



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”

TITULO

**RELACIÓN ENTRE LA ZONA SUBVENTRICULAR CON EL TIEMPO DE
PROGRESIÓN EN EL GRADO DE MALIGNIDAD EN LOS GLIOMAS DIFUSOS
DE BAJO GRADO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROCIRUGÍA

PRESENTA:

DR. FLAVIO ALEJANDRO RODAS BERREZUETA

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. BARBARA NETTEL RUEDA



Ciudad de México, México.

Febrero de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México




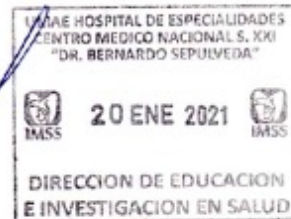
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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


DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI




DOCTOR
BLAS LOPEZ FELIX
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROCIRUGIA HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DOCTORA
DRA. BARBARA NETTEL RUEDA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Viernes, 18 de septiembre de 2020

Dra. Bárbara Nettal Rueda

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RELACIÓN ENTRE LA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL TUMOR Y EL TIEMPO DE PROGRESIÓN DE LA MALIGNIDAD EN LOS GLIOMAS DIFUSOS DE BAJO GRADO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2020-3601-258

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Firma]
Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A Dios que ha sido mi guía en este camino llamado vida.

A mi amada esposa María José por ser mi apoyo incondicional durante todo este sueño, mi inspiración, por haberse arriesgado a creer en mi, por la paciencia, tolerancia, comprensión, confianza y sobretodo amor que ha tenido a lo largo de estos años.

A mi hijo José David por ser mi inspiración, por ser la personita que me motiva a ser mejor cada día y así poder ser un ejemplo a seguir.

A mis Padres por ser mi ejemplo a seguir, las personas que han creído en mi durante toda la vida, por brindarme consejos, cariño incondicional y han sacrificado mucho por apoyarme a cumplir mi sueño.

A mis suegros Teodoro y María Eugenia que me han abierto las puertas de su familia y siempre han velado por el bienestar y felicidad de la mía.

A la Dra. Barbara Nettel Rueda por todas sus enseñanzas y consejos para poder llegar a ser un neurocirujano íntegro y capaz para poder ayudar a la sociedad.

Por último quiero agradecer a mis hermanos Antonio, Josue, Juan Pablo y Rafael, con los que tuve la dicha de vivir incontables aventuras en esta vida llamada Neurocirugía. Sin duda alguna se que serán excelentes profesionales y personas.

ÍNDICE

RESUMEN	8
MARCO TEORICO	9
JUSTIFICACIÓN	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
HIPOTESIS	18
OBJETIVOS	19
PACIENTES Y MÉTODOS	20
ANÁLISIS ESTADISTICO	25
IMPLICACIONES ETICAS	25
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD Y BIOCUSTODIA	26
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	27
CRONOGRAMA	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFÍA	45

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

Dr. Flavio Rodas Berrezueta

Residente de 6º año de Neurocirugía

Matrícula: 515710542

Servicio de Neurocirugía

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext 21366

Contacto: flavio_rodasb@hotmail.com

Investigador principal, tesista

Dra. Bárbara Nettel Rueda

Medico adscrito

Matricula: 9392785

Servicio de Neurocirugía

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext 21366

Contacto: b_netel@hotmail.com

Asesor principal

José Guerrero Cantera

Neurólogo y Maestría en Ciencias Médicas

Matricula: 99012140

Hospital General de Zona # 53 Los Reyes

Delegación 15 Oriente Estado de México

Unidad de Investigación Medica en Enfermedades Neurológicas

Contacto: neurojgc@gmail.com

Asesor metodológico

RESUMEN ESTRUCTURADO

RELACIÓN ENTRE LA ZONA SUBVENTRICULAR CON EL TIEMPO DE PROGRESIÓN EN EL GRADO DE MALIGNIDAD EN LOS GLIOMAS DIFUSOS DE BAJO GRADO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Autores: Rodas Berrezuela Flavio (1), Nettel Rueda Bárbara (2), Guerrero Cantera José (3)

- (1) *Residente de 6º año, Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS*
- (2) *Médico Adscrito, Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS*
- (3) *Médico Adscrito, Servicio de Neurología, Hospital General de Zona 53 Los Reyes. Delegación 15 Ote. Estado de México. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas.*

ANTECEDENTES:

Los gliomas son tumores malignos primarios del Sistema Nervioso Central (SNC) los cuales derivan de líneas celulares gliales. Se realizó la actualización de la clasificación, en la que además de las características histopatológicas, se agregaron características moleculares, permitiendo obtener un pronóstico para los pacientes. En términos generales se les denomina Gliomas difusos pudiendo ser de bajo o alto grado de malignidad. Una de las principales características de los gliomas difusos de bajo grado de malignidad es la capacidad que tienen de, con el tiempo, invariablemente transformarse en un tumor de mayor grado de malignidad, progresando hasta convertirse finalmente en un tumor altamente agresivo clasificado como grado IV de malignidad. Dicho tiempo de progresión todavía no se puede predecir, sin embargo, existen teorías que al estar ubicados en la zona subventricular pueden progresar de una manera más rápida debido a que en esta zona se encuentran presentes células madres formadoras de gliomas.

OBJETIVO: Realizar el análisis de la progresión en el grado de malignidad de los gliomas medido como supervivencia libre de progresión de la enfermedad (es decir, el tiempo que tardan en progresar de un tumor grado II a un tumor grado III o IV, o bien, de un tumor grado III a un tumor grado IV) de acuerdo a la localización anatómica que tienen en relación con la zona subventricular.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio incluyendo 28 pacientes con diagnóstico de glioma difuso de bajo grado que se sometieron a resección tumoral, como única forma de tratamiento, y que permanecieron en seguimiento con resonancias magnéticas seriadas para detectar la progresión en el grado de malignidad.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: instalaciones del servicio de Neurocirugía así como médicos responsables del estudio (Dr. Flavio Alejandro Rodas Berrezuela y Dra. Barbara Nettel Rueda).

EXPERIENCIA DEL GRUPO: El Dr. Flavio Rodas es residente de Neurocirugía, está a cargo de pacientes con gliomas cerebrales, ha desarrollado experiencia en el manejo de la patología. La Dra. Bárbara Nettel es médico adscrito de Neurocirugía, responsable de pacientes con gliomas cerebrales, cabeza de grupo clínico en protocolos de investigación de gliomas, ponente y autora de artículos relacionados. El Dr. José Guerrero es neurólogo con experiencia en investigación clínica en neurociencias. Tanto la Dra. Nettel como el Dr. Guerrero han conducido previamente protocolos y tesis dentro de esta línea de investigación.

TIEMPO A DESARROLLARSE: De Junio-julio a octubre del 2020

PALABRA CLAVE: Gliomas, Subventricular, progresión en grado de malignidad.

MARCO TEÓRICO / ANTECEDENTES

I. ANTECEDENTES

I. DEFINICIÓN

Los gliomas son tumores malignos primarios del Sistema Nervioso Central (SNC) los cuales derivan de líneas celulares gliales. De acuerdo al tipo de estirpe histológica al que pertenecen, reciben el nombre de Astrocitomas, Oligodendrogliomas y Ependimomas. En cuanto a la clasificación de los Gliomas, estos se dividen en dos grandes grupos según su grado de malignidad, pudiendo ser de bajo grado o de alto grado. En el 2016 se realizó la actualización de la clasificación de los gliomas, en la que además de las características histopatológicas, se agregaron características moleculares, permitiendo no sólo tener un diagnóstico más preciso del tipo de glioma, sino además reduciendo de manera significativa el grave problema de variabilidad diagnóstica interobservador; además con esto también se puede acceder a un pronóstico para los pacientes con cada uno de estos diagnósticos.¹ Es así que ahora se habla de manera general de Gliomas Difusos, pudiendo ser grado II, III o, incluso, IV de malignidad. Los Gliomas Difusos de Bajo Grado de Malignidad (dGBG), al igual que el resto de los gliomas, son tumores intrínsecos. Su crecimiento es más lento que el de su contraparte de alto grado de malignidad y una de sus principales características es la infiltración de las células tumorales dentro del tejido sano; por lo general se localizan cercanos o incluso involucran áreas elocuentes, con ausencia de déficit neurológico o siendo éste mínimo al momento del diagnóstico, por lo que su principal forma de manifestación es por crisis convulsivas en adultos jóvenes o de mediana edad.² En los estudios de imagen se observan como tumores de una densidad/intensidad menor que la del parénquima cerebral normal y tienden a no reforzar tras la administración de medio de contraste. Estas características clínicas han conducido a que exista conflicto entre mantener a estos pacientes en observación u ofrecer intervención quirúrgica, o bien, entre si el paciente debe recibir tratamiento adyuvante o se mantiene en observación posterior a la resección quirúrgica, sin embargo, cada día estas controversias se reducen más debido al mayor conocimiento sobre el comportamiento biológico y molecular de estos tumores, lo que permite una mejor toma de decisiones en cuanto al mejor tratamiento para cada paciente.

El término de Gliomas difusos de bajo grado de malignidad, se refiere específicamente a los Astrocitomas y Oligodendrogliomas grado II y III. El ependimoma y el astrocitoma pilocítico (grado I), aunque estrictamente hablando son de estirpe glial, son tumores que tienen un comportamiento biológico distinto, difieren de manera significativa desde el punto de vista molecular al resto de los gliomas y su incidencia es mucho menor, y es por esto que no se consideran dentro de este término.³ Una de las principales características de los dGBG es la capacidad que tienen de, con el tiempo, invariablemente transformarse en un tumor de mayor grado de malignidad, progresando hasta convertirse finalmente en un tumor altamente agresivo clasificado como grado IV de malignidad (Glioblastoma secundario). Cuánto tiempo pasa para que un tumor grado II pase a ser un grado IV y qué es lo que propicia esta transformación, son preguntas que aún no tienen una respuesta. En la literatura se ha reportado una media de supervivencia para pacientes con gliomas de bajo grado de malignidad de entre 5 y 10 años, comparado con 1.5 años para gliomas de alto grado de malignidad. El tiempo en el que ocurre la transformación maligna difiere mucho entre los pacientes, mientras que para algunos pacientes puede pasar en un periodo mucho mayor a 5 años, existe otro grupo de pacientes en los que puede suceder antes de ese tiempo.⁴

Algunos autores han analizado, desde el punto de vista epidemiológico, algunos factores de riesgo para la transformación maligna de los gliomas difusos de bajo grado. En el estudio realizado por Murphy y cols. encontraron que en el análisis univariado los factores pronósticos que se asocian de manera significativa con transformación maligna fueron, mayor edad, sexo masculino, presencia de síntomas neurológicos al momento del diagnóstico, tratamiento sólo con quimioterapia como en la fase adyuvante inicial, realizar solamente una biopsia como procedimiento diagnóstico, múltiples localizaciones del tumor, localización parietal del tumor y no realizar una resección completa de la lesión. Los autores también refieren que además de los factores asociados con la progresión en el grado de malignidad que ellos reportan, los estudios realizados por los grupos Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Grupo Oncológico de Radioterapia (RTOG) agregan a la lista de factores pronóstico el tipo histológico astrocítico, así como tumores iguales o mayores de 5 cm.⁴

I. EPIDEMIOLOGÍA

La tasa de incidencia global de los tumores primarios del SNC es de 10.82 por cada 100,000 personas al año. La epidemiología de estos tumores es compleja y varios metaanálisis que evalúan sus características demográficas y clínicas básicas encuentran una heterogeneidad considerable en la información.⁵ Si se compara a los tumores del SNC con otros tipos de cáncer su incidencia es mucho menor, sin embargo, sí representan una causa significativa de defunciones así como de morbilidad, particularmente en niños y adultos jóvenes en donde representan el 31-33% y el 20-22% de las causas de muerte en estas edades, respectivamente. Los gliomas representan el 24% de los tumores cerebrales en adultos y como grupo completo ocupan el segundo lugar de todos los tumores cerebrales, después de los meningiomas. Se estima que en Estados Unidos de Norteamérica se diagnosticaron 20,000 nuevos casos de gliomas en el año 2015 y dentro de este grupo de tumores existe una gran variabilidad histológica, desde los potencialmente curables como lo son los gliomas grado I (Astrocitoma pilocítico) hasta los gliomas grado IV (Glioblastoma), considerado el tumor primario más agresivo del SNC. Dentro del grupo general de tumores de origen glial, el Glioblastoma representa el 50% de estos tumores y en la tabla general de todos los tumores primarios del SNC, éste representa el 15% de todos los tumores, mientras que otro tipo de gliomas, dentro de los que se encuentran los dGBG, representan hasta el 10% de todos los tumores primarios. En cuanto a la sobrevida de estos tumores, existe una gran variabilidad dependiendo de las características histopatológicas del tumor, mientras que los tumores grado I de malignidad pueden tener una sobrevida a 10 años del 90%, en los Glioblastomas, por el contrario, sólo menos del 5% de los pacientes llegan a tener esta sobrevida. En cuanto a los gliomas difusos de bajo grado de malignidad, también existe una gran variabilidad en cuanto a la sobrevida y es en este grupo de tumores, donde más se observan diferencias de acuerdo a la estirpe histológica del tumor, así tenemos que los tumores de estirpe astrocítica grado II tienen una sobrevida a 10 años menor del 40% mientras que los de estirpe oligodendrocítica del mismo grado de malignidad, pueden tener una sobrevida a 10 años hasta del 60%. De igual manera, en tumores grado III de estirpe astrocítica la sobrevida a 10 años no supera el 20% mientras que en los de estirpe oligodendrocítica grado III esta sobrevida llega a alcanzar el 40%.⁶

II. FISIOPATOLOGÍA

La identificación de una célula que pueda dar origen a los Gliomas representa una gran oportunidad para entender esta enfermedad. En un principio se consideró como una posibilidad la transformación maligna de las células gliales diferenciadas, esto debido a que antiguamente se consideraba que estas estirpes celulares eran la únicas que podían dividirse dentro del cerebro posterior al nacimiento, sin embargo, esta hipótesis falla cuando se intenta explicar la existencia de tumores mixtos, además de que hasta el momento no ha sido posible probarlo. Desde hace algunos años es bien sabido que existen células madre neuronales y células progenitoras gliales en varias áreas del cerebro adulto. Las primeras, han sido aisladas en la Zona Subventricular (ZSV), la zona granular del giro dentado del hipocampo y en la sustancia blanca subcortical, siendo la más importante de éstas la zona subventricular y en donde se sabe que existe una población de astrocitos que pueden llegar a funcionar como Células Madre Neuronales.^{7,8}

La Zona Subventricular se localiza en las paredes de los ventrículos laterales y puede ser dividida en 4 capas basado en su estructura histológica. La capa que colinda con los ventrículos es la Capa I, la cual está compuesta por una monocapa de células endimarias que poseen microvellosidades apicales y expansiones basales que pueden ser ya sea paralelas o perpendiculares a la superficie ventricular. La Capa II corresponde a una capa hipocelular donde interaccionan las expansiones de las células endimarias con los procesos distales de los astrocitos, la función de esta capa carente de cuerpos celulares en los humanos aún se desconoce pero se piensa que esta interconexión entre células endimarias y astrocitos puede regular algunas funciones neuronales, establecer una homeostasis metabólica y/o control sobre la proliferación y diferenciación de la células madre neuronales durante el desarrollo. Adyacente a esta capa hipocelular se encuentra la Capa III la cual consiste en una tira angosta de cuerpos celulares de astrocitos; se piensa que una subpoblación de astrocitos en esta angosta capa pueda proliferar *in vivo*, así como también que sean capaces de formar neuroesferas con capacidad multipotencial, también se piensa que tienen la capacidad de autorenovación *in vitro*. La última capa, la Capa IV, se caracteriza por la presencia de mielina y denota la zona de transición entre la tira angosta de astrocitos (Capa III) y el parénquima cerebral subyacente.⁸

De estas cuatro capas, la más importante es la Capa III, dentro de la cual se distinguen 3 tipos diferentes de astrocitos que participan en la neurogénesis: las células madre astrocíticas (células tipo B), generalmente se encuentran en un estado quiescente o inactivo, sin embargo, pueden ser estimuladas y generar neuroblastos (células tipo A) a través de células amplificadas transitorias que se dividen rápidamente (células tipo C). En esta Capa III también se pueden encontrar oligodendrocitos y células ependimarias aislados. Los astrocitos tipo B tienen un proceso apical característico que contacta el ventrículo y un proceso basal que se extiende a los vasos sanguíneos subyacentes, además, estas células tipo B de estirpe astrocítica expresan marcadores moleculares para células madre neuronales como CD133⁺ y Nestina y también se identifican en ellas marcadores de proliferación celular como Ki67 y fosfohistona H3.⁹

Las células progenitoras primarias que poseen características relacionadas con los astrocitos, no sólo lo es desde el puntos de vista estructural, sino también molecular, incluyendo la expresión de la Proteína Ácida Glial Fibrilar (GFAP); estos astrocitos se han considerado células altamente especializadas y siempre se han considerado como células completamente separadas del linaje neural, incluso, los astrocitos que poseen características de células progenitoras primarias, difieren de los astrocitos que se localizan en el parénquima cerebral, los cuales tiene las funciones de soporte clásicamente descritas. Por otro lado, también se ha demostrado que los astrocitos en la ZSV también sirven como progenitores de nuevos oligodendrocitos, tanto en el cerebro sano como en el cerebro lesionado. Existe evidencia que esto ocurre a través de un intermediario transitoriamente amplificado que es Olig2⁺, el cual participa en el origen de oligodendrocitos con capacidad de migrar fuera de los límites de la ZSV y diferenciarse en oligodendrocitos mielinizantes y no-mielinizantes. La capacidad de producir oligodendrocitos es una propiedad única de los astrocitos de la ZSV.¹⁰

La suposición de que las células que dan origen al glioma en el cerebro adulto se localizan en la ZSV, se debe a que las células madre y las células progenitoras que ahí se localizan poseen características que se asocian también con las células cancerosas del SNC y además se ha encontrado que comparten las vías que regulan la actividad en muchos tumores cerebrales, exhibiendo características de comportamiento similares a las que se observan en los gliomas como son la alta motilidad, la asociación con los vasos sanguíneos y los tractos cerebrales para su

diseminación y la activación de vías de señalización. Por otro lado, muchos gliomas presentan ya sea una localización periventricular o continua con la ZSV y como se ha mencionado previamente, expresan el marcador de células progenitoras Nestina, así como CD133⁺, sin embargo, no se sabe si la expresión de Nestina es una aberración genética o una propiedad normal de las células precursoras de las que se originó el tumor.^{10,11}

Existen muchos modelos experimentales que tratan de explicar los eventos moleculares que participan en la transformación de una célula madre neuronal en una célula oncogénica. Si bien pueden intervenir muchas vías de señalización así como activación de oncogénos y/o pérdida de función de genes supresores tumorales, una de las vías que se han asociado altamente con los gliomas es la vía H-Ras (Harvey-Ras), la cual experimenta una ganancia en la función a través de mutaciones genéticas, o bien, a través de la pérdida de la función reguladora negativa que tiene el gen supresor tumoral PTEN sobre ella. Cualquiera de la dos formas que active la vía H-Ras resulta en la activación de la vía de señalización de la AKT la cual conduce a una respuesta de proliferación celular y antiapoptótica que se relaciona con la génesis de estos tumores.¹¹

III. ESTUDIOS REALIZADOS PREVIAMENTE

En 2007, Lim y cols. publicaron un estudio en el que correlacionan el Glioblastoma (Glioma Grado IV OMS) con la ZSV, dividiendo a la población de estudio en cuatro grupos de acuerdo a su localización, observando que los tumores que se encuentran en contacto con la zona subventricular y al mismo tiempo con la corteza cerebral, es el grupo en el que los pacientes presentan peor pronóstico con una alta tendencia a desarrollar enfermedad multifocal, mientras que los pacientes en el grupo IV, en los que no existe contacto del tumor con la ZSV, no sólo no se presenta de manera multifocal, sino que también al momento de la recurrencia ésta es en el borde del tumor y no de manera distante o no continua como se observa al momento de recurrir en los tumores del grupo I. Este es el primer estudio en el que se relaciona clínicamente el comportamiento de los gliomas, en este caso el Glioblastoma, con la ZSV.¹²

En el 2016, Liu y cols analizaron el pronóstico en los gliomas de bajo grado que tenían una relación anatómica con la ZSV desde el punto de vista de sobrevida total, encontrando que los

pacientes en los que la distancia entre el centro del tumor y la ZSV era menor (más cercanos a la ZSV), presentaban sobrevida total más corta tanto en el análisis univariado como en el multivariado; y tampoco encontraron una diferencia significativa en la sobrevida total en los pacientes en los que el tumor involucraba la zona subventricular.¹³ En 2017, los mismos autores publicaron un segundo trabajo en donde asocian la ZSV clasificada en la resonancia magnética con el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de gliomas anaplásicos (Grado III OMS). Encontraron que los pacientes con tumores en contacto con la zona subventricular presentan un menor puntaje en la escala de Karnofsky, son tumores con un tamaño significativamente mayor y en los que es menos probable lograr una resección completa. En cuanto a la sobrevida libre de progresión sí encontraron una asociación pronóstica dependiendo si el tumor se localizaba en contacto con el asta temporal de los ventrículos laterales o en contacto con el asta occipital, en el análisis multivariado ambas regiones fueron factores pronósticos independientes, siendo que el contacto con el asta temporal predice un tiempo de sobrevida libre de progresión más largo, mientras que en los pacientes en los que el contacto era con el asta occipital, el tiempo de sobrevida libre de progresión fue menor. El mismo hallazgo se obtuvo para la sobrevida total en el análisis multivariado tanto de los tumores en contacto con el asta temporal, como el asta occipital, encontrando periodos de sobrevida más largo para el primero y más corto para el segundo.¹⁴

Skjulsvik y col. publicaron en el 2020 un estudio donde se cuestionan si la distribución anatómica de los gliomas de bajo grado está relacionada con las regiones de gliomagénesis. En éste trabajo ellos analizan la distancia tanto entre la ZSV propiamente dicha, y también analizan la relación del tumor con la Zona subgranular (ZSG) en el giro dentado del hipocampo, sitio que previamente describimos también como albergue de células madre neuronales. Los autores no sólo analizan la relación anatómica del tumor con dichas zonas, sino también la periodicidad de presentación en la mutación del gen Isocitratodeshidrogenasa (IDH), encontrando como resultado del análisis de la cohorte que los gliomas de bajo grado se localizan con mayor frecuencia cercanos a la ZSV más que a la ZSG del hipocampo, observando también que los tumores localizados en la cercanía a la ZSV es más común que presenten la mutación en el gen IDH, mientras que los que se localizan en contacto con la ZSG presentan este gen en su expresión salvaje o no mutada.¹⁵

II. JUSTIFICACIÓN

La zona subventricular está localizada justo debajo del epéndimo de los ventrículos cerebrales, en donde se localizan gran número de células madres. Entre las teorías sobre el desarrollo y progresión en el grado de malignidad de los gliomas se encuentran 1) La falta de regulación de las células madre dando lugar a células de glioma. 2) Las células iniciadoras de tumores son las células progenitoras o células madre, que tienen una alta capacidad de migración, de autorenovación (proliferación) y de diferenciación. 3) Las células progenitoras locales con migración limitada dan lugar al tumor. 4) Las células gliales maduras se desdiferencian para producir células tumorales. Los gliomas de bajo grado de malignidad, se transformarán en uno de mayor grado de malignidad en algún punto de la enfermedad. No existe una forma de predecir en qué momento sucederá esta transformación, lo que sí se sabe es que los gliomas grado IV que provienen de un tumor de bajo grado de malignidad, conservan algunas de las características moleculares de su predecesor, por lo que tienen un comportamiento discretamente menos agresivo que su contraparte formado *de novo*. El encontrar una forma de predecir si un tumor de bajo grado se malignizará en corto tiempo o, por el contrario, se espera que lo haga después de varios años, será de gran utilidad para el manejo de estos pacientes, no sólo en cuestión de pronóstico, sino también relacionado con las opciones de tratamiento que este paciente puede tener. El realizar un estudio donde se analice si las características de este tipo de tumores con base en su localización en relación a la zona subventricular permiten predecir su comportamiento en cuanto a la progresión en el grado de malignidad será de gran utilidad para el pronóstico de estos pacientes. Éste estudio es factible realizarlo en nuestra población ya que se cuenta con los estudios radiológicos necesarios para clasificar a los pacientes, además se lleva un control y seguimiento estrecho de estos pacientes.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA / PREGUNTA DE INVESTIGACION

En el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de glioma difuso de bajo grado de malignidad, se observa que algunos de ellos presentan una progresión maligna en menos de 3 años, mientras que otros pacientes lo hacen en más de 3 años, en promedio 5 años o más. La relación del tumor con la zona subventricular podría ayudar a predecir si esta progresión será en un tiempo menor a 3 años (para los tumores en contacto con la ZSV) o bien en más de 3 años (para los tumores que no están en contacto con la ZSV). La progresión en el grado de malignidad con respecto a la ubicación en inmediaciones de la zona subventricular permitirá mejorar el conocimiento sobre la forma de progresión y la relación que tiene con el pronóstico de vida libre de enfermedad en caso de corroborar nuestra hipótesis.

Por lo anterior, se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la relación que existe entre la localización anatómica del tumor y la proximidad a la zona subventricular en los gliomas difusos de bajo grado de malignidad?

¿La localización anatómica del tumor con relación a la zona subventricular afecta la progresión en grado de malignidad de los gliomas difusos de bajo grado?

IV. HIPÓTESIS

1. Los gliomas difusos de bajo grado de malignidad que están en contacto con la zona subventricular presentan progresión en el grado de malignidad en menor tiempo con respecto a los gliomas que no están en contacto con la zona subventricular.

V. OBJETIVOS

Objetivo primario:

Realizar el análisis de la progresión en el grado de malignidad de los gliomas medido como sobrevida libre de progresión de la enfermedad (es decir, el tiempo que tardan en progresar de un tumor grado II a un tumor grado III o IV, o bien, de un tumor grado III a un tumor grado IV) de acuerdo a la localización anatómica que tienen en relación con la zona subventricular.

Objetivos secundarios

1. Analizar una serie retrospectiva de pacientes con un seguimiento de al menos 24 meses tratados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI con diagnóstico de glioma difuso de bajo grado, midiendo el tiempo de sobrevida libre de progresión de la enfermedad.
2. Clasificar a los pacientes con diagnóstico de glioma difuso de bajo grado de malignidad en dos grupos (Grupo Positivo: tumores en contacto con la zona subventricular; Grupo Negativo: tumores que no están en contacto con la zona subventricular) lo anterior de acuerdo al estudio de resonancia magnética prequirúrgico, para determinar si esta relación afecta la sobrevida libre de progresión en el grado de malignidad.

VI. PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio de investigación

Cohorte, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

Universo de Trabajo

Pacientes con diagnóstico de Glioma difuso grado II y III operados en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI a partir de marzo de 2010 a marzo de 2018 que cuenten con estudio de resonancia magnética preoperatorio, así como estudios de seguimiento en la consulta externa. Captación de la información de julio a octubre de 2020.

Selección de la muestra:

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos

Tamaño de la muestra: se incluirán todos los pacientes que hayan llegado a nuestro servicio y que cumplan los criterios de selección en el periodo de marzo de 2010 a marzo de 2018.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de gliomas difusos grado II y grado III.
- Diagnóstico de acuerdo a la última actualización de la clasificación de tumores primarios del SNC (OMS 2016).
- Que hayan sido sometidos a cirugía para resección del tumor en algún punto de la enfermedad.
- Que en los pacientes con glioma difuso grado II no hayan recibido otra forma de tratamiento además de la cirugía.

- Que los pacientes con glioma difuso grado III hayan recibido tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia de acuerdo al esquema establecido como tratamiento estándar (Esquema de Roger Stupp)
- Que cuenten con estudio de resonancia magnética preoperatoria que incluya al menos dos de las siguientes secuencias: T1, T2, Flair, y/o T1 con gadolinio.
- Seguimiento en consulta externa al menos durante 24 meses.

Criterios de no inclusión:

- Paciente con diagnóstico diferente al de Glioma difuso grado II y grado III.
- Pacientes con glioma difuso grado II que hayan recibido otro tipo de tratamiento además de la cirugía durante el seguimiento (radioterapia, quimioterapia).
- Pacientes con glioma difuso grado III que no haya llevado el tratamiento adyuvante de acuerdo al esquema establecido como tratamiento estándar (Esquema de Roger Stupp)
- Pacientes que no cuentan con estudios de resonancia magnética preoperatorios ni postoperatorios.
- Pacientes que sus estudios presentan artefactos que impiden el análisis adecuado del estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no continuaron en seguimiento.
- Pacientes en los que no se pudo analizar marcadores moleculares para células madre formadoras de glioma.

1) Descripción de las variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORIAS
Edad	Número de años que tiene el paciente desde que nace al momento de ingresar al estudio.	Número de años reportado por el paciente corroborado por información en expediente.	Descriptiva	Cuantitativa discreta	Años
Género	Género que tiene el paciente de acuerdo a sus características fenotípicas.	Género que tiene el paciente de acuerdo a registros en el expediente.	Descriptiva	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
Glioma difuso de bajo grado	Diagnóstico histopatológico de Astrocitoma u Oligodendroglioma grado II o III.	Tipo de diagnóstico histopatológico reportado por el servicio de Anatomía Patológica consignado en el expediente.	Descriptiva	Cualitativa nominal	Astrocitoma Oligodendroglioma
Localización en la zona subventricular	Áreas del cerebro localizada justo debajo del epéndimo de los ventrículos laterales y astas temporales.	Áreas del cerebro localizada justo debajo del epéndimo de los ventrículos laterales y astas temporales.	Descriptiva	Cualitativa nominal	Grupo Positivo: en contacto con la ZSV. Grupo Negativo: no en contacto con la ZSV.
Sobrevida libre de progresión de enfermedad	Número en meses que tiene el paciente sin progresión en el grado de malignidad tumoral	Número de meses sin progresión en grado de malignidad corroborado por Resonancia magnética	Descriptiva	Cualitativa	Sin progresión Con progresión

2) Procedimientos:

- a) Se obtendrá la base de datos de pacientes con diagnóstico de glioma difuso grado II y III de la base de datos del protocolo troncal.

- b) Se revisarán los expedientes para completar información sobre diagnóstico histopatológico, edad, sexo, fecha de cirugía, fecha de recurrencia de la enfermedad para obtener la sobrevida libre de progresión de la enfermedad medida en meses.
- c) La clasificación de la relación entre el tumor y la zona subventricular se hará con base en la resonancia magnética preoperatoria con al menos dos de las siguientes fases: T1, T2, Flair y T1 con gadolinio.
- d) La recurrencia de la enfermedad o que el paciente está libre de progresión de la enfermedad se determinará con base en los estudios de resonancia magnética de encéfalo que se realicen durante el seguimiento de los pacientes en consulta externa y a su evolución clínica.
- e) Se clasificará cada uno de los tumores de acuerdo a la relación que guarde el tumor con la zona subventricular en el estudio de resonancia magnética preoperatorio formando dos grupos: Grupo Positivo: pacientes en lo que el tumor está en contacto directo con la zona subventricular; Grupo Negativo: pacientes en los que el tumor no está en contacto con la zona subventricular.
- f) Se obtendrá el registro de la fecha en que el tumor presentó datos de progresión en el grado de malignidad por cambios en el estudio de imagen y/o histopatológicamente a través de una segunda cirugía o biopsia.
- g) Se medirá el tiempo entre la fecha de la cirugía en la cual se toma tejido para diagnóstico y el momento de progresión en el grado de malignidad y se medirá en meses.
- h) Se realizará una correlación entre el tiempo de sobrevida libre de progresión de la enfermedad y la relación del tumor con la zona subventricular de acuerdo a la clasificación mencionada en el punto e).

- i) Se analizará si el punto g) tienen valor pronóstico para el curso de la enfermedad.

- j) Estudios de imagen: Estudio de resonancia magnética en proyecciones axial, coronal y/o sagital que incluya como mínimo 2 de las siguientes secuencias: T1, T2, FLAIR y/o T1 con gadolinio.

- k) Muestra de tejido: Muestra de tejido tumoral tomada durante el procedimiento quirúrgico.

- l) Diagnóstico histopatológico: El diagnóstico histopatológico se tomará del expediente de acuerdo al reporte entregado por el servicio de Anatomía Patológica del hospital. En caso de duda diagnóstica se analizará por un segundo patólogo.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se establece el siguiente plan de análisis de los datos:

- a) Para variables cuantitativas continuas y discretas se realizarán pruebas de normalidad, en caso de tener distribución normal se obtendrán medias y desviaciones estándar, en caso no tener distribución normal se obtendrán medianas y rangos.
- b) Para variables cualitativas se obtendrán frecuencias y proporciones. Construyéndose tablas y gráficos para hacer más explícita la información.
- c) Para análisis bivariado de variables cuantitativas se realizará prueba de t de student en caso de tener distribución normal, o U de Mann Whitney para estadística no paramétrica. Para variables cualitativas se utilizará Chi cuadrado o exacta de Fisher según corresponda.
- d) Se realizarán tablas y análisis de sobrevivencia, teniendo como evento el tiempo libre de progresión en el grado de malignidad, y se compararan los grupos.

VIII. IMPLICACIONES ÉTICAS

Riesgo de la Investigación. Esta investigación se considera *sin riesgo* de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987. Se clasifica sin riesgo dado que sólo se tomará información de los expedientes y bases de datos.

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. Ya se cuenta con consentimiento informado del protocolo general de gliomas cerebrales, donde se autoriza la utilización de datos para estudios futuros.

Potenciales beneficios. El paciente no tendrá beneficios directos en la participación en el estudio, ya que la atención proporcionada es parte de la que usualmente brinda el instituto, sólo se agregarán algunos estudios especializados. La información que surja del paciente se pretende beneficie a mejorar el conocimiento de los tumores cerebrales y se traduzca en políticas y estrategias que mejoren la atención a los pacientes.

Potenciales riesgos. El participar en el protocolo no agrega riesgos a los que ya se tiene por la misma enfermedad y los procedimientos diagnósticos estandarizados.

Confidencialidad de la información. Los datos sólo serán manejados por los investigadores que le darán una clave al paciente, con lo cual se garantizará la confidencialidad de la información.

Selección de los potenciales participantes. Se seleccionará a todos los derechohabientes del IMSS que presenten los criterios de inclusión por lo que no habrá trato especial por ninguna circunstancia.

IX. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD Y BIOCUSTODIA

Se cumplirá con el siguiente marco normativo:

- a) Ley General de Salud
- b) Bioseguridad en laboratorios biomédicos y microbiológicos 2009, (5ª Edición), Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC), Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, USA
- c) Manual para la toma y manejo de muestras biológicas. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica
- d) Manual de Bioseguridad, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica

Para el presente protocolo no se manejarán otras muestras que no sean las que corresponde al manejo habitual del paciente, no se manejarán muestras adicionales.

X. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos Humanos: Personal médico del servicio de Neurocirugía (Dr. Flavio Alejandro Rodas Berzuela, residente del sexto año del servicio de Neurocirugía como investigador principal, Dra. Bárbara Nettel Rueda, medico adscrito del servicio de Neurocirugía como asesor principal, el Dr. José Guerrero Cantera, médico adscrito al servicio de Neurología como asesor metodológico)

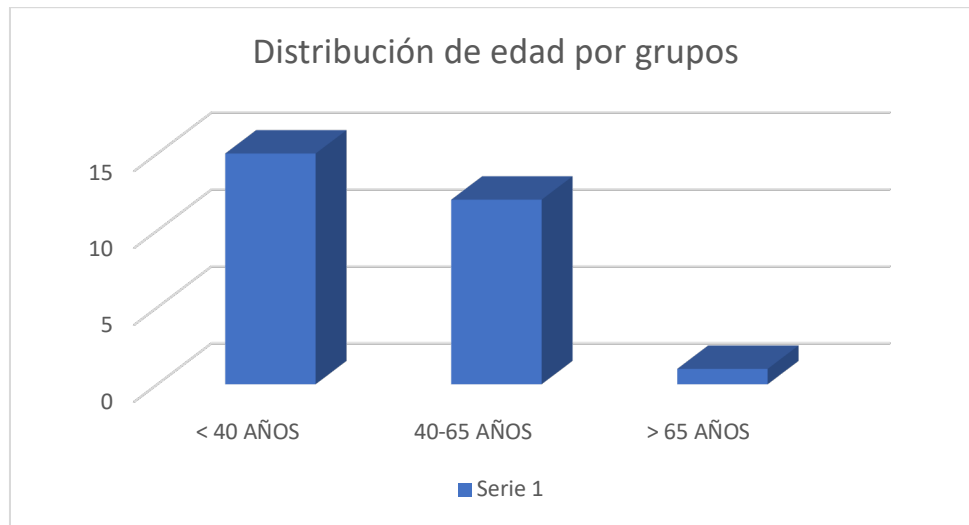
Recursos Materiales: El servicio de Neurocirugía cuenta con los recursos necesarios tanto en sistema de imágenes y espacio físico para realizar el adecuado seguimiento a los pacientes.

XI. CRONOGRAMA

	2020						
	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO	XX						
AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO POR CNIC		XX					
CAPTACIÓN DE PACIENTES		XX	XX	XX	XX		
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN		XX	XX	XX	XX		
ANÁLISIS DE RESULTADOS				XX	XX	XX	
REDACCIÓN DE PUBLICACIÓN					XX	XX	
ENVÍO DE PUBLICACIÓN						XX	XX

RESULTADOS

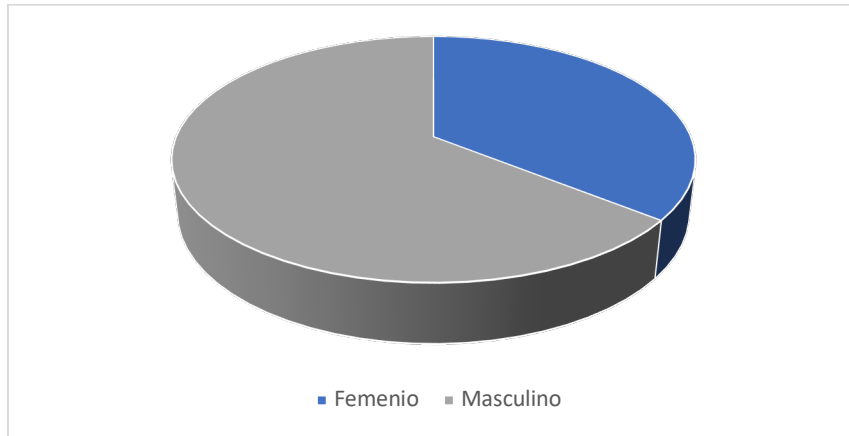
Se realizó un estudio cohorte, descriptivo, retrospectivo y longitudinal que se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico de Glioma difuso grado II y III operados en el hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social a partir de marzo de 2010 a marzo de 2018 que cuentan con estudio de resonancia magnética preoperatoria, así como estudios de seguimiento en la consulta externa. La captación de la información fue hecha de julio a octubre de 2020 recolectando un total de 28 pacientes con una media de edad 38.89 años (rango de 23 a 79); destaca que dentro de los grupos etarios existe una mayor concentración de pacientes por debajo de los 40 años con 15 pacientes (53.2%), entre los 40-65 años con 12 pacientes (42.8%) y por arriba de los 65 años sólo hubo 1 paciente (3.5%). La distribución de edad coincide con la literatura mundial incluyendo el caso de un paciente mayor de 65 años que también se ha reportado. (Gráfica 1)



Gráfica 1: Distribución de edad por grupos

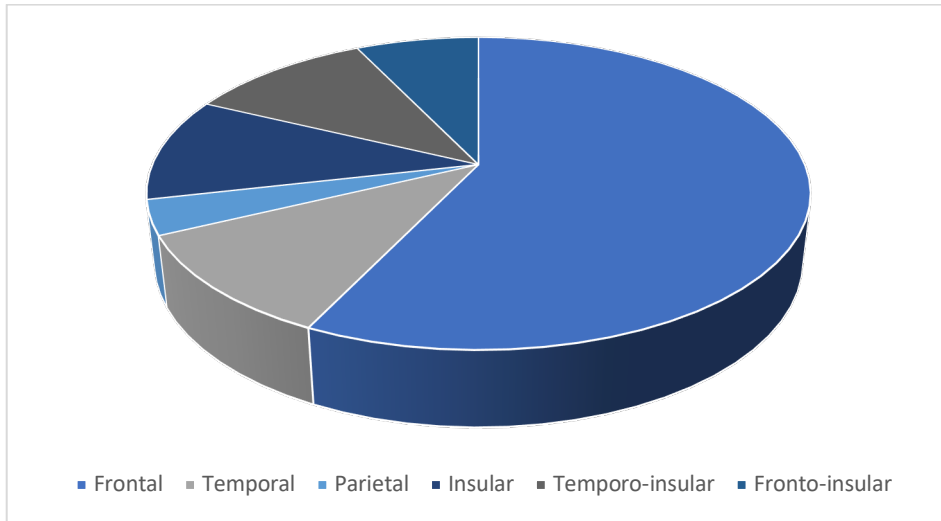
En la distribución por género de nuestro universo de estudio se encontró una predominancia del género masculino con un porcentaje del 64.3% que representa un total de 18 pacientes y el 35.7%

para el género femenino con un total de 10 pacientes (Gráfica 2), con un promedio de edad para el género masculino de 38.7(rango 27 a 79) y para el género femenino fue de 39.1 años (rango de 28 a 56); es importante destacar el caso en particular del paciente masculino de 79 años que sale ampliamente del rango de edad esperado para la enfermedad.

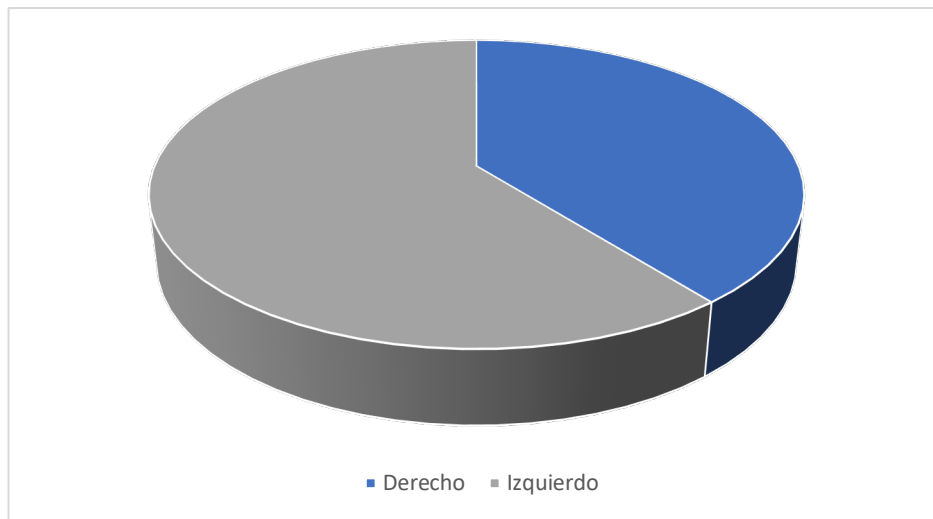


Gráfica 2: Distribución por género

En relación a la localización de la lesión, la mayor frecuencia se obtuvo en el lóbulo frontal con 16 pacientes (57.1%) coincidiendo con la misma localización descrita en la literatura; las localizaciones tanto temporal, insular y temporo-insular tienen un total de 3 pacientes (10.7%), la región fronto-insular tuvo 2 (7.1%) y la región parietal tuvo 1 paciente (3.6%), (Gráfica 3). Al igual la localización frontal coincide con lo reportado en la literatura. En cuanto a la predominancia del hemisferio se obtuvo 17 pacientes con localización en el hemisferio izquierdo (60.7%) y 11 pacientes en el derecho (39.3%), (Gráfica 4).



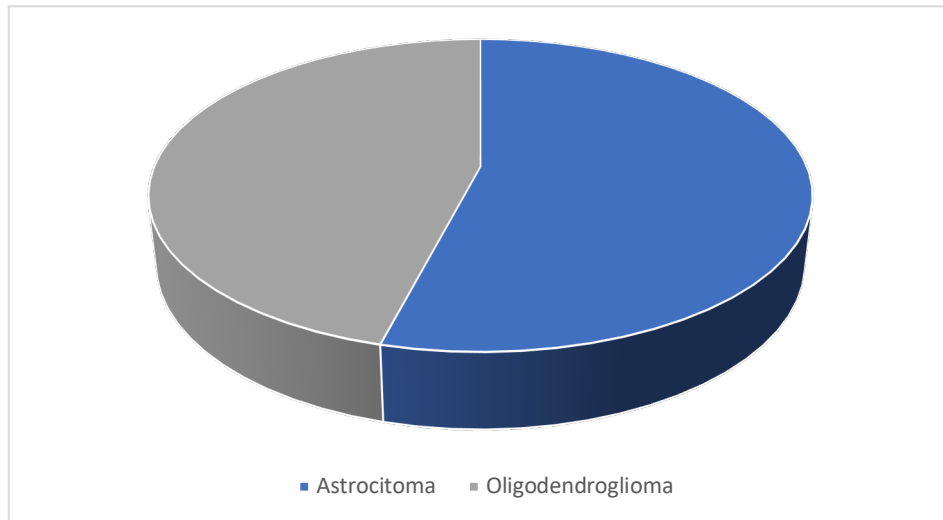
Gráfica 3: Distribución por localización



Gráfica 4: Distribución de hemisferios

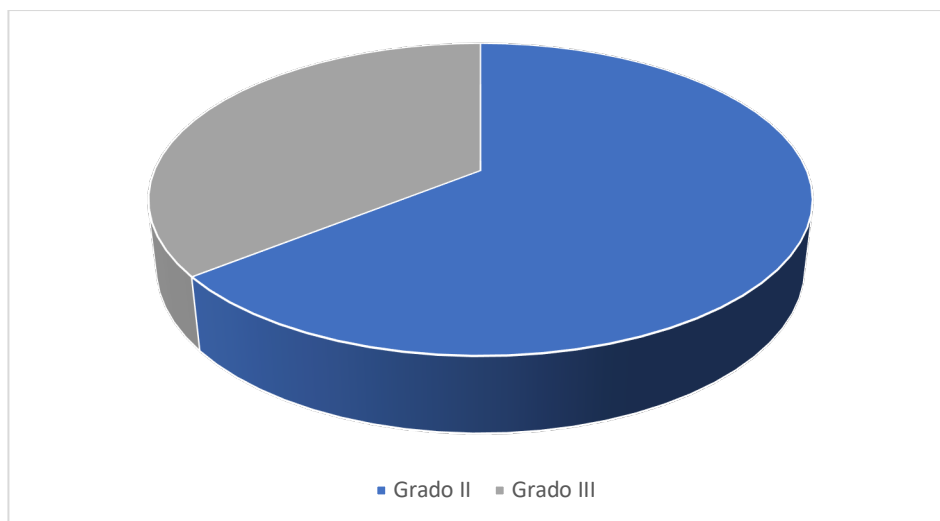
En cuanto a la estirpe histológica la distribución fue la siguiente: 20 pacientes con reporte de astrocitoma (71.4%) y 8 pacientes con reporte de oligodendroglioma (28.6%), (Gráfica 5). Tomando como referencia la clasificación de la OMS del 2016, la distribución de diagnósticos fue la siguientes: 6 pacientes con diagnóstico de Astrocitoma IDH-1 mutado grado II, 5 pacientes con Astrocitoma IDH-1 mutado grado III, 1 pacientes con Astrocitoma IDH-1 *wild type* grado III, 4 pacientes con Oligodendroglioma IDH-1 mutado más codeleción 1p/19q grado II, 2 pacientes con Oligodendroglioma IDH-1 mutado más codeleción 1p/19q grado III. En los pacientes en los que no

se ha podido determinar el diagnóstico con base en la expresión de marcadores moleculares están 8 pacientes con diagnóstico de Astrocitoma NOS (5 pacientes grado II y 3 pacientes grado III) y un paciente con Oligodendroglioma NOS grado II.



Gráfica 5: Distribución por diagnóstico histopatológico

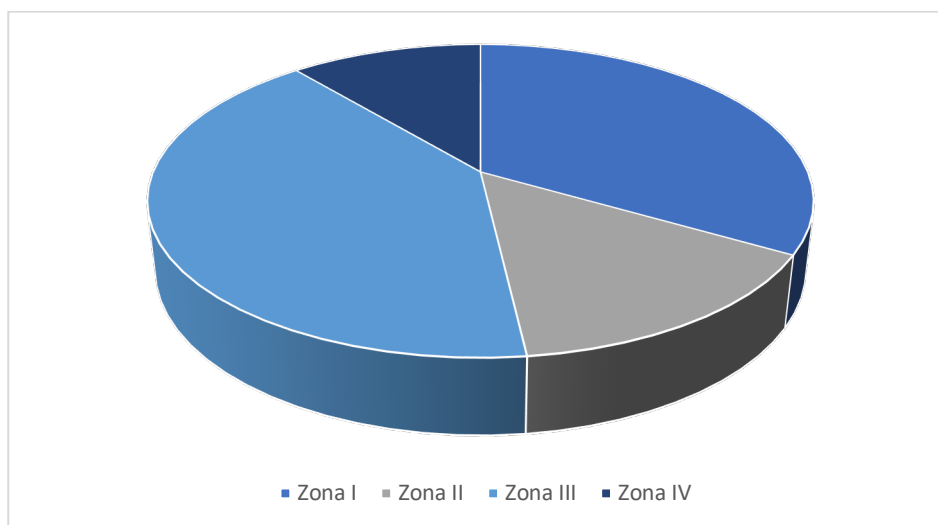
También se determinó el grado de malignidad de los tumores obteniendo un total de pacientes para grado II de 18 que representa el 64.3% y para el grado III se determinó 10 pacientes (35.7%). (Gráfica 6)



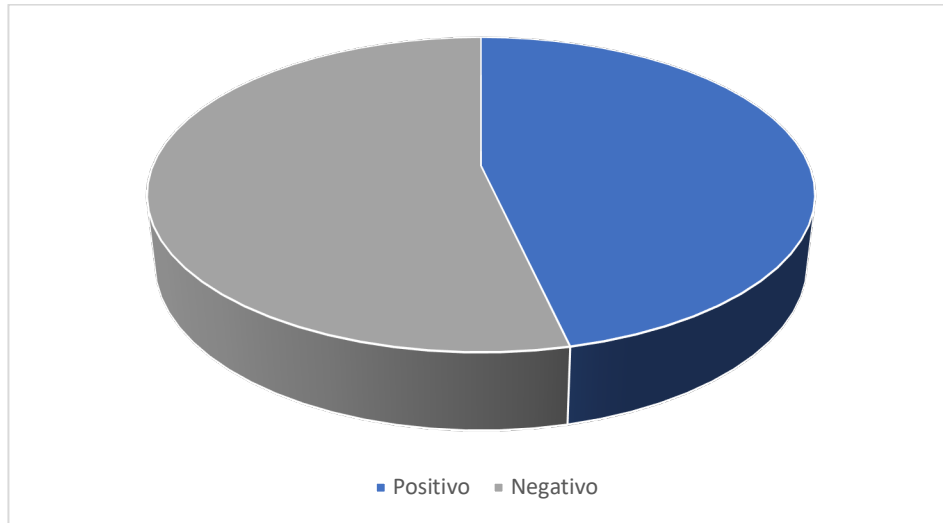
Gráfica 6: Distribución por grado de malignidad

Dentro de la clasificación de las zonas subventriculares (ZSV) realizada por Daniel A. Lim en 2007 citada previamente,¹² encontramos que el mayor número de pacientes el tumor está localizado en la zona Tipo III con un total de 11 pacientes (39.3%), seguido en frecuencia por la zona Tipo I con el 32.1% (9 pacientes) y a continuación con una igual frecuencia la zona Tipo II y IV con 14.3 % (4 pacientes). (Gráfica 7, Figura 1). Sin embargo, para facilitar el análisis en este estudio decidimos agrupar las zonas Tipo I y II como Grupo Positivo (el tumor tiene contacto con la zona subventricular) y las zonas Tipo III y IV como Grupo Negativo (el tumor no tiene contacto con la zona subventricular), siendo que de esta forma el resultado de la distribución es de 46.4% (13 pacientes) para el grupo Positivo y 53.6% (15 pacientes) para el Grupo Negativo. (Gráfica 8).

De acuerdo a la estirpe histológica y su relación con la ZSV, en el grupo de Oligodendrogliomas sólo en un paciente (12.5%) se observó que el tumor tenía contacto con la ZSV, mientras que en el grupo de Astrocitomas el 60% de los tumores tuvo contacto con la ZSV (12 pacientes), y sólo el 40% de los tumores no tuvieron contacto con la ZSV (8 pacientes).



Gráfica 7: Distribución de acuerdo al tipo de contacto con la zona subventricular



Gráfica 8: Distribución de acuerdo al contacto con la zona subventricular Positivo o Negativo

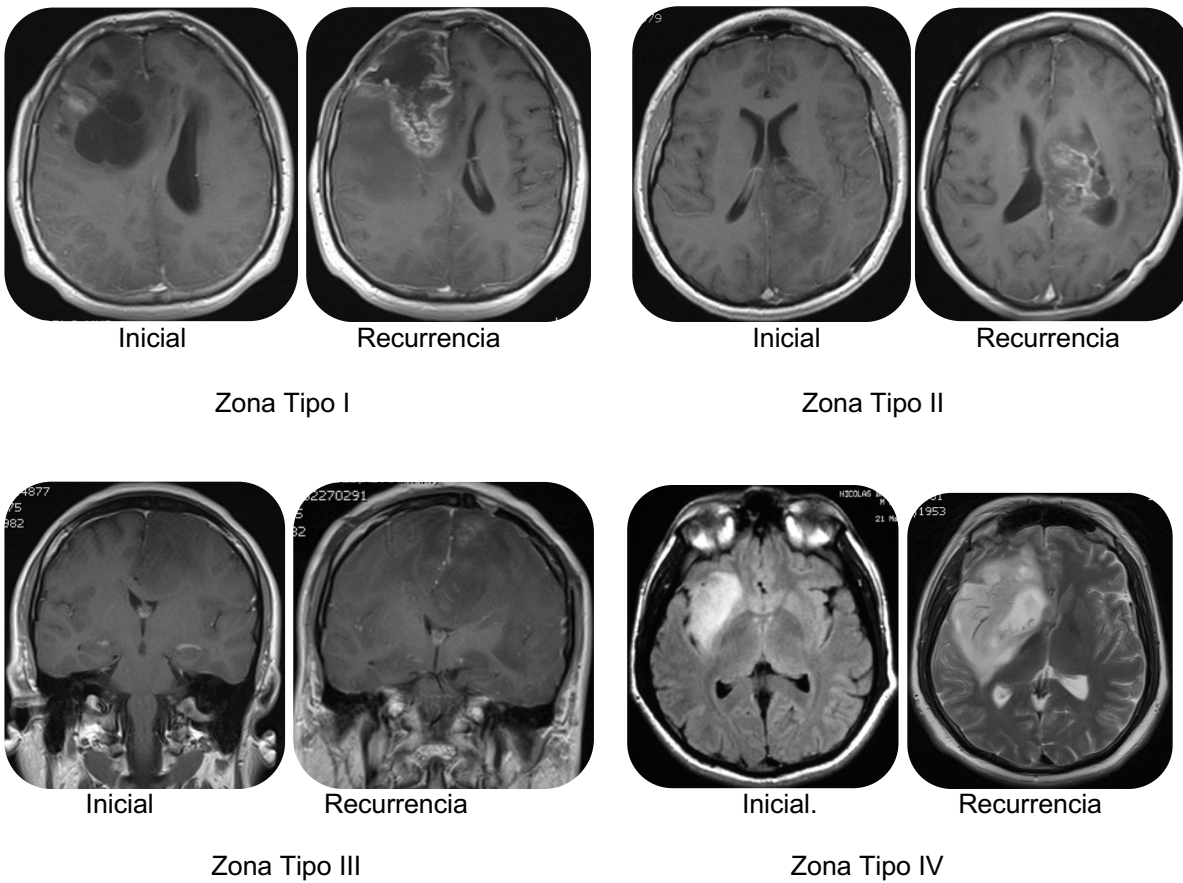
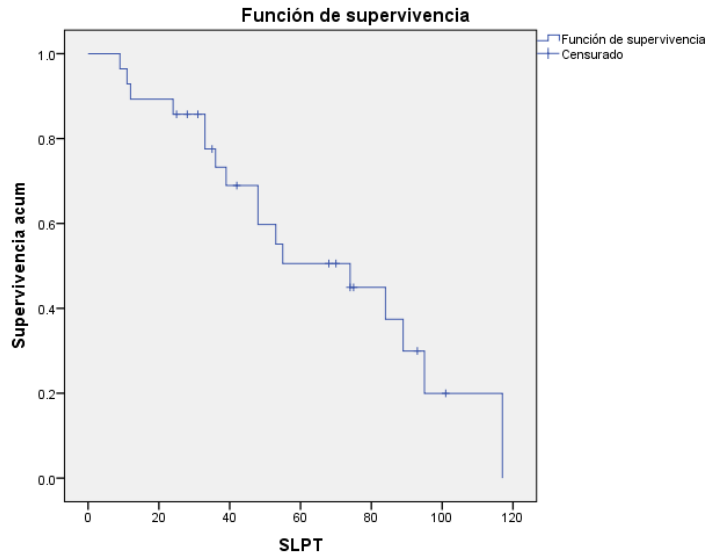


Figura 1: Estudios de resonancia magnética de encéfalo donde se ejemplifican las diferentes localizaciones de los tumores de acuerdo al tipo de relación del tumor con la zona subventricular tanto al momento del diagnóstico (inicial) como al momento de la recurrencia. En el Tipo I se trata de un Astrocitoma IDH-1 mutado, Grado III de la OMS que progresó a Glioblastoma (Grado IV de la OMS); en el Tipo II se trata de un Astrocitoma IDH-1 mutado, Grado II de la OMS que progresó a Glioblastoma (Grado IV de la OMS); en el Tipo III es un Astrocitoma IDH-1 mutado, Grado II de la OMS que progresó a un Grado III; y finalmente, el Tipo IV es un Oligodendroglioma IDH-1 mutado + codeleción 1p/19q, Grado II de la OMS que progresó a un Oligodendroglioma Grado III.

El seguimiento que se llevó a cabo a los 28 pacientes de nuestro universo de trabajo fue de 97 meses desde marzo 2010 hasta marzo 2018 en los cuales se llevó un registro de la supervivencia libre de progresión tumoral total (SLPT), misma que fue definida como el tiempo que tardó el tumor en progresar en el grado de malignidad; es decir el tiempo transcurrido para pasar de un tumor grado II a uno grado III o de un tumor grado III a uno grado IV; dicha progresión en el grado de malignidad fue documentada por estudio histopatológico en pacientes que se reoperaron, o bien, por cambio en las características de imagen del tumor que eran compatibles con progresión en el grado de malignidad. Así encontramos que 11 pacientes no han presentado progresión tumoral (39.3%) durante 24 meses o más de seguimiento, mientras que 17 pacientes presentaron progresión (60.7%). Dicho lo anterior tenemos que el tiempo total libre de progresión tumoral tuvo una media de 67.2 meses (rango 52.2 a 82.3 \pm 7.6 meses). (Gráfica 9).



Gráfica 9: Sobrevida libre de progresión tumoral total

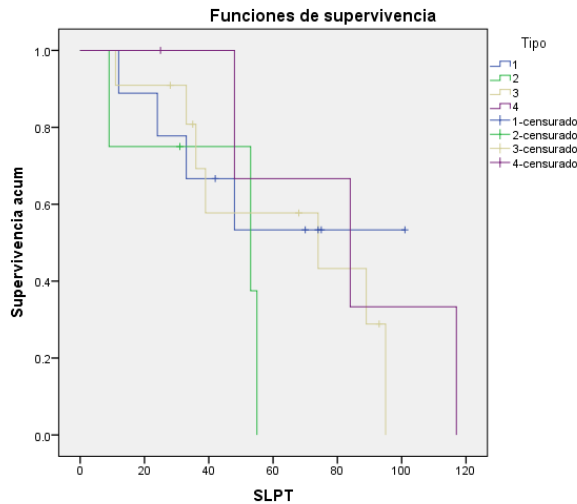
Al realizar un análisis bivariado entre dos grupos de comparación con muestras y distribución normal sometidas a pruebas de Chi cuadrado encontramos las siguientes asociaciones:

1. **Sobrevida libre de progresión tumoral y la clasificación de acuerdo a su relación con la zona subventricular:** tenemos que el tipo que menor tiempo de progresión tumoral presentó fue el Tipo II con 3 pacientes (10.7%), presentando una media de sobrevida de 42.7 meses (rango 19.3 a 66.1 +- 11.9 meses); la Tipo III presentó 7 pacientes (25%) con progresión tumoral, con una media de sobrevida de 63.9 meses (rango 43.2 a 84.6 +- 10.5 meses); el siguiente tipo en frecuencia fue el Tipo I con 14.2% (4 pacientes), con una media de sobrevida de 67.9 meses (rango 43.5 a 92.3 +- 12.4 meses); el tipo que mayor sobrevida libre de progresión tumoral fue el Tipo IV (10.7%) con una media de sobrevida de 83 meses (rango 43.9 a 122 +- 19.9 meses). Al realizar una comparación global entre todas los Tipos no existe una diferencia significativa con una p 0.473. (Gráfica 10)

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Tipo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	67.933	12.444	43.543	92.324
2	42.750	11.950	19.328	66.172	53.000	33.606	.000	118.867
3	63.929	10.570	43.213	84.646	74.000	42.451	.000	157.204
4	83.000	19.925	43.947	122.053	84.000	29.394	26.388	141.612
Global	67.265	7.677	52.219	82.312	74.000	21.874	31.127	116.873

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



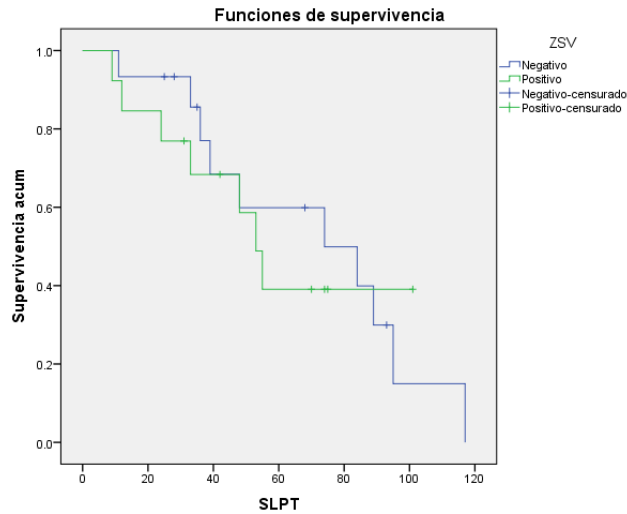
Gráfica 10: Comparación entre SLPT y relación con la ZSV

2. **Sobrevida libre de progresión tumoral y la positividad de la zona subventricular:** encontramos que el Grupo Positivo a la ZSV presentó una media de sobrevida libre de progresión de 60.9 meses (rango de 41 a 80.9 +- 10.1), mientras que el Grupo Negativo a la ZSV presentó una media de sobrevida de 70.2 meses (rango de 50.9 a 89.4 +- 9.8), sin embargo, a pesar de existir una clara sobrevida menor para el Grupo Positivo a la ZSV éste no presentó diferencia significativa con una p 0.764. (Gráfica 11)

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

ZSV	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Negativo	70.219	9.833	50.946	89.491	74.000	26.778	21.515	126.485
Positivo	60.983	10.169	41.052	80.914	53.000	5.368	42.478	63.522
Global	67.265	7.677	52.219	82.312	74.000	21.874	31.127	116.873

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



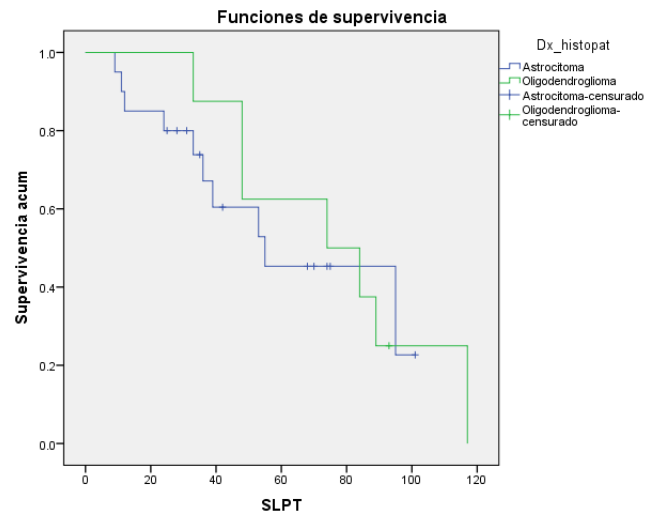
Gráfica 11: Comparación entre SLPT y positividad a la ZSV

- Sobrevida libre de progresión tumoral y diagnóstico histopatológico:** de acuerdo al diagnóstico histopatológico se formaron dos grupo por estirpe histológica: Astrocitomas y Oligodendrogliomas, siendo el primero el que presentó menor tiempo libre de progresión de la enfermedad, con una media de 62.4 meses (rango 45.7 a 79.1 +- 8.5 meses); en cambio el grupo de oligodendrogliomas presentó una media de sobrevida de 76.2 meses (rango 54 a 98.4 +- 11.3 meses). Al analizar estos dos diagnósticos histopatológicos se puede determinar que la estirpe histológica de astrocitomas presentó un menor tiempo de progresión tumoral, sin embargo, no representa una diferencia estadísticamente significativa con respecto de la estirpe de oligodendrogliomas con una p 0.729. (Gráfica 12)

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Dx_histopat	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Astrocitoma	62.431	8.505	45.761	79.100	55.000	19.099	17.565	92.435
Oligodendroglioma	76.250	11.309	54.085	98.415	74.000	25.456	24.107	123.893
Global	67.265	7.677	52.219	82.312	74.000	21.874	31.127	116.873

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Gráfica 12: Comparación entre SLPT y Diagnóstico. histopatológico

DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos de este trabajo se pueden destacar varias observaciones de importancia, sobre todo teniendo en cuenta que en la literatura internacional no hay muchos trabajos que analicen la relación de los Gliomas difusos de bajo grado de malignidad con la ZSV. En nuestro grupo de pacientes las características sociodemográficas como la edad y la distribución según el género coinciden con las publicaciones en la literatura mundial con un pico de incidencia en el grupo menor a los 40 años, representando el 53.2% en nuestra serie. En cuanto a la distribución por género se determinó una concordancia con lo publicado en diferentes series a nivel mundial, siendo más frecuente en el género masculino con un 64.3%, con una proporción hombre-mujer de 1.8:1.

La siguiente observación está relacionada con el análisis de la relación que guarda el tumor con la ZSV. De acuerdo al trabajo publicado por Daniel Lim en 2007 sobre la relación que existe entre el Glioblastoma (Glioma Grado IV de la OMS) con la ZSV, los autores dividen los tumores en 4 Tipos diferentes: el Tipo I, en el que el tumor involucra tanto la ZSV como la corteza cerebral; el Tipo II, el tumor solamente está en contacto con la ZSV; el Tipo III, el tumor únicamente está en contacto con la corteza cerebral; y el Tipo IV, en el que no tiene contacto ni con la ZSV ni con la corteza cerebral.¹² En el trabajo citado el de mayor frecuencia de presentación es el Tipo I seguido por el Tipo III y IV, y por último el Tipo II. Si bien, nuestro análisis de esta relación se hace en Gliomas difusos de bajo grado de malignidad, nosotros encontramos aquí la primera diferencia, ya que en nuestro trabajo el tipo de mayor presentación es el III con un porcentaje de 39.3%, seguida por el Tipo I y posteriormente por los Tipos II y IV con una igual frecuencia. Lo mismo sucede al agrupar los tumores en grupo Positivo y Negativo, siendo este último el que tiene mayor frecuencia de presentación con un porcentaje de 53.6% (15 pacientes).

Tomando en cuenta la localización de acuerdo al tipo de relación con la ZSV y al asociar ésta con la sobrevida libre de progresión tumoral (SLPT), encontramos que el tipo que menor tiempo de progresión tumoral mostró fue el Tipo II con una media de sobrevida de 42.7 meses, lo que concuerda

con lo publicado por Lim y col. de que tanto el Tipo I como el Tipo II son más predisponentes a la progresión tumoral debido al contacto con la ZSV ya que éste es el sitio con mayor presencia de células madre formadoras de gliomas dentro del encéfalo.¹² Sin embargo, a diferencia del citado trabajo, en nuestra población, los que a continuación mostraron menor SLPT fueron los tumores en la localización Tipo III con una media de tiempo total de supervivencia de 63.9 meses, que, de acuerdo a lo comentado previamente, no sería lo esperado por no tener contacto con la ZSV, sin embargo, podemos mencionar que los tumores con localización Tipo III tienen contacto con la corteza cerebral sin llegar a la ZSV, y en la corteza cerebral, aunque en menor cantidad, también se observa presencia de células madre formadoras de glioma, situación que puede explicar que este grupo de pacientes sea el segundo en menor SLPT.

Cuando se agruparon los tumores en Grupo Positivo (Tipo I y II) y Grupo Negativo (Tipo III y IV), observamos que el Grupo Positivo para la zona subventricular tuvo una media de SLPT de 60.9 meses comparada con la SLPT del Grupo Negativo que mostró una media de 70.2 meses. Aunque al realizar el análisis estadístico no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, se observa claramente la tendencia que existe a menor tiempo en la progresión tumoral para el Grupo Positivo en relación con la localización subventricular, por lo que creemos que aunque la población en estudio es aún insuficiente para poder demostrar la hipótesis planteada debido a que todavía faltan pacientes de nuestra serie de presentar progresión en el grado de malignidad, sí se puede observar una clara tendencia para una SLPT menor en los pacientes con tumores que tocan la zona subventricular.

Al analizar la relación del diagnóstico histopatológico con la SLPT observamos los siguientes resultados: la estirpe histológica de astrocitoma presentó menor tiempo libre de progresión de la enfermedad con una media de 62.4 meses, en comparación con la estirpe de oligodendroglioma, que presentó una media de supervivencia de 76.2 meses, sin embargo, al igual que en los resultados previos, no hubo una diferencia estadísticamente significativa pero coincide con lo publicado en la literatura mundial, en la que los tumores de estirpe astrocítica tienen una menor supervivencia total.^{4,6}

Consideramos que a pesar de que nuestra muestra es pequeña y que en nuestro estudio estamos midiendo únicamente la SLPT y no la sobrevida total, nuestros resultados muestran una clara tendencia en los Astrocitomas a una menor SLPT que eventualmente se reflejará también en una menor sobrevida total en comparación con la estirpe Oligodendrocítica. Aunado a lo anterior, debemos mencionar que los Oligodendrogliomas, además de estar reportado en la literatura que son una estirpe menos agresiva y con mejor pronóstico, en nuestro estudio se observó que su tendencia a localizarse en contacto con la zona subventricular es menor que en los Astrocitomas, lo que también explica que este grupo presente una SLPT más larga.

En la literatura internacional existe un limitado número de estudios clínico que hagan una relación entre la localización anatómica del tumor con respecto a la ZSV y su evolución clínica; así tenemos que en el año 2016 Liu y cols. analizaron el pronóstico de los gliomas de bajo grado que tenían relación con la ZSV, estando enfocado a la sobrevida total. Los autores encontraron que presentaban menor sobrevida cuando la distancia entre el centro del tumor y la ZSV era más corta, sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en la sobrevida total de los pacientes en los que el tumor involucraba la ZSV.¹³ Los mismos autores publicaron un año más tarde, 2017, un segundo estudio en el que relacionaron la ZSV con el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de gliomas anaplásicos (Grado III), describieron que dichos pacientes tenían un puntaje en la escala de Karnofsky menor, que son tumores con un volumen significativamente mayor lo que incidiría en la dificultad para lograr una resección completa. En cuanto a la sobrevida libre de progresión tumoral se obtuvo que los pacientes con tumores que se localizaban en contacto con el asta ventricular temporal tenían una sobrevida libre de progresión tumoral más larga en comparación con los que se localizaban en contacto con el asta ventricular occipital.¹⁴

Por último es importante mencionar que en el artículo publicado por Skjulsvik y col. en 2020 analizan la distancia del tumor con la ZSV y con la zona subgranular (ZSG) ubicada en el giro dentado del hipocampo; además también analizaron la periodicidad de presentación de la mutación del gen IDH, encontrando como resultado que los gliomas de bajo grado se localizan con mayor frecuencia

cercanos a la ZSV más que a la ZSG y que también en los tumores en contacto con la ZSV se presenta con más frecuencia la mutación del gen IDH.¹⁵

Como podemos analizar en estos tres artículos claramente se muestra que existe una relación estrecha entre la ZSV y los gliomas difusos de bajo grado, así como que también influye esta relación en el comportamiento biológico de los mismos evaluado de diferente manera en cada uno de los trabajos analizados. Nuestro trabajo se enfoca a analizar el tiempo de supervivencia libre de progresión en el grado de malignidad de la enfermedad y, aunque nuestra muestra para análisis se reduce debido a que no todos los pacientes de nuestro universo de trabajo han progresado en el grado de malignidad, sí alcanzamos a ver una clara tendencia en los resultados obtenidos. Cabe mencionar que debido a que los pacientes con diagnóstico de glioma difuso de bajo grado de malignidad tienen una supervivencia más larga que su contraparte de alto grado de malignidad, el seguimiento es mucho más largo, siendo algo valioso de nuestra serie que cada uno de los pacientes se ha mantenido en estrecha vigilancia el tiempo necesario, no sólo hasta el momento de la progresión en el grado de malignidad, sino hasta que la enfermedad llega a su etapa final, que es la defunción del paciente debido a la naturaleza maligna de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se estudió la revisión y seguimiento de 28 pacientes con diagnóstico de Glioma difuso de bajo grado de malignidad, los mismos que fueron tratados únicamente con cirugía y vigilancia a través de la consulta externa con resonancias magnéticas seriadas. Lo primero que se puede concluir de este estudio es que las características sociodemográficas de nuestros pacientes concuerdan con lo reportado en la literatura mundial. La segunda conclusión es que en el Grupo Positivo, en el que el tumor está en contacto con la ZSV, tuvo una media de SLPT menor que el Grupo Negativo, en el que el tumor no está en contacto con la ZSV, sin embargo, debido al tamaño de la muestra esta diferencia no es estadísticamente significativa, por lo que no es posible confirmar nuestra hipótesis de trabajo, sin embargo, sí se deja claramente establecida una tendencia que muestra que tanto los tumores de localización Tipo I y II agrupados como Positivos, tienen un peor pronóstico en cuanto a la progresión tumoral en el grado de malignidad. Aquí cabe mencionar que nuestra población de trabajo se redujo al considerar sólo a los pacientes que habían presentado progresión en el grado de malignidad, debido a que no todos los pacientes que formaron nuestro universo de trabajo habían presentado dicha progresión al momento del cierre de recolección de datos, por lo que se espera que al contar con una muestra de mayor tamaño, una vez que todos los pacientes hayan presentado progresión en el grado de malignidad, se podrá realizar un análisis estadístico más minucioso y que podrá demostrar si efectivamente en esta tendencia existe una diferencia estadísticamente significativa. Al igual que los resultados antes mencionados en los tumores con estirpe histológica de oligodendroglioma se observó una menor relación con la ZSV comparado con los tumores de estirpe Astrocítica, lo cual asociamos al mejor pronóstico de los primeros, no sólo observado en este estudio, sino también reportado en la literatura.

Finalmente, queremos expresar que la importancia del presente trabajo reside en que en la literatura nacional no se cuenta con trabajos que comparen la relación de los gliomas difusos de bajo grado con la ZSV y el tiempo de progresión en el grado de malignidad e incluso en la literatura internacional también existe poca investigación que analice esta relación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., et al (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* 131(6):803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
2. Rashid Jooma., Muhammad Waqas., Inamullah Khan., (2019). Diffuse Low-Grade Glioma – Changing Concepts in Diagnosis and Management: A Review. *Asian Journal of Neurosurgery*. Volume 14 | Issue 2 | April-June 2019.
3. Lester, A., & McDonald, K. L. (2020). Intracranial ependymomas: molecular insights and translation to treatment. *Brain Pathology* 30(1): 3–12 <https://doi.org/10.1111/bpa.12781>
4. Murphy, E. S., Leyrer, C. M., Parsons, M., Suh, J. H., et al (2018). Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 100(4):965–971. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.258>
5. Alegría Loyola, M. A., Galnares Olalde, J. A., Mercado, M. (2017). Tumores del sistema nervioso central Tumors of the central nervous system. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 55(3):330–340.
6. McNeill, K. A. (2016). Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics* 34(4):981–998. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.014>
7. Sanai, N., Alvarez-Buylla, A., Berger, M. S. (2005). Mechanisms of disease: Neural stem cells and the origin of gliomas. *New England Journal of Medicine* 353(8):811–822. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043666>

8. Quiñones-Hinojosa, A., Chaichana, K. (2007). The human subventricular zone: A source of new cells and a potential source of brain tumors. *Experimental Neurology* 205(2):313–324. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.03.016>
9. De Almeida Sassi, F., Lunardi Brunetto, A., Schwartzmann, G., Roesler, R., et al. (2012). Glioma revisited: From neurogenesis and cancer stem cells to the epigenetic regulation of the niche. *Journal of Oncology* 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/537861>
10. Jackson, E. L., Alvarez-Buylla, A. (2008). Characterization of adult neural stem cells and their relation to brain tumors. *Cells Tissues Organs* 188(1–2):212–224. <https://doi.org/10.1159/000114541>
11. Yael Kusne, Nader Sanai. (2015). The SVZ and Its Relationship to Stem Cell Based Neurogenesis. *Adv Exp Med Biol* 853:23-32. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-16537-0>
12. Lim, D. A., Cha, S., Mayo, M. C., Chen, M. H., et al (2007). Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro-Oncology* 9(4):424–429. <https://doi.org/10.1215/15228517-2007-023>
13. Liu, S., Wang, Y., Fan, X., Ma, J., et al (2016). Anatomical involvement of the subventricular zone predicts poor survival outcome in low-grade astrocytomas. *PLoS ONE* 11(4):1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154539>
14. Liu, S., Wang, Y., Fan, X., Ma, J., et al (2017). Association of MRI-classified subventricular regions with survival outcomes in patients with anaplastic glioma. *Clinical Radiology* 72(5):426.e1-426.e6. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.11.013>
15. Skjulsvik, A. J., Bø, H. K., Jakola, A. S., Berntsen, E. M., et al (2020). Is the anatomical distribution of low-grade gliomas linked to regions of gliogenesis? *Journal of Neuro-Oncology* 147(1):147–157. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03409-8>



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica



GRUPO MULTIDISCIPLINARIO PARA EL MANEJO Y ESTUDIO DE LOS GLIOMAS CEREBRALES, DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

(Departamento de Anatomía Patológica, Departamento de Neurología, Departamento de Neurocirugía, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Hospital de Especialidades, Departamento de Radioterapia, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI), en colaboración con el Departamento de Neurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

Carta de Consentimiento Informado

ASOCIACIÓN DE LOS MARCADORES MOLECULARES CON EL GRADO DE MALIGNIDAD, SOBREVIVENCIA, CALIDAD DE VIDA Y ALTERACIONES COGNITIVAS EN PACIENTES CON GLIOMAS CEREBRALES (Registro 2010-785-042)

1. Propósito del estudio

Lo(a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en la Unidad de Investigaciones Médicas en Enfermedades Neurológicas en colaboración con los Servicios de Neurocirugía y Neurología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda", y el Servicio de Radiooncología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, y con la participación del Departamento de Neurocirugía, y Departamento de Investigaciones Cerebrales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

El estudio tiene como propósito evaluar la presencia y cantidad de algunos compuestos, conocidos como marcadores moleculares, que se encuentran en los tumores cerebrales (gliomas) causante de su enfermedad. Lo anterior, servirá para conocer lo maligno del tumor y su posible respuesta a los tratamientos que se le den después de la cirugía.

Usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio porque tiene un glioma que va a ser operado y eliminado en su mayoría. Por lo anterior, pensamos que usted pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.

Al igual que usted, se invitará a participar a otros 49 pacientes que presenten un padecimiento similar al suyo de las Instituciones previamente mencionadas.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos

a) Se le van a realizar todos los estudios y tratamientos necesarios para pacientes con su misma enfermedad. Para lo cual, es necesario que asista a su consulta habitual de 4 visitas por año durante 5 años, en cada visita tendrá que asistir a los servicios de neurocirugía y neurología, y posteriormente a radio-oncología, lo que le llevará un total de entre 2 a 4 hrs en los hospitales por día.

b) Si Usted decide participar en este protocolo, se le va a solicitar su autorización para tomar un pedazo de tumor o glioma durante la cirugía y por única vez. También quisiéramos saber si está de acuerdo en que conserváramos la muestra para que en el futuro podamos hacer otros estudios complementarios. Su muestra será cuidadosamente resguardada en la Unidad de Investigaciones en Enfermedades Neurológicas por la Dra. Iris A. Feria Romero y la Dra. Sandra Orozco Suárez, y su identidad estará protegida usando un código en lugar de su nombre.

c) Por último, se le realizarán pruebas neuropsicológicas mediante la aplicación de 5 cuestionarios. Estas pruebas se le aplicarán los mismos días que asista a sus visitas programadas a los hospitales. El tiempo que requerirá para contestar los cuestionarios puede variar de 2 a 5 hrs con descansos de 10 a 15 min entre pruebas, dependiendo de su condición física y mental. Este tiempo es adicional a las 2 o 4 hrs que requiere en sus visitas normales.



3. Posibles riesgos y molestias.

El protocolo no representa ningún riesgo en su salud, pero si puede sentir alguna molestia si los resultados en las pruebas neuropsicológicas no son lo que usted esperaba, ya que estas pruebas determinan su estado de ánimo, independencia en sus actividades y capacidad para realizar ejercicios de memoria o que requieran de su atención.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

No recibirá algún beneficio por participar en este estudio. El beneficio será para los pacientes futuros al momento que identifiquemos los marcadores moleculares que hacen que los tumores crezcan más rápido, afectando la salud del paciente más rápidamente. Toda esta información permitirá al médico a tomar mejores decisiones con respecto al tratamiento a elegir y a los cuidados que se deberán realizar después de la operación, para que les ayude a vivir por más tiempo y con una vida más independiente de sus familiares.

5. Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

6. Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios, los resultados de sus pruebas clínicas y moleculares, así como las evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores y médicos especialistas involucrados en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en eventos científicos, no se revelará su identidad. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

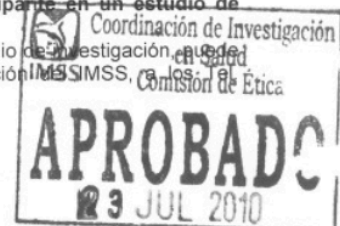
7. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes con la Dr. Israel Grijalva Otero investigador responsable del estudio, a los teléfonos: 55-78-02-40 y 56-27-69-00 exts 21365 y 21366, de la Unidad de Investigaciones Médicas en Enfermedades Neurológicas ubicada en la Planta Baja del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse al servicio de neurocirugía de la Institución donde fue atendido y/o marcar a los teléfonos 56-27-69-00 ext 21126 (Hosp Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS) o al 56-06-38-22 ext 2010 (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"), en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

8. Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS.



56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

9. Por favor marque con una X una de las opciones cajas que se presentan abajo (únicamente debe indicar la opción que corresponda)

Sí autorizo que se tome parte del tejido tumoral (glioma) durante mi cirugía para las pruebas de marcadores genéticos únicamente para este estudio.

Sí autorizo que se tome parte del tejido tumoral (glioma) durante mi cirugía para las pruebas de marcadores genéticos de este estudio y su empleo para estudios futuros.

10. Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma o huella del Participante

Fecha

Nombre del Cuidador

Firma o huella del Cuidador

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Médico Adscrito o Residente

Institución y Servicio

Firma

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.



Nombre y dirección del Testigo 1
participante

Parentesco con

Firma del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2
participante

Parentesco con

Firma del Testigo

Fecha

