tesista y el asesor de tesis.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO:

El estudio es factible debido a que se cuenta con la disponibilidad de recursos humanos y materiales para su realización, así como el área física necesaria.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por las características del estudio, siendo un estudio observacional, descriptivo, se considera SIN RIESGO de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud: Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

El presente proyecto se ajusta 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. Se anexa un instructivo en donde se especifica en lenguaje claro y sencillo los objetivos del proyecto, los beneficios esperados en los datos obtenidos para el diagnóstico oportuno, la manera en que participarán los pacientes, la utilización del material obtenido para cumplir con los objetivos planteados, así como hacer hincapié que en caso de solicitar su separación del estudio, no influirá en la atención médica que sea necesaria. Al final del instructivo se anexa la hoja de consentimiento informado que incluye un resumen de lo anotado en el instructivo, también en lenguaje claro y sencillo, y un espacio en donde el paciente acepta participar en el proyecto, anotándose nombre y firma (huella digital) del paciente, de un testigo y del investigador responsable.

APEGO A NORMATIVAS Y TRATADOS

El presente proyecto se ajusta 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.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo consentimiento para uso de la información en el contexto del protocolo: “Asociación de los marcadores moleculares con el grado de malignidad, supervivencia, calidad de vida y cognición en pacientes con glioma cerebral”, el cual cuenta con la posibilidad de extensión de protocolos nuevos a partir de las muestras obtenidas.

POTENCIALES BENEFICIOS

Los pacientes no tienen beneficio alguno.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS:

El estudio será realizado por:

1. Médicos del servicio de Neurocirugía (Dr. Yair Antonio Ugalde Hernández, residente de 6to año de la especialidad de Neurocirugía como investigador principal, Dra. Bárbara Nettel Rueda, médico adscrito al servicio de Neurocirugía como asesor clínico y metodológico)

El servicio de Neurocirugía cuenta con los recursos físicos necesarios: sistema de imágenes, software IMPAX, área física para el análisis de los estudios de imagen.

El servicio de Neurocirugía cuenta con la información requerida para la realización del estudio por lo que no se requiere de recursos financieros.

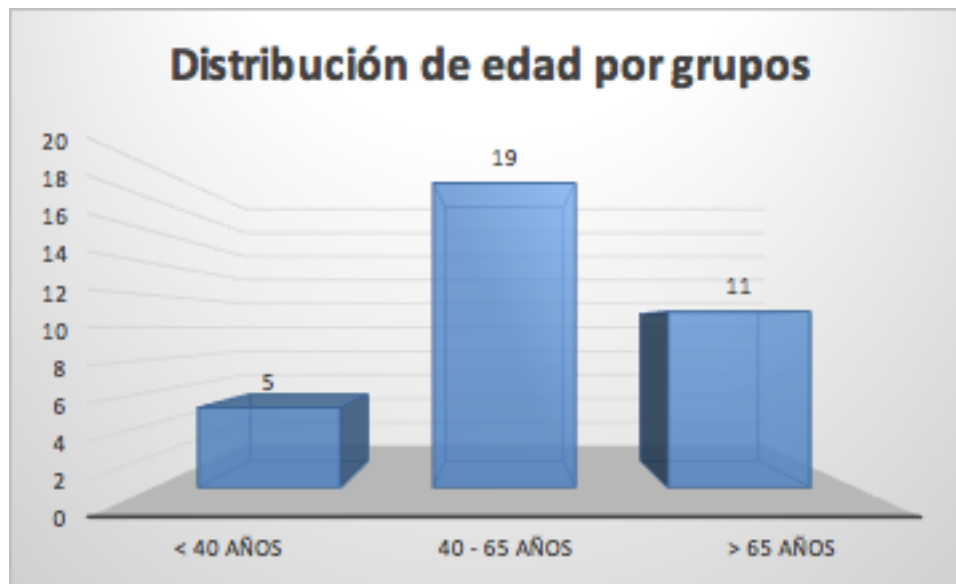
La Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas cuenta con los recursos físicos necesarios para la realización del PCR en tiempo real para la determinación del CD133, por lo que no se requiere de recursos financieros

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para variables cuantitativas, de acuerdo a las pruebas de distribución, si es normal, se resumieron en medias y desviación estándar, si no es normal en medianas y rangos. Para variables cualitativas se realizaron frecuencias relativas y porcentajes. Los datos se resumieron en gráficas y tablas.

RESULTADOS

En un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, realizado de marzo de 2011 a mayo de 2018 en el servicio de Neurocirugía de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social se recolectaron 35 pacientes con el diagnóstico histopatológico de Glioma de Alto grado de malignidad (GAM) con una media de edad de 56.31 años (rango de 17 a 81, +- 15.7); destaca dentro de los grupos de edad que la mayor concentración de paciente estuvo entre los 40 y 65 años con 19 pacientes (54.2%), por debajo de los 40 años el 14.2% (5 pacientes) y por arriba de los 65 años encontramos 11 pacientes que representa el 31.4% (Gráfica 1).



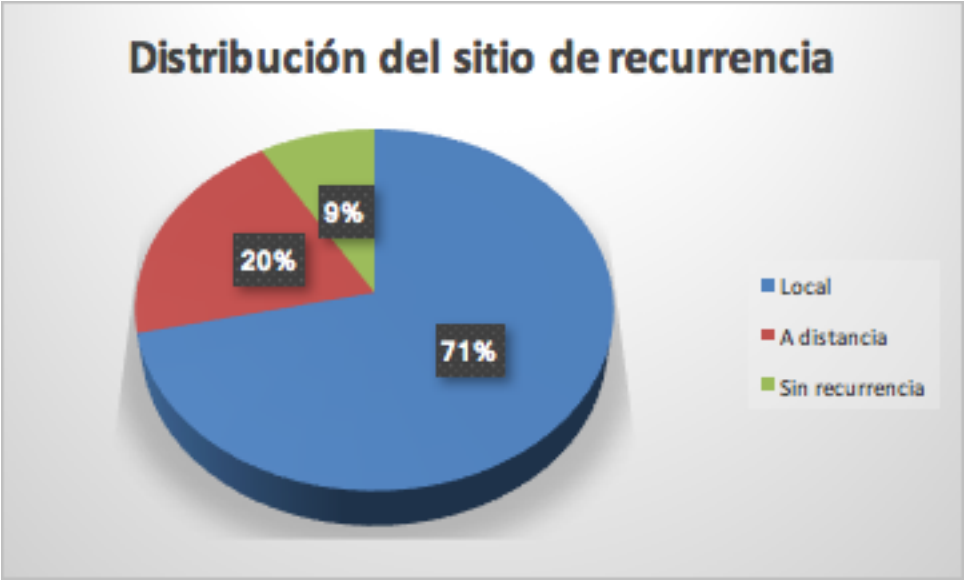
Gráfica 1: Distribución de edad por grupos

En la distribución por género de nuestra población se encontró un 51.5% de predominancia del género femenino con un total de 18 pacientes y el 48.5% del masculino, sin hallar diferencia en cuanto a la distribución en lo reportado universalmente (Gráfica 2), en donde el promedio de edad en grupo del género femenino fue de 57.88 años (rango de 28 a 81, +- 15.8) y en el masculino de 54.64 (rango de 17 a 81, +- 15.8) sin encontrar diferencias significativas; únicamente cabe destacar el caso del paciente masculino de 17 años que sale ampliamente del rango de edad esperado para la enfermedad.

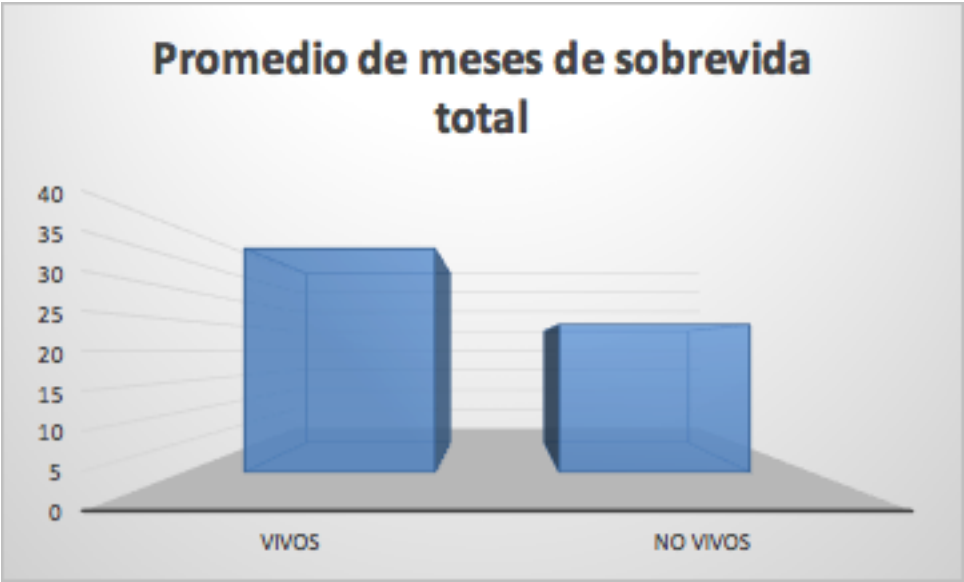


Gráfica 2: Distribución por género

Dentro del seguimiento realizado a los 35 pacientes de nuestro universo de trabajo tuvimos un total de 86 meses de marzo de 2011 a mayo de 2018, en los cuales pudimos describir la sobrevida libre de progresión tumoral o recurrencia tumoral (SLPT) definida como la presencia de recrescimiento tumoral en los estudios de control postquirúrgico, en donde se encontraron 32 pacientes con recurrencia (92%) y solo 3 pacientes que hasta el momento están libres de enfermedad (8%); dentro de la recurrencia el 71.4% (25 pacientes) fue local o donde se había presentado el tumor previamente y 7 pacientes tuvieron crecimiento tumoral a distancia (2%), (Gráfica 3). Cabe destacar que el promedio de meses de recurrencia fue de 13.21 con un rango que va de 2 hasta 47 meses (DE ± 10.03 meses); al hacer una comparación entre géneros no se encuentra diferencia significativa en las medias con un 13.4 en el género femenino y de 13 meses en el masculino. Así mismo, se encontró que la sobrevida total (ST) fue de 27.14 meses en promedio (rango 4 - 76, ± 18.79), de los cuales 8 pacientes se encuentran vivos al cierre del seguimiento con un total de 295 meses (media de 36.87, rango de 17 - 73), y 27 no vivos con un total de 655 meses con una media de 24.2 (rango de 17 - 73), (Gráfica 4).



Gráfica 3: Distribución del sitio de recurrencia



Gráfica 4: Promedio de meses de sobrevida total

Dentro de la clasificación de las zonas subventriculares (ZSV) realizada por Mitch Berger en 2007 expuesta previamente encontramos que la mayoría de nuestros pacientes se encuentran en la zona III con un total de 15 pacientes (42.8%), seguido de la zona I con el 22.8% (8 pacientes) y las zonas II y IV con el mismo número de pacientes con 6 (17.14%), (Gráfica 5).



Gráfica 5: Distribución por zonas subventriculares

La relación del género con la ZSV se encuentra una mayor predominancia de hombres con 7 (87.5%) contra 1 (12.5%) mujer en la zona I; en la zona II se encuentran 5 (71.42%) y 2 (28.5%), respectivamente; en la zona III: 5 (33.3%) del género masculino y 10 (66.6%) del femenino; por último 5 (83.3%) mujeres y 1 (16.6%) hombre en la zona IV.

Así mismo se realizó la determinación de CD133 en tejido tumoral resecado por medio de cirugía programada, con una resección total de la lesión en la mayoría de los casos. El tejido fue procesado sometido al procedimiento estandarizado para la determinación de CD133 por PCR en tiempo real en el laboratorio de Investigación en Enfermedades Neurológicas de dicha UMAE, se encontraron los siguientes valores: punto de corte en 0.40 \pm 0.27, con un total de 17 muestras positivas y de 10 negativas para CD133, con 8 muestras no viables para la determinación, con rangos de valores que van de 0.21 a 12.85 (media de 2.36, \pm 4.86).

Al realizar un análisis bivariable entre grupos de comparación con muestras con distribución normal sometidos a pruebas tanto paramétricas como no paramétricas (T de student y Xi cuadrada), encontramos las siguientes asociaciones:

- 1) Sobrevida total (ST) en meses y la edad se crearon dos grupos: grupo 1, de < 60 años y el grupo 2, de > 60 años, careciendo de significancia la comparación entre ambos (p 0.067, con medias de 32.05 vs 22.5). Al comparar la ST entre los grupos de género tampoco se encontró significancia con una p 0.129 (medias de 23.4 vs 30.6). La importancia radicó al realizar el análisis comparativo con las zonas subventriculares con una diferencia ampliamente significativa entre la zona II con las zonas I, III y IV (II vs I: p 0.002, medias de 8.6 vs 40.5; II vs III: p 0.003, medias de 8.6 vs 23.4; II vs IV: p 0.005, medias de 8.6 vs 37.5), así como con la zona III con las zonas restantes (III vs I: p 0.011, medias de 23.4 vs 40.5; III vs IV: p 0.031, medias de 23.4 vs 37.5), (Gráfica 6).
- 2) Sobrevida libre de progresión tumoral o recurrencia en meses con los grupos y variables previamente mencionados, con ausencia de significancia con la edad (p 0.11, medias de 11.75 vs 14.76) y con el género (p 0.41, medias de 13.4 vs 13). También se encontró diferencia significativa en la SLPT entre las zonas SV II con las otras zonas respectivamente (II vs I: p 0.001, medias de 4.8 vs 20.8; II vs III: p 0.01, medias de 4.8 vs 11.26; II vs IV: p 0.05, medias de 4.8 vs 16.25), (Gráfica 7).



Gráfica 6: Relación de la Sobrevida total con las Zonas Subventriculares



Gráfica 7: Relación de la Sobrevida libre de progresión tumoral con las Zonas Subventriculares

3) En la determinación de la positividad de CD133 descrita previamente no se encontró diferencia significativa al realizar la comparación entre los grupos de edad y género (p 0.45 y p 0.09, respectivamente). Al analizar la relación con las zonas subventriculares, nuevamente resalta la zona II al encontrar la mayor positividad (II vs I: p 0.001; II vs III p 0.01; II vs IV p 0.05), (Gráfica 8). No se pudo demostrar la positividad de CD133 como factor de riesgo para la $ST < 15$ meses, realizando un análisis con prueba de χ^2 con un valor de 2.93 (ausencia de significancia con $\chi^2 < 3.84$, $p > 0.05$), (Tabla 1), ni como factor de riesgo para la presencia de diseminación a distancia con prueba de χ^2 con un valor de 0.74 (ausencia de significancia con $\chi^2 < 3.84$, $p > 0.05$), (Tabla 2).

Tabla 1: Relación de la positividad de CD133 con la ST

	CD133 +	CD133 -
ST > 15 meses	7	1
ST < 15 meses	10	9

Tabla 2: Relación de la positividad de CD133 con la diseminación a distancia

	CD133 +	CD133 -
Diseminación local	13	5
Diseminación a distancia	3	3



Gráfica 8: Relación de la determinación de CD33 con la ZSV

DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos en el presente trabajo se pueden destacar varios puntos de importancia. El primero en tomar en cuenta es el hecho de que los casos incluidos con el diagnóstico de Glioma de alto grado de malignidad admitidos en un tercer nivel de atención, las características sociodemográficas como la edad de diagnóstico y la distribución del género son similares a los reportados en la literatura mundial con un pico de incidencia de los 45 a los 65 años, con el 80% de los casos en mayores de 50 años y solo el 1% en menores de 20 años (14), muy similar a nuestros datos con el 14% en menores de 40 años y solo un paciente menor de 20 años. En cuanto a la relación de género, se muestra nuevamente una relación concordante con lo descrito en donde en las diferentes series se muestra una relación de hombres a mujeres de 1.26 - 1.28 (15), con una relación de 1:1.05 en hombres a mujeres respectivamente.

En el análisis de la sobrevida total encontramos la primer disyuntiva en relación a los trabajos publicados previamente, en donde resalta el aumento en el promedio total de meses con 27.14 en comparación con lo reportado por Oghaki en sus series (16) con un promedio de sobrevida de 15 meses, con tan solo el 3% de pacientes con ST de 3 años. En nuestra serie el 20% de nuestros pacientes tuvo una sobrevida mayor a los 3 años o 36 meses y el 8% (3 pacientes) tuvieron una sobrevida total mayor a 60 meses o 5 años, lo que puede deberse entre otras cosas a la variabilidad genética de nuestra población misma y a la variabilidad genética del tumor en sí que determina la proliferación celular, la angiogénesis, la capacidad de diseminar, la respuesta a tratamiento con quimioterapia y a radioterapia.

El siguiente punto a analizar es la distribución por zonas de Mitch Berger, de acuerdo a su trabajo publicado en 2007, él divide a las zonas en cuatro puntos, la zona I: que involucra la ZSV y la corteza, la zona II: únicamente la ZSV, la zona III: únicamente la corteza y la IV: no tiene contacto con la ZSV ni con la corteza. La zona I es el más común de presentación, seguido del III y IV y luego la zona II, en donde encontramos la primer diferencia con nuestro trabajo en donde la zona de presentación más común es la III, seguida de la I y luego II y III. Posteriormente en el trabajo realizado por Jafri en 2013, se reporta que la SZV I presenta la menor sobrevida en comparación con las diferentes zonas. destacando dicho trabajo la importancia de la invasión de la zona subventricular con el pronóstico de la patología y el posible involucro de la presencia de células madre neuronales como determinantes de la

progresión y pronóstico de la enfermedad. En nuestra revisión la zona II es la que definitivamente presenta un peor pronóstico con una supervivencia total de 8.6 meses y supervivencia libre de progresión tumoral de 4 meses, con una diferencia significativa con las otras zonas en donde presentan los tres grupos una ST mayor a los 20 meses. La zona III también muestra diferencia significativa en la ST comparada con la zona I y IV, en contrapunto con lo reportado previamente en donde la zona III no figuraba como factor de mal pronóstico en dicha revisión. La positividad de CD133 en la zona II también fue significativamente mayor en este grupo en comparación con las otras zonas lo que implica y resalta la importancia de la participación activa de las células madre neuronales en la rápida progresión de la enfermedad. Así mismo, fallamos en demostrar la implicación del CD133 como factor de riesgo para disminuir la supervivencia total a menos de 15 meses. En los últimos años se han propuesto modelos globales de comunicación y microambiente en el tejido tumoral de los GAM, del cual las células dañadas pueden ser rescatadas por la interconexión citoplasmática y nuclear en esta especie de sincitio en donde existe paso de elementos inorgánicos, genéticos y proteínas para cambiar el fenotipo celular, que podría explicar el porque después de una resección tumoral parcial, radioterapia y quimioterapia pueden cambiar el nicho tumoral y virar a una modalidad más agresiva del tumor, favorecer la recurrencia y el recrecimiento a distancia. Sin duda la implicación de la zona cerebral afectada puede influenciar en gran medida a esta posibilidad, las zonas con mayor irrigación sanguínea, con barrera hematoencefálica más endeble y con una tasa de mayor concentración de células madre neuronales pueden favorecer a las recidivas y al recrecimiento tumoral. Las formas en que el GAM puede dar siembras a distancia puede ser explicado por la compleja red de interconexiones entre las células tumorales y células sanas por medio de fibras blancas comisurales que amplían y favorecen el nicho tumoral.

CONSLUSIONES

En el presente trabajo se expone la revisión de 35 pacientes con el diagnóstico de GAM operados en un centro de tercer nivel, en donde las características sociodemográficas son similares a lo reportado en la literatura global. Uno de los puntos a destacar es que la sobrevida total es marcadamente mayor con 27 meses en nuestra población comparado con los 15 meses considerados en los reportes previos, así como una sobrevida libre de progresión tumoral mayor, en promedio 13.21 meses para la primer recidiva. Otro punto importante es recalcar que en nuestra población la zona SV tipo II es la que presenta el peor pronóstico en comparación con las otras zonas, con una ST y SLPT menores considerablemente, de 8.6 y 4 meses respectivamente, con significancia estadística demostrada. La zona tipo II también presenta mayor positividad de CD133 en comparación con las otras zonas, lo que también puede corresponder con el mayor involucro de las células madre neuronales en el proceso fisiopatológico del tumor y con la progresión tumoral. Al realizar comparaciones estadísticas para determinar si la presencia de CD133 es un factor de riesgo para una ST menor de 15 meses no se pudo demostrar relación significativa. Por lo tanto resaltamos la importancia de nuestra revisión como el primer trabajo realizado en población mexicana en donde se determina la presencia de células madres neuronales en relación con al sobrevida y recurrencia tumoral y con las diferentes zonas subventriculares de Berger. Resaltamos la importancia de realizar un panel completo de determinación de células madre neuronales con CD15 y A2B5 para ampliar el análisis.

BIBLIOGRAFIA

1. Huttner A. Overview of primary brain tumors pathologic classification, epidemiology, molecular biology, and prognostic markers. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012; 26:715–732
2. Mikuni N, Miyamoto S. Surgical treatment for glioma: extent of resection applying functional neurosurgery. *Neurol Med Chir* 2010; 720-726
3. Anton K, Baehring JM, Mayer T. Glioblastoma Multiforme Overview of Current Treatment and Future Perspectives. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012; 26: 825–853
4. Suva ML, Louis DN. Next-generation molecular genetics of brain tumours. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 681–689
5. Duan X, Kang E, Liu CY, Ming GL, et al. Development of neural stem cell in the adult brain. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18, 108-115
6. Holdhoff M, Yovino SG, Boadu O, et al. Blood-based biomarkers for malignant gliomas. *J Neurooncol* 2013; 113: 345–352.
7. Lledo PM, Merkle FT, Álvarez-Buylla A. Origin and function of olfactory bulb interneuron diversity. *Trends Neurosci* 2008; 31: 392-400
8. Nader Sanai Mei Yin Polley et. al An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas,. *J Neurosurg* 2011; 1: 3-8
9. Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2012; 108: 11–27.
10. Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: Diagnostic, prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 717–726
11. Popova S, Bergqvist M, Dimberg A, Edqvist P, et al. Subtyping of gliomas of various WHO grades by the application of immunohistochemistry. *Histopathology.* 2014; 64: 365–379
12. Lim DA, Cha S, Berger M, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro-oncology* 2007; 10: 424-429.
13. Broekman M, Maas S, Abels E, et al. Multidimensional communication in the microenvironments of glioblastoma. *Nat Rev Neurol* 2018; doi: 10.1038/ s41582-018-0025-8
14. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004; 64: 6892-6899

15. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005;109: 93-109
16. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 479-489
17. Jafri N, Clarke J, Weinberg V, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival. *Neuro-Oncol* 2013; 15: 91 - 96

UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN ENFERMEDADES NEUROLOGICAS,
SERVICIO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES,
SIGLO XXI, EN COLABORACION CON EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA "MANUEL VELASCO SUÁREZ"

INSTRUCTIVO DE INFORMACION PARA LOS PACIENTES CANDIDATOS A
PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION: **ASOCIACIÓN DE LOS
MARCADORES MOLECULARES CON EL GRADO DE MALIGNIDAD, SOBREVIDA,
CALIDAD DE VIDA Y COGNICIÓN EN PACIENTES CON GLIOMA CEREBRAL.**
(Registro -----).

A) PROPOSITO

Los MARCADORES MOLECULARES son compuestos que pueden o no estar presentes en los tumores cerebrales y en diferente cantidad. Hay muchos compuestos en el cuerpo, pero en este estudio solo se estudian cuatro que están relacionados con la capacidad que tiene el cuerpo en reparar sus células contra daños externos, identificar sustancias que nos dañan, la velocidad con la que las células se reproducen y mueren. Estas características permiten a los investigadores, médicos tratantes y al propio paciente, conocer el grado de malignidad del tumor, suponer cual sería el mejor tratamiento (quimioterapia y/o radioterapia) y el tipo de cirugía que más conviene, tomando en cuenta el tiempo que el paciente permanece con vida después de la operación y la capacidad de valerse por si mismo.

En otros países, estos marcadores moleculares ya han sido identificados de forma separada en un tipo tumores cerebrales llamados gliomas y actualmente dan información útil para el paciente; sin embargo en México no se han estudiado, por lo que en este trabajo sería el primer paso para conocer mejor como se comportan los tumores de nuestros pacientes. Por lo anterior, es importante tomar un pequeño pedazo del tumor, para analizarlo y vigilar el estado de salud del paciente durante el tiempo que sea necesario.

B) FORMA DE PARTICIPACION DEL PACIENTE.

Para que el paciente sea incluido en este proyecto de investigación deberá firmar por escrito la hoja de CONSENTIMIENTO INFORMADO, que está al final de esta explicación. El paciente tiene absoluta libertad de participar en este proyecto o negarse a hacerlo, sin que esto último haga que su atención médica sea deficiente. El paciente (o sus

familiares cuando sea el caso) tiene también la libertad de decidir retirarse del proyecto, aún después de haberse realizado la cirugía. Tampoco en este último caso la atención médica que recibirá después será deficiente, comprometiéndose los médicos participantes en el proyecto de investigación a darle el tratamiento que se les da normalmente a este tipo de enfermos. El paciente debe saber que su identidad en este estudio es confidencial y que los datos obtenidos en el mismo servirán para ser publicados en una revista de divulgación científica.

La obtención del tejido será por una única vez y después el médico revisará su estado de salud y el tipo de actividades que realiza en su vida diaria.

D) PROCEDIMIENTOS QUE SE LE PRACTICARÁN AL PACIENTE:

Todos los pacientes que hayan aceptado participar en el proyecto de investigación y firmen la CARTA DE CONSENTIMIENTO estarán bajo vigilancia y evaluaciones médicas frecuentes que le harán acudir al hospital por lo menos una vez por mes. Las evaluaciones clínicas y de laboratorio se harán antes de iniciar la cirugía. La vigilancia médica se hará a través de citas médicas al Servicio de Neurocirugía.

Las muestras para los exámenes de sangre (biometría hemática completa, química sanguínea, prueba de función hepática, examen general de orina y urocultivo) serán procesados en el Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades. Los exámenes clínicos serán realizados por investigadores del Servicio de Neurología. Los marcadores moleculares serán identificados en la Unidad de Investigaciones Médicas en Enfermedades Neurológicas del Hospital de Especialidades, C.M.N. Siglo XXI, IMSS.

Es importante recalcar a los pacientes las posibles molestias e incomodidades a las que estarán sujetos durante las evaluaciones. Los exámenes de laboratorio (biometría hemática, pruebas de función hepática) serán tomados con un solo piquete en el Laboratorio Central.

E) RIESGOS POTENCIALES

Se sabe que durante la toma de la biopsia, durante la cirugía el paciente o también en el periodo hospitalización después de la operación el paciente se encuentra en riesgo debido a la naturaleza de la enfermedad.

F) BENEFICIOS ESPERADOS

Como se comentó previamente, hasta el momento no existen en México estudios que relacionen el grado de malignidad del tumor con el tiempo de supervivencia y la capacidad de valerse por sí mismo después de la cirugía. Lo anterior ha sido estudiado en otros países y ha permitido dar un mejor diagnóstico al paciente y proponer la aplicación o no de los tratamientos. Estos estudios indican que si está presente alguno de los marcadores moleculares que se relaciona con la capacidad que tiene el cuerpo para reparar sus propias células, la aplicación de una quimioterapia clásica (por ejemplo temozolamida) no ayudará al paciente. Por otro lado, los marcadores moleculares que identifican las sustancias que nos dañan, aquellas que hacen que crezcan más rápido o mueran más lentamente, si se encuentran en grandes cantidades, forman tumores más malignos, afectando la salud del paciente más rápidamente. Conociendo toda esta información el médico a cargo del paciente podrá tomar mejores decisiones con respecto al tratamiento a elegir y a los cuidados que se deberán realizar después de la operación.

Todas las dudas en torno a este instructivo deberán ser aclaradas antes de firmar la Carta de Consentimiento por el Investigador Responsable. Durante el tiempo que dure este proyecto de investigación, los pacientes podrán acudir al Servicio de Neurocirugía, a la Unidad de Investigaciones Médicas en Enfermedades Neurológicas o comunicarse telefónicamente para aclarar dudas de cualquier índole o solicitar información adicional.

Investigadores responsables: Dra. Iris A. Feria Romero y Dra. Bárbara Nettel.

Tels. 55-78-02-40, 56-27-69-00 extensiones 21365 y 21366.

Monitor del estudio: Dr. Israel Grijalva

UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN ENFERMEDADES NEUROLOGICAS,
SERVICIO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES,
SIGLO XXI, EN COLABORACION CON EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA "MANUEL VELASCO SUÁREZ"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ACEPTO PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION DENOMINADO: **ASOCIACIÓN DE LOS MARCADORES MOLECULARES CON EL GRADO DE MALIGNIDAD, SOBREVIDA Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON GLIOMA CEREBRAL.** (Registro -----).

Sé que en el presente proyecto de investigación se busca saber si los pacientes con un tipo de tumor cerebral conocido como glioma contienen en poca o mucha cantidad, compuestos conocidos como marcadores moleculares que tienen la función de reparar a las células contra daños externos, identificar sustancias que nos dañan, la velocidad con la que las células se reproducen, así como la muerte de la célula. El tejido a analizar se obtendrá durante operación que se me realice como parte de mi tratamiento. Una vez que me recupere de la cirugía, se me harán estudios una vez por mes para evaluar el tipo de actividades que realizo y como he respondido al tratamiento, durante un tiempo máximo de 5 años. La información obtenida ayudará a mi doctor a decidir en otros pacientes con mi misma enfermedad que tratamiento les conviene más para que vivan más tiempo y puedan hacer más cosas por si mismos.

Conozco que tengo absoluta libertad de participar, negarme a hacerlo o retirarme de este proyecto de investigación, aún después de haberse realizado la cirugía, comprometiéndose los médicos participantes a darme la misma calidad en el trato y el tratamiento que se les da normalmente a enfermos como yo.

México, D.F. a ____ de _____ de ____.

-
Nombre y firma del paciente

-
Nombre y firma de un testigo

-
Dra. Iris A. Feria Romero
Investigador biomédico

-
Dr. Mario Alonso o Dra. Bárbara Nettel
Médico tratante e Investigador clínico

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA

NOMBRE DEL PACIENTE AFILIACIÓN

Ciudad de México, Fecha

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La Dra. BARBARA NETTEL RUEDA y el equipo médico que con ella colabora en la atención de nuestro familiar, nos ha informado que NOMBRE DEL PACIENTE presenta una **lesión tumoral** localización. Para su tratamiento nosotros hemos aceptado que se le realice un procedimiento neuroquirúrgico que se nos ha explicado ampliamente y que hemos entendido, el cual consiste en un abordaje sitio de la herida (**incisión de la piel**), sitio de la craniotomía (**hacer una apertura en el hueso**) y **resección de la lesión (es decir, quitar el tumor)**.

Entendemos que este procedimiento quirúrgico requiere de anestesia general y de la aplicación de medicamentos para dicho procedimiento, así como de gases anestésicos que tienen riesgos conocidos que van desde la alergia a los mismos hasta el riesgo de la muerte durante la inducción de la anestesia.

Además de los riesgos anestésicos, hemos entendido que el procedimiento quirúrgico es una cirugía mayor y que como tal existe el riesgo de complicaciones las cuales varían en grado de gravedad y frecuencia de presentación, que incluyen la muerte, y que pueden consistir en:

- Edema cerebral (inflamación del cerebro) tanto durante la operación como después de la cirugía;
- Infarto cerebral, lo que significa que una parte o la totalidad del cerebro puede morir;
- Sangrado transoperatorio el cual sea difícil de controlar, que se requiera de la transfusión de sangre y que puede poner en riesgo la vida de nuestro familiar;
- Lesión de estructuras neurovasculares (es decir, de arterias, venas, nervios y el cerebro como tal) que conllevarían a un déficit neurológico agregado (como por ejemplo alteraciones del lenguaje, disminución de la fuerza de las extremidades, alteraciones de la sensibilidad, alteraciones del equilibrio y de la coordinación, entre otros **se especifica de acuerdo a la localización del tumor**);
- Cualquier alteración de las funciones neurológicas, que incluyen: trastornos de la conducta o de la personalidad; confusión, desorientación o desconocimiento del medio que lo rodea; imposibilidad para hablar totalmente, o para entender lo que se le habla o ambas; pérdida del juicio o la capacidad de raciocinio, realizar cálculos; pérdida parcial o absoluta de la memoria, sea reciente, mediata o antigua; imposibilidad para oler; ceguera de uno o ambos ojos, o de una parte o de la totalidad del campo visual; imposibilidad para mover uno o ambos ojos; imposibilidad para levantar el o los párpados; sordera; imposibilidad para tragar o ronquera; parálisis de la cara, de la lengua, de una o todas las extremidades; pérdida de la sensibilidad de la cara, de una o de todas las extremidades o de la sensibilidad del gusto; pérdida del equilibrio o imposibilidad para caminar; puede llegar a presentar coma irreversible y eventualmente la muerte
- Formación de hematoma (coágulo), subgaleal (entre la piel y el hueso), epidural (entre el hueso y la duramadre), subdural (por debajo de la duramadre) o en el lecho quirúrgico (en el lugar donde está el tumor), el cual dependiendo de su tamaño y de las consecuencias clínicas sobre nuestro familiar, puede requerir de una nueva intervención quirúrgica para evacuarlo;
- También entendemos que existe la posibilidad de que se forme un hematoma (coágulo) en un sitio distante al sitio de la cirugía;

- Fístula de líquido cefalorraquídeo (salida del líquido que circula en el cerebro), la cual puede llegar a requerir de una nueva intervención quirúrgica para su resolución definitiva en caso de que las medidas conservadoras lleguen a fallar y entendemos que una fístula de líquido cefalorraquídeo puede favorecer la presencia de neuroinfección;
- Infección y/o dehiscencia de la herida quirúrgica (la herida quirúrgica se abra a pesar de la suturas); infección de tejidos blandos, hueso, meninges o encéfalo;
- Puede presentar cualquier complicación o lesión de los órganos, aparatos o sistemas distintos al sistema nervioso, como puede ser del sistema cardiovascular (corazón), respiratorio (pulmones y sus vías aéreas), urológico (riñón y vías de excreción), endocrinológico (hormonas), gastrointestinal (todo el aparato digestivo) que podrían poner en peligro de muerte al paciente;
- Existe la posibilidad de fallecimiento de nuestro familiar durante o después de la cirugía.

Entendemos que la mayor parte de las complicaciones que aquí se mencionan no son poco frecuentes en su presentación, por lo que es nuestro derecho como paciente y familiares el conocerlas y entenderlas antes de la cirugía.

A continuación firmamos de que se nos ha explicado, hemos entendido y que estamos enterados de los riesgos y posibles complicaciones que conlleva la cirugía.

Nombre del paciente

Testigo

Familiar (parentesco)

Testigo