



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCION DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**Características clínicas y pronóstico del glioblastoma multiforme,
experiencia en el Hospital Central Sur de Alta especialidad en el periodo
de Marzo 2009 a Marzo 2013.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA

PRESENTA:

DR. BERNARDO BARUCH GARCÍA CANALES

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DRA MARISELA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F. JULIO 2013



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.

DR. ROGELIO ESPINOZA LÓPEZ
Director

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación

DR. ULISES GARCÍA GONZÁLEZ
Jefe del servicio de neurocirugía y neurología

DR. BERNARDO BARUCH GARCÍA CANALES
Autor de tesis

DRA. MARISELA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
Asesora de tesis

INDICE

	Pág
TITULO.....	4
DEFINICION DEL PROBLEMA.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	13
PREGUNTA DE INVESTIVAGIÓN.....	14
OBJETIVO GENERAL.....	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
TIPO DE ESTUDIO.....	16
DISEÑO.....	16
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.....	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	18
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	19
DEFINICIONES OPERACIONALES.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

TÍTULO:

**Características clínicas y pronóstico del glioblastoma
multiforme, experiencia en el Hospital Central Sur de
Alta especialidad en el periodo de Marzo 2009 a
Marzo 2013.**

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

Se disponen de escasos datos en la literatura nacional sobre la incidencia, características clínicas y sobrevida de pacientes con glioblastoma multiforme, la literatura internacional menciona que el glioblastoma representa aproximadamente el 12-15% de todos los tumores intracraneales y el 50-60% de todos los tumores gliales. El único estudio nacional encontrado menciona que el glioblastoma representa el 28% de los tumores gliales y solo el 9% de las neoplasias intracraneales.

En cuanto a la sobrevida, la literatura internacional menciona una media de 14 meses, mientras que en el estudio nacional se menciona una media de 16 meses.

MARCO TEÓRICO:

INTRODUCCIÓN:

El glioblastoma multiforme es el más común y maligno de los tumores cerebrales.

Presenta 2 variedades:

- Glioblastoma de células gigantes
- Gliosarcoma

Es un tumor de rápido crecimiento, compuesto por una mezcla heterogénea de células tumorales astrocitarias pobremente diferenciadas, con pleomorfismo, necrosis, proliferación vascular y frecuentes mitosis **(1)**.

Puede manifestarse a cualquier edad, pero afecta principalmente a adultos, con un pico de incidencia entre los 45 y los 70 años). Si bien el glioblastoma es el tumor cerebral primario más frecuente, su incidencia es de sólo 2-3 casos por cada 100.000 personas en Europa y Norteamérica

Se presenta habitualmente en los hemisferios cerebrales siendo menos frecuente su localización en el tallo, y la médula. Al igual que todos los tumores cerebrales, excepto en casos muy raros, no se expande más allá de las estructuras del SNC.

El glioblastoma puede desarrollarse a partir de un astrocitoma difuso (grado II) o de un astrocitoma anaplásico (grado III) (en tal caso se denomina *secundario*, pero con mayor frecuencia ocurre *de novo*, sin ninguna evidencia de neoplasia previa (denominándose en este caso *primario* **(1, 2)**)

En el tratamiento del glioblastoma intervienen la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. A pesar de todo el arsenal terapéutico su pronóstico es infausto, con una media de supervivencia de aproximadamente 14 meses, son raros los casos de supervivencia prolongada, aunque se han descrito.

EPIDEMIOLOGÍA:

El glioblastoma es el tumor cerebral más frecuente, representando aproximadamente el 12-15% de todos los tumores intracraneales y el 50-60% de todos los tumores astrocitarios. **(1, 2)**

En la mayoría de países de Europa y de América del Norte, la incidencia es de 2-3 nuevos casos al año por cada 100.000 habitantes.

El glioblastoma puede manifestarse a cualquier edad, pero se presenta preferentemente en adultos, con un pico entre los 45 y los 70 años. Cerca de dos tercios de los pacientes (70%) tiene una edad comprendida en el intervalo anterior. El promedio de edad es de 53 años, con una relación varón/mujer de 1.5:1. El 8.8% de los glioblastomas son pediátricos. Los casos de glioblastomas congénitos son raros, aunque los diagnósticos de gliomas malignos mediante ecografías muestran que el glioblastoma prenatal puede manifestarse también a las 29 semanas de gestación. **(3, 8)**

En México hay escasos datos sobre la incidencia y sobrevida de pacientes con glioblastoma multiforme, sin embargo en un estudio realizado en el instituto nacional de neurología y neurocirugía entre 1987 a 1994, en 1776 pacientes con tumores cerebrales se observó que 33% de las neoplasias correspondían a gliomas, el glioblastoma representó el 28% de los gliomas y el 9% de todas las neoplasias cerebrales. La sobrevida media fue de 16 meses, y la mayor sobrevida correspondió a pacientes sometidos a cirugía radical, radioterapia y quimioterapia; 41% de los pacientes sobrevivió menos de 1 año, 39% de 1 a 2 años, 12% de 2 a 3 años y 8% más de 3 años **(4)**.

Los glioblastomas se presentan en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales; Los sitios que más frecuentemente se ven afectados son el lóbulo frontal (31%), el lóbulo parietal (24%), el temporal (23%) y occipital (16%). Es típica la combinación frontotemporal. La neoplasia se extiende a menudo por infiltración en la corteza adyacente, a los ganglios basales y al hemisferio contralateral. Los glioblastomas intraventriculares son excepcionales. **(5, 6, 14)** Los glioblastomas del tallo cerebral son poco frecuentes, si bien en niños su incidencia es significativa. El cerebelo y la médula espinal resultan raramente afectados por esta neoplasia.

Los glioblastomas primarios se consideran en un 95% del total de los casos, los secundarios en un 5% **(6)**.

FACTORES DE RIESGO:

La radiación ionizante es el único factor de riesgo inequívoco que se ha identificado para los tumores gliales y meníngeos. La radiación del cráneo, incluso a dosis bajas, puede aumentar la incidencia de los tumores gliales en un factor de 3 a 7 con un período de latencia de 10 a más de 20 años después de la exposición. **(7)**

La asociación entre el tipo de ocupación profesional y la aparición de glioblastomas ha sido objeto de numerosos estudios. Los trabajadores expuestos continuamente a cloruro de vinilo, compuestos con base fenólica e hidrocarburos aromáticos resultaron ser los de mayor riesgo **(7)**

Ninguna otra situación ambiental o de comportamiento del paciente ha sido identificada claramente como un factor de riesgo. Se ha informado de que el uso de teléfonos celulares y tintes para el cabello, la proximidad de cables de alta tensión, trauma craneal,

dietas con N-nitrosaminas, u otros factores nutricionales, aumentan el riesgo de tumores cerebrales. Sin embargo, estos datos se consideran discutidos y no convincentes. **(7)**

CUADRO CLÍNICO:

La historia clínica de la enfermedad suele ser corta (menos de 3 meses, en más del 50% de los casos), a menos que se trate de un glioblastoma secundario.

Los síntomas varían según la localización del tumor (alteraciones de la movilidad, sensibilidad, visuales, del comportamiento, crisis convulsivas), aunque generalmente da sintomatología de aumento de la presión intracraneal como cefalea, náuseas, vómitos, papiledema y alteraciones en el estado de conciencia.

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico se basa en estudios de imagen como TAC **(9)** y RMN con medio de contraste, siendo esta última la de mayor sensibilidad.

En la RMN, la parte sólida aparece hipointensa en T₁ e hiperintensa en T₂ (imagen 1) con zonas de señal más elevada en las partes de mayor celularidad. Las áreas necróticas, hiperintensas en T₂, pueden presentarse hipo-, iso- o hiperintensas en T₁ en función del contenido proteico o de productos de la degradación de la hemoglobina. El realce tras el contraste suele ser intenso e irregular en la periferia del tumor (imagen 2) e identifica sobre todo la componente celular "proliferativa" de la neoplasia. Son comunes las áreas puntiformes y serpiginosas de ausencia de señal de flujo, asociadas a la presencia de una neovascularización rica. Estos vasos de neoformación patológica carecen de barrera hematoencefálica, lo que explica tanto la abundante impregnación como el edema vasogénico perilesional, debido al paso de líquido al medio extracelular. **(10)**

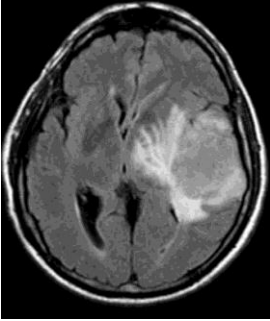


Imagen 1



Imagen 2

TRATAMIENTO:

- Sintomatológico: Esteroides, antiepilépticos, diuréticos.
- Reducción tumoral:
 - a) Cirugía de citorreducción
 - b) Cirugía para toma de biopsia
 - c) Radioterapia
 - d) Quimioterapia

Los objetivos de la intervención quirúrgica son **(11, 15)**:

1. Obtener un diagnóstico histológico preciso.
2. Reducir el efecto masa causado por el tumor y/o el edema peritumoral
3. En su caso, mantener o restablecer el flujo del líquido cefalorraquídeo
4. Conseguir una "curación" a través de la remoción "total" de la neoplasia (en el caso del glioblastoma, se puede reducir el tamaño del tumor con el fin de hacerlo más manejable para la radio y la quimioterapia).

Una resección superior al 98% del volumen tumoral (resección "total") aumenta la supervivencia en comparación con una resección parcial o subtotal. La resección subtotal "extensa" no parece proporcionar ninguna ventaja de supervivencia en comparación con la biopsia o la resección parcial.**(12, 13, 22)**

En caso de recurrencia de la enfermedad (que ocurre en casi todos los glioblastomas), de expansión de la parte del tumor remanente de la operación quirúrgica o de radionecrosis (tanto la recurrencia de la enfermedad como la radionecrosis causan efecto masa y edema y, como se ha mencionado anteriormente, no son distinguibles en la resonancia clásica) se recurre a una segunda intervención, para reducir el efecto de la masa neoformada en el parénquima cerebral. **(21)**

En situaciones de recurrencia es difícil alcanzar la curación. No obstante, sí suele conseguirse una mejora en la calidad de vida y un modesto alargamiento de la media de supervivencia.

En general, está excluida una segunda operación en los pacientes con un índice de Karnofsky (KPS) menor o igual a 60, o en aquellos pacientes que no son candidatos a tratamientos adyuvantes sucesivos a la cirugía. **(11, 15, 22)**

La radioterapia, se realiza generalmente después de la intervención quirúrgica, se aplica a la parte del encéfalo afectada por la intervención, así como a un cierto margen externo. Si la terapia de radiación consigue dañar estas células antes de que tengan la capacidad de reparar el ADN y continuar la multiplicación celular, el paciente gana en supervivencia. **(11, 15)**

Los ensayos clínicos en gliomas de alto grado han mostrado que la radioterapia posoperatoria a dosis de 60 Gy proporciona una mejora en la supervivencia respecto a ningún tratamiento postoperatorio.

Esta cantidad de radiación corresponde a una dosis apenas superior a la necesaria para la formación de radionecrosis, por lo que se ha elegido como estándar el tratamiento radioterápico de 60 Gy administrados en un total de 30-33 fracciones, una al día. Pacientes con glioblastoma de más de 60 años con una terapia acortada de 40 Gy en 15 fracciones mostraron una supervivencia idéntica a la obtenida con el tratamiento estándar. Por tanto, para estos pacientes es razonable el uso de este tratamiento reducido

En un esfuerzo por mejorar los resultados mencionados, se han desarrollado una serie de nuevos enfoques como la radioterapia hiperfraccionada (HFRT), la braquiterapia o la radiocirugía. Esta última ha tenido en el pasado reciente un cierto interés. Requiere una selección muy cuidadosa de los pacientes, porque, entre otras cosas, requiere que la neoplasia no sea extensa sino altamente focalizada. Salvo en casos especiales, estas nuevas técnicas no han mostrado una mejora significativa de la supervivencia global de los pacientes. **(16)**

La quimioterapia tiene la misión de dañar la organización del ADN de las células tumorales que puedan permanecer después de la cirugía o haber escapado de la radiación. Si el agente quimioterápico es capaz de alterar ese ADN, la célula tumoral pasa a una fase de apoptosis.

La quimioterapia ofrece beneficios limitados para los pacientes de glioblastoma. En los ensayos clínicos, el uso de nitrosoureas no ha ampliado significativamente la mediana de supervivencia en todos los pacientes, pero un subgrupo de ellos parece beneficiarse de

una prolongación de la supervivencia con la adición de quimioterapia a la radioterapia. Los factores pronósticos como la edad y el índice de Karnofsky, no pueden predecir qué pacientes se beneficiarán de la quimioterapia*

En un gran estudio de fase III, los pacientes (diagnosticados de glioblastoma y sin tratamiento radio-quimioterápico precedente) fueron "aleatorizados" para recibir radioterapia sola (grupo A) o radioterapia con administración concomitante diaria de temozolomida, seguida de administración adyuvante mensual de temozolomida (grupo B). De un total de 573 pacientes, la supervivencia media aumentó de 12.1 meses (grupo A) a 14.6 meses (grupo B). Pero lo más significativo fue que la supervivencia a más de 2 años pasó a ser más del doble, pasando del 10.4% del grupo A al 26.5% del grupo B. **(17)**

El tratamiento combinado de radioterapia y temozolomida resultó medianamente bien tolerado y con una toxicidad adicional mínima, por lo que este protocolo se ha convertido en el tratamiento estándar de elección para todos los nuevos pacientes de glioblastoma.

PRONÓSTICO:

La mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico, sin tratamiento, es de 3 meses, pero con tratamiento es común alcanzar una supervivencia de 1 o 2 años. En la literatura, se habla de "supervivencia a largo plazo" a partir de los 3 años; un estudio muy citado sobre 279 pacientes que habían recibido un tratamiento completo agresivo, informó de que 5 de ellos (el 1.8%) habían sobrevivido más de 3 años. **(20)**

La edad avanzada (>60 años) constituye un factor de mal pronóstico. Se han asociado mejores pronósticos a largo plazo a los pacientes sometidos a cirugía con resección de más del 98%, radioterapia y quimioterapia con temozolomida, una edad de menos de 50 años y una buena puntuación en la escala de Karnofsky al momento del diagnóstico. **(2, 18, 21)**

La muerte generalmente se debe a edema cerebral o a la progresión de hipertensión intracraneal.

En glioblastomas, puede llevarse a cabo una prueba de ADN que determine si el promotor del gen MGMT está metilado o no. A los pacientes con un promotor MGMT metilado se les ha asociado un pronóstico a largo plazo significativamente más favorable respecto de los pacientes con un promotor MGMT no metilado, pues los primeros, pueden beneficiarse de una mejor respuesta al tratamiento con temozolomida. Esta característica es intrínseca al ADN del paciente y en la actualidad no puede alterarse externamente. **(19, 20)**

Un estudio de 2003 dividió el pronóstico en tres subgrupos según la edad del paciente, el tipo de tratamiento y el índice de Karnofsky. **(23)**

Definición	Tiempo de supervivencia promedio	Tasa de supervivencia al año	Tasa de supervivencia a los 3 años	Tasa de supervivencia a los 5 años
Edad < 50, KPS ≥ 90	17.1 meses	70%	20%	14%
Edad < 50, KPS < 90				
Edad > 50, KPS ≥ 70, resección quirúrgica con buena función neurológica	11.2 meses	46%	7%	4%
Edad ≥ 50, KPS ≥ 70, resección quirúrgica con mala función neurológica				
Edad ≥ 50, KPS ≥ 70, sin resección quirúrgica	7.5 meses	28%	1%	0%
Edad ≥ 50, KPS < 70				

JUSTIFICACIÓN:

El presente estudio pretende:

- Proporcionar un diagnóstico situacional del problema en el Hospital Central Sur de alta especialidad Pemex.
- Comparar los resultados de otros autores con los resultados obtenidos en nuestra serie.
- Establecer hipótesis para futuros trabajos prospectivos con series de pacientes más numerosas y con un mayor tiempo de seguimiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe diferencia en cuanto a características clínicas y sobrevida en pacientes derechohabientes al hospital central sur de alta especialidad con respecto a lo reportado en la literatura internacional?

OBJETIVO GENERAL:

- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme (GBM) del Hospital central sur de alta especialidad Pemex.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las características clínicas al inicio del diagnóstico de pacientes con glioblastoma multiforme en el HCSA PEMEX
- Evaluar la localización más frecuente del glioblastoma (afectación en áreas elocuentes)
- Asociar la edad del paciente con diagnóstico de GBM con el desenlace en el HCSAE PEMEX
- Asociar el género de los pacientes con diagnóstico de GBM con el desenlace en el HCSAE PEMEX
- Analizar las diferencias y semejanzas con otras series reportadas en la literatura nacional e internacional.
- Reportar las características de la evolución y pronóstico.

TIPO DE ESTUDIO:

El presente es un estudio observacional, retrospectivo, analítico, descriptivo; es factible, por la cantidad de pacientes que ingresan con este diagnóstico a nuestra institución.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Serie de casos retrospectivo.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO:

Pacientes derechohabientes del hospital central sur de alta especialidad con diagnóstico confirmado por estudios histopatológicos de glioblastoma multiforme entre Marzo 2009 a Marzo 2013.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Los objetivos y el diseño del estudio no requieren de un cálculo de tamaño de muestra, pues pretende reportar la experiencia en nuestra institución, por lo que se considerará un muestreo piloto.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes clínicos y radiológicos completos de pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme manejados en el hospital central sur de alta especialidad.
- Reporte de estudio histopatológico con diagnóstico de glioblastoma multiforme
- Carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expediente clínico y radiológico incompleto
- Con diagnóstico histopatológico no concluyente de glioblastoma multiforme.
- Falta de seguimiento de la evolución en las consultas.
- Falta de datos clínicos completos para determinar la escala de Karnofsky

VARIABLES:

- Edad
- Sexo
- Lugar de origen
- Antecedentes heredofamiliares, personales no patológicos y personales patológicos de importancia.
- Cuadro clínico
- Características radiológicas

Se considerara datos en relación a evolución y manifestación del padecimiento

- Manifestación clínica inicial y de seguimiento
- Características quirúrgicas
- Características histopatológicas
- Tratamiento adyuvante
- Estado funcional en el seguimiento y desenlace basado en escala de Karnosky
- Tiempo del diagnóstico al fallecimiento

DEFINICIONES OPERACIONALES:

1. Glioblastoma: Es el glioma mas agresivo y común entre la población, puede manifestarse a cualquier edad, pero afecta principalmente a adultos, con un pico de incidencia entre los 45 y los 70 años.
2. Escala de Karnofsky: Permite conocer la capacidad del paciente para poder realizar actividades cotidianas. Es un elemento predictor independiente de mortalidad, tanto en patologías oncológicas y no oncológicas. Sirve para la toma de decisiones clínicas, hospitalariamente y valorar el impacto de un tratamiento y la del pronóstico de la enfermedad. Un Karnofsky de 50 o inferior indica elevado riesgo de muerte durante los 6 meses siguientes.
3. Para el propósito de este estudio se tamaño del tumor a través del mayor diámetro observado en los cortes axiales de RM de cráneo
4. Para propósitos de análisis estadísticos, se consideran casos de exéresis total a todos aquellos pacientes cuya exéresis macroscópica fuera igual o superior a 90% mientras que se consideraran como casos de exéresis subtotal a todos aquellos pacientes con menores porcentajes y biopsias
5. Se consideran complicaciones quirúrgicas a todas aquellas directamente relacionadas con manifestaciones clínicas inmediatas y posterior al evento Quirúrgico, como sangrado, hidrocefalia, muerte, parálisis facial, paresias hemicorporales, crisis convulsivas etc.
6. Complicaciones de estancia hospitalaria serán todas aquellas que se debieron a problemas relacionados con infecciones nosocomiales, efectos de quimioterapia y/o radioterapia
7. Paciente fallecido será todo aquel en el que se conozca completamente su desenlace y causas asentados en el expediente
8. Perdido en el seguimiento todo aquel paciente del que se desconozca evolución y/o desenlace.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se identifican en los expedientes de los archivos de patología y neurocirugía los registros de los pacientes con diagnóstico histopatológico de GBM existentes en el periodo comprendido entre Marzo 2009 a Marzo 2013.

Así mismo se revisaran los expedientes clínicos de laboratorio, de imagen, para la identificación de las variables de estudio

En el tiempo para el que se considero el estudio se abarcaron 38 pacientes en total, de los cuales 8 se excluyeron por no cumplir con alguno de los criterios inclusión.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se efectuará una descripción de las variables:

- Mediante promedio DS en el caso de ser variables numéricas continuas con distribución Gaussiana
- Mediante mediana con mínimo-máximo, en el caso de ser variables numéricas continuas con distribución sesgada
- Mediante porcentaje en el caso de ser variables categóricas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Los datos personales que identifican a cada paciente que ingrese al registro del estudio, se mantendrá en forma confidencial; únicamente en caso de que sea requerido ya sea por autoridades de la unidad hospitalaria, o del área de la salud, cada paciente no será identificado por su nombre, número de afiliación social, dirección o cualquier otra fuente directa de información personal.

Para la base de datos del estudio a cada paciente se le asignará un código numérico de forma individual. La clave para cada código se encontrará en un archivo, bajo resguardo del investigador y del tutor. El producto de la recolección de información en esta investigación será registrada de la misma manera en un sistema de cómputo.

Durante el transcurso del estudio e investigación se recopilará información que ya se tiene en el servicio de neurocirugía.

En caso de que los resultados del estudio sean publicados, la identidad de los pacientes que participan en el mismo será confidencial.

RESULTADOS:

Se revisaron 38 expedientes de pacientes con diagnóstico de Glioblastoma, en el periodo ya descrito, de los cuales se incluyeron 30 que cumplieron con los criterios de inclusión, en relación a los datos epidemiológicos de los pacientes, 20 pacientes fueron hombres, correspondiendo a 66.6% y 10 pacientes fueron del sexo femenino representando un 33.3% ^{Gráfica 1}, la edad promedio fue de 58.13 con una media de 56, los rangos de edad fueron entre 7 y 81 años, con una desviación estándar de 13.95 ± 2 . Gráfica 4

Con respecto al lugar de origen de los pacientes el 16.6% fue originario de Coatzacoalcos, 13.3% fue local, es decir, del D. F y otros 13.3% de Salamanca, 10% originario de Puebla, 6.6% de Salina Cruz Oaxaca y el 40% que fue el mayor porcentaje correspondió a otros Municipios del estado de Veracruz, como Las Choapas, Minatitlán, Tuxpan, Poza Rica y del Puerto de Veracruz ^{Gráfica 2}

En relación a la ocupación de los pacientes 8 pacientes que representó el 26.6% del total, se dedicaba al hogar y todas fueron del sexo femenino, 23.3% (7 pacientes masculinos) fueron empleados en refinería, 16.6% (5 masculinos) estaban jubilados, de los cuales 3 refirieron ser empleados en perforación. 10% refirieron ser médicos y otros 10 trabajaron en perforación. 13.3% refirieron otras ocupaciones como empleado en área de informática, bombero, ingeniero químico, y un paciente pediátrico que era estudiante Gráfica 3.

53.3 % de los pacientes tuvo antecedentes heredofamiliares negados. 23.3% tuvieron antecedentes familiares de DM y HAS, el resto de los pacientes tuvieron otros antecedentes como cáncer gástrico, cervicouterino, de páncreas y antecedente de enfermedad de Parkinson.

En cuanto al antecedente de tabaquismo un poco mas de la mitad de los pacientes (53.3%) fue negado, mientras que el 46.6% (14 pacientes) tuvo tabaquismo positivo.

60% de los pacientes (18) refirió antecedentes personales patológicos negados, el 40% refirió antecedentes como diabetes mellitus, hipertensión arterial,

Haciendo referencia a los síntomas de inicio, se encontró que 10 pacientes que representaron el 33.3% manifestó hemiparesia corporal derecha o izquierda, 23% (7 pacientes) refirió como primer síntoma un evento convulsivo del tipo crisis convulsiva

tónica-clónica generalizada, 5 pacientes (16.6%) inicio con cuadro clínico de cefalea, el cuadro clínico de hipertensión intracraneal se presento solo en dos pacientes (6.6%), 3 pacientes cursaron alteración de las funciones mentales y los otros 3 pacientes curso con otros síntomas poco frecuentes como vértigo y monoparesia braquial izquierda. La exploración física de los pacientes a su llegada a la institución revelo síndrome piramidal en el 40% (12 pacientes), 8 pacientes (26.6%) se encontraron sin alteración aparente, es decir, la exploración física fue normal, 3 pacientes tuvieron alteración de las funciones mentales (10%), otros 3 curso con deterioro rostro-caudal (10%) y en otros 4 pacientes se encontró defecto del campo visual, disfasia sensitiva, alteración sensitiva y paresia facial central. Gráfica 6

El tiempo promedio de evolución que tuvieron los pacientes desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2.83 meses, el tiempo mas corto fue de 7 días en un paciente y el tiempo mas largo de 4 meses en 6 pacientes (20 %)

Con respecto al tiempo promedio de diagnóstico e inicio de tratamiento, éste fue de 7.8 días, el tiempo mas largo de inicio de tratamiento fue de 37 días en un paciente y el más corto de 3 días en dos pacientes.

El tiempo entre el tratamiento y el egreso del paciente tuvo un promedio de 10.44 días teniendo como máximo 30 días en un paciente y 3 días en tres pacientes.

Con respecto al estudio de imagen para complementar diagnóstico el 93.3% de los pacientes (28 pacientes) tuvo resonancia magnética de cráneo y solo dos pacientes estudio de tomografía axial de cráneo.

Los estudios de imagen demostraron el sitio de localización de la lesión, siendo las regiones mas frecuentes el lóbulo frontal derecho 16.6% (5 pacientes), el lóbulo parietal derecho e izquierdo 16.6% (5 pacientes) en cada área, 10% en el lóbulo temporal izquierdo (3 pacientes) siendo menos frecuentes en las regiones occipital derecho e izquierdo, talamos y ganglios de la base Gráfica 5.

En el manejo farmacológico prequirurgico en el 53.3% (16 pacientes) se indico solo esteroide: dexametasona, y en 14 pacientes (46.6%) se indico esteroide mas antiepiléptico (dexametasona mas fenitoína, oxcarbamacepina o levetiracetam).

El procedimiento de abordaje quirúrgico mas frecuente fue la craniectomía parieto-occipital (33.3% - 10 pacientes), seguido de la craniectomía frontoparietal 23.3% (7 pacientes), menos frecuentes craniectomía suboccipital, pterional y bifrontal interhemisferica.

A 66.6% de los pacientes (20) se les realizo resección de la lesión de mas del 90%, 26.6% (8 pacientes) resección del 80% y solo a dos pacientes se les realizo biopsia de la lesión Gráfica 7.

43.3 % de todos los pacientes no tuvo complicaciones postquirúrgicas, el 23.3% (7 pacientes), curso con hemiparesia corporal (ya manifestado antes del manejo quirúrgico), dos pacientes tuvieron edema cerebral severo, en un paciente se refirió infarto agudo al miocardio y tres con neumonía nosocomial, solo dos pacientes presentaron hematomas que no ameritaron manejo quirúrgico. Gráfica 8

Con referencia al manejo adyuvante de los pacientes se encontró que el 56.6% (17 pacientes) se sometió a tratamiento de quimioterapia con temozolamida y sesiones de radioterapia, 8 pacientes no aceptaron tratamiento adyuvante y el resto solo acepto tratamiento con temozolamida.

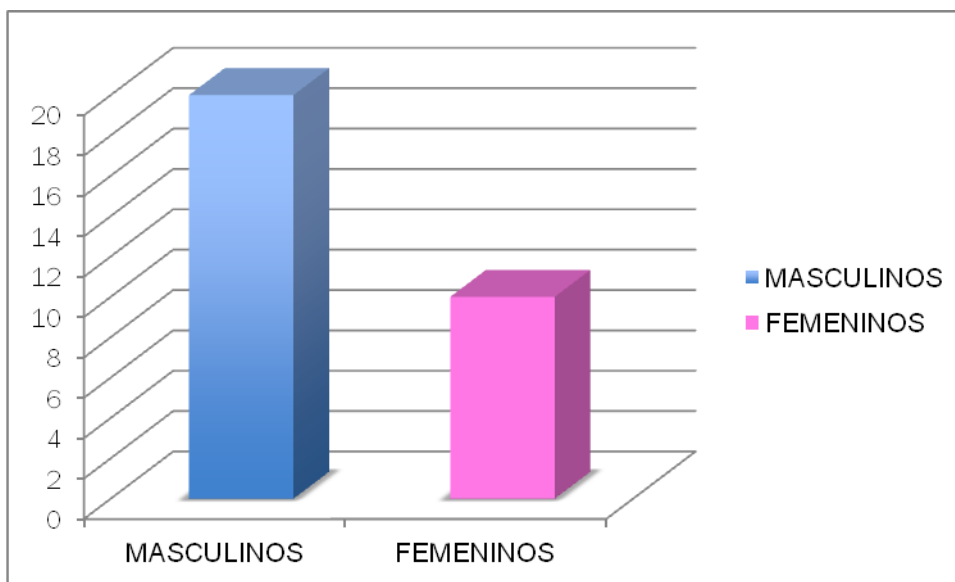
En relación al promedio de la escala de Karnosky inicial, esta fue de 74.3% y el promedio del Karnosky de egreso fue de 57.33, teniendo como valor 0 en 5 pacientes (16.6%).

El tiempo promedio desde el diagnóstico hasta el fallecimiento del total de los pacientes fue de 11.5 meses, con un rango máximo de 34 meses y mínimo de 15 días. Considerando a los pacientes a los cuales se les aplico quimioterapia y radioterapia, presentaron una sobrevida de 14.4 meses.

RESULTADOS EN GRAFICAS:

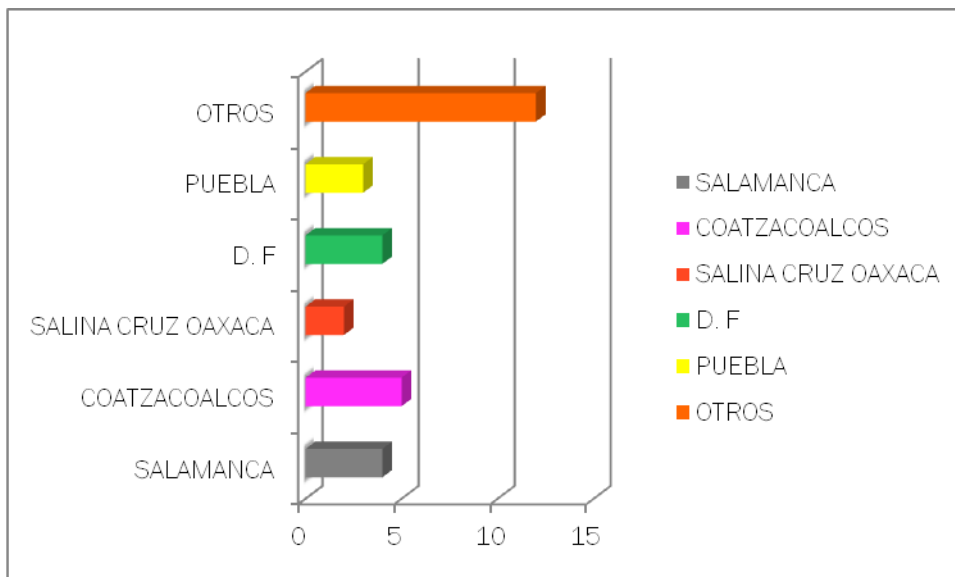
Grafica 1

SEXO DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE GLIOBLASTOMA



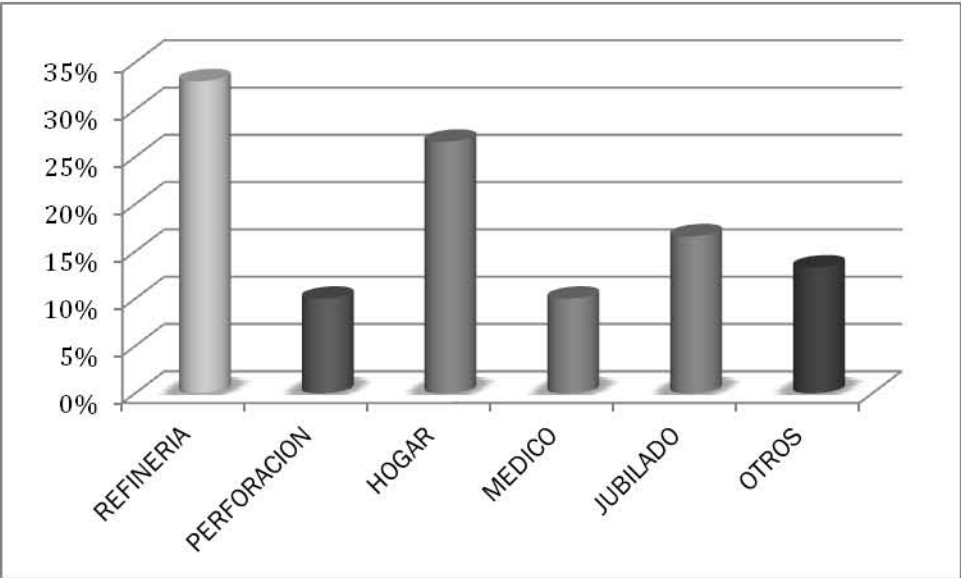
LUGAR DE ORIGEN DE LOS PACIENTES

GRAFICA 2.

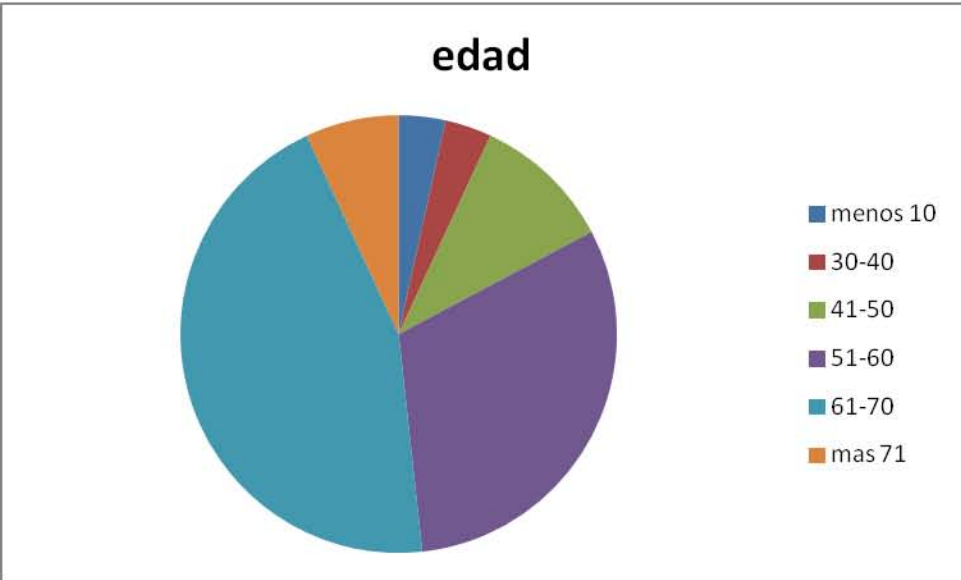


Gráfica 3

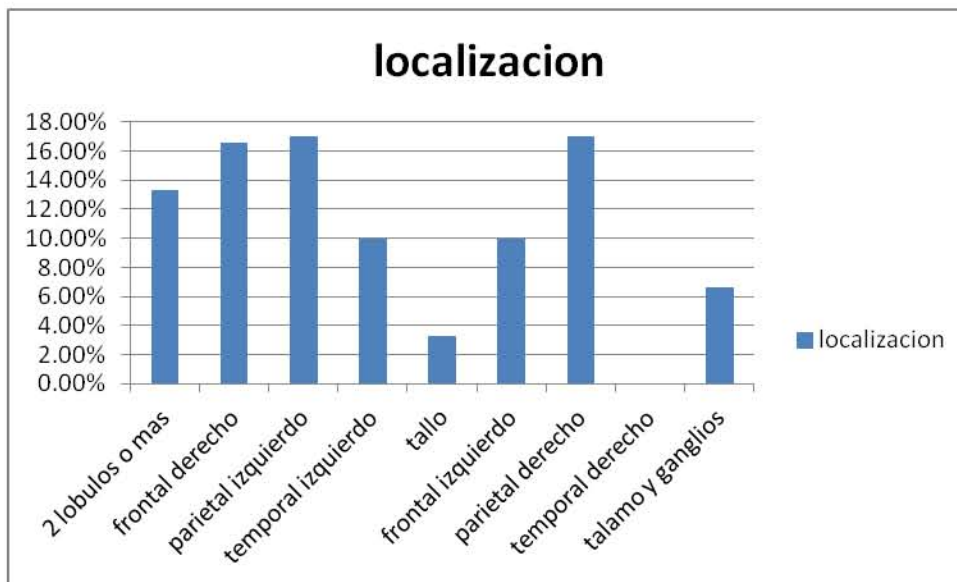
Ocupación de los pacientes



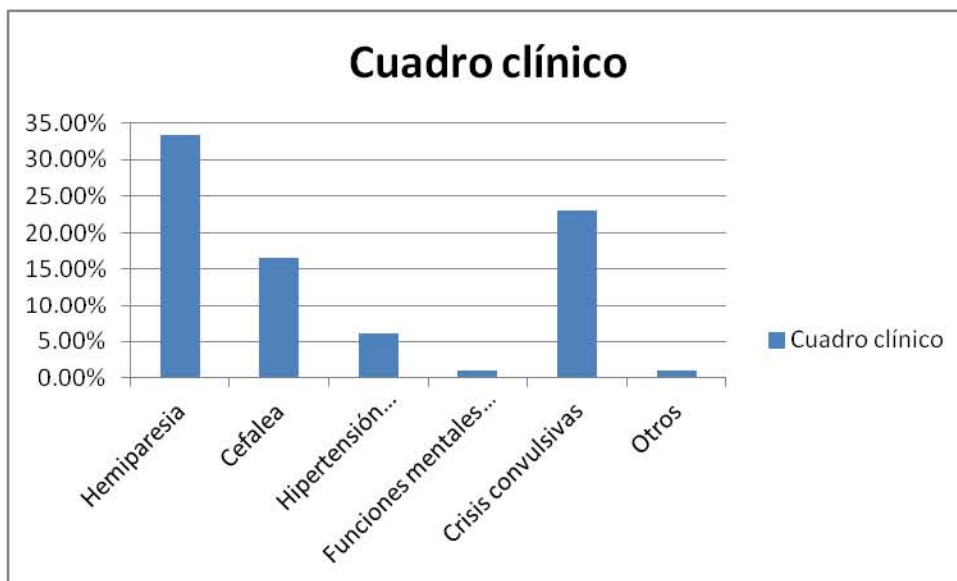
Gráfica 4



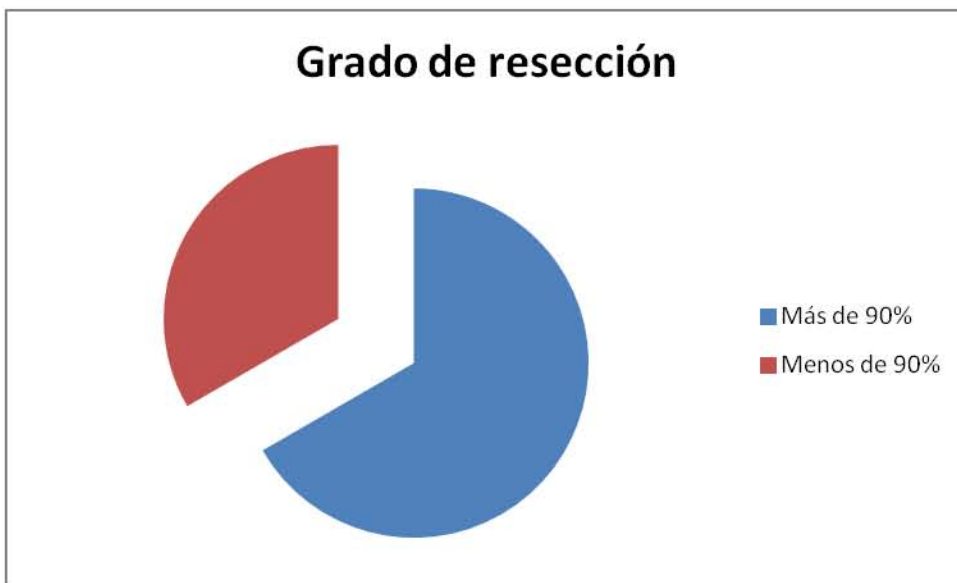
Gráfica 5



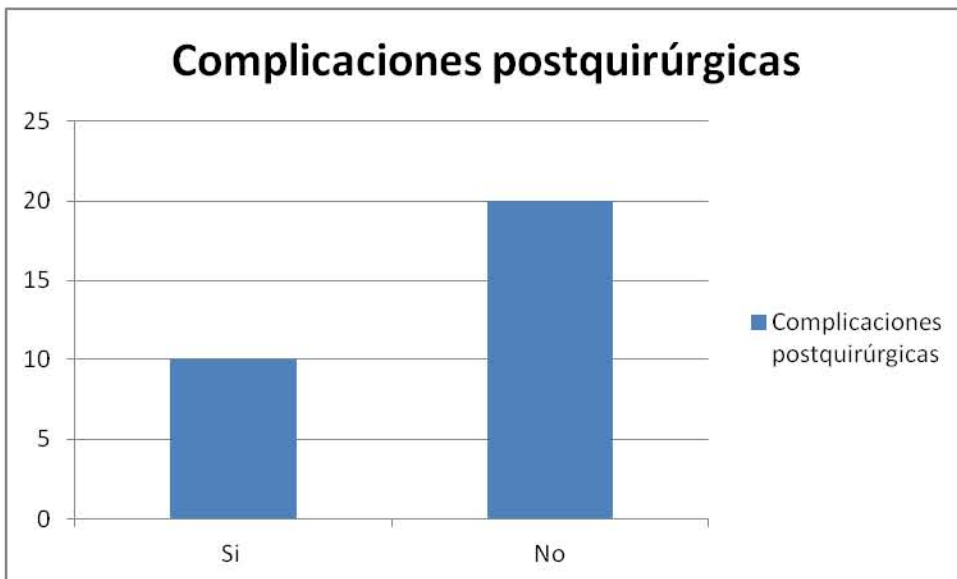
Gráfica 6



Gráfica 7



Gráfica 8



DISCUSIÓN:

En nuestro estudio observacional y descriptivo hacemos una comparación con los datos reportados en la literatura.

Con respecto a la edad de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma se reporta en la literatura un intervalo entre los 45-70 años, en nuestro estudio

la edad promedio fue de 58.13 con una media de 56 años, encontramos un caso en paciente pediátrico con edad de 7 años y la máxima de presentación fue en 1 paciente de 81 años, saliéndose del rango descrito en la literatura.

En cuanto al sexo de los pacientes se ha documentado una relación hombre:mujer de 1.5-1, encontrando en nuestro hospital una relación 2-1, dato ligeramente diferente al reportado.

El lugar de origen con mayor número de pacientes referidos fue el estado de Veracruz en especial las zonas con pozos y refinería (Coatzacoalcos, Minatitlán, Poza Rica) así como en Salamanca; en la literatura no se comenta una relación entre exposición a químicos (derivados del petróleo en este caso) como factor de riesgo para desarrollo del glioblastoma, sin embargo en nuestro estudio se encontró un mayor número de casos en dichas zonas, así como en personas expuestas laboralmente a químicos (refinerías).

En cuanto a la localización del tumor, se menciona que los sitios más frecuentemente afectados son el lóbulo frontal (31%), el lóbulo parietal (24%), el temporal (23%) y occipital (16%). Es típica la combinación frontotemporal.

En nuestro estudio se encontró al lóbulo frontal derecho 16.6% (5 pacientes), el lóbulo parietal derecho e izquierdo 16.6% (5 pacientes) en cada área, 10% en el lóbulo temporal izquierdo (3 pacientes) encontramos 2 pacientes con glioblastoma a nivel talámico y de ganglios basales y 1 paciente con glioblastoma en puente, siendo estas localizaciones raras.

En el cuadro clínico varía según la localización del tumor (alteraciones de la movilidad, sensibilidad, visuales, del comportamiento, crisis convulsivas), aunque generalmente da sintomatología de aumento de la presión intracraneal como cefalea, náuseas, vómitos, papiledema y alteraciones en el estado de conciencia.

En nuestra población de estudio los síntomas de inicio, se encontró que se presento con más frecuencia la hemiparesia corporal derecha o izquierda, seguida de crisis convulsiva tónica-clónica generalizada, cefalea, alteración de las funciones mentales cuadro clínico de hipertensión intracraneal, en orden descendente.

En cuanto a la sobrevida se encontró en la literatura una supervivencia media de 14 meses, en pacientes manejados de forma radical (cirugía con resecciones mayores a 90%, quimioterapia y radioterapia adyuvantes), en nuestro estudio se encontró una sobrevida de 14.4 meses promedio.

CONCLUSIONES:

El glioblastoma es uno de los tumores con evolución catastrófica en los pacientes, hasta el momento no se ha encontrado factor de riesgo para la presencia de la neoplasia.

En la comparación a las variables como edad, sexo, cuadro clínico, localización, tiempo de sobrevida no se encontraron diferencias con respecto a lo reportado en la literatura nacional y diferentes estudios internacionales.

La literatura refiere la asociación entre el tipo de ocupación profesional y la aparición de glioblastomas, esto ha sido objeto de numerosos estudios. Se ha documentado que los trabajadores expuestos continuamente a cloruro de vinilo, compuestos con base fenólica e hidrocarburos aromáticos resultaron ser los de mayor riesgo para la presencia de glioblastoma; en nuestro estudio observamos que el porcentaje de pacientes relacionados geográfica y/o laboralmente a refinerías (sitios con exposición a tóxicos como los referidos) fue mayor.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kaisorn L. Chaichana, M.D., Aditya N. Halthore, B.S., Scott L. Parker, B.S., Alessandro Olivi, M.D., Jon D. Weingart, M.D., Henry Brem, M.D., and Alfredo Quinones-Hinojosa, M.D. **Factors involved in maintaining prolonged functional independence following supratentorial glioblastoma resection.** *J Neurosurg* **114**:604–612, 2011
2. Saul A. Frankel, M.D., and William J. German, M.D. **Glioblastoma multiforme review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment** *J Neurosurg* 1957
3. Bodiabaduge A. P. Jayasekera, M.R.C.S., Andrew D. Bacon, M.R.C.S. and Peter C. Whitfield, Ph.D. **Management of glioblastoma multiforme in pregnancy** *J Neurosurg* 10.3171/2012
4. **LOPEZ-GONZALEZ MA, SOTELO J BRAIN TUMORS IN MEXICO: CHARACTERISTICS AND PROGNOSIS OF GLIOBLASTOMA. JOURNAL OF NEUROSURGERY AND NEUROSCIENCE. 2000 FEB;53(2):157-62**
5. Michael Sabel, M.D., Julia Reifenberger, M.D., Ruthild G. Weber, M.D., Guido Reifenberger, M.D. PhD., and Horst P. Schmitt, M.D. **Long-term survival of a patient with giant cell glioblastoma** *J Neurosurg* 94:605–611, 2001
6. Lucio Palma, M.D., Nicola Di Lorenzo, M.D and Beniamino Guidetti M.D. **Lymphocytic infiltrates in primary glioblastomas and recidivous gliomas Incidence, fate, and relevance to prognosis in 228 operated cases** *J Neurosurg* 49:854-861, 1978
7. Kaplan S, Novikov I, Modan B **Nutritional factors in the etiology of brain tumors: potential role of nitrosamines, fat, and cholesterol.** *Am J Epidemiol* 1997;146:832-41
8. Sylvestre G, Sherer DM **Prenatal sonographic findings associated with malignant astrocytoma following normal early third-trimester ultrasonography.** *Am J Perinatal* 1998. 15: 581-584
9. Peter C. Burger, M.D., Philip J. Dubois, M.D., S. Clifford Schold, M.D., Kenneth R. Smith, M.D., Guy I. Odom, M.D, David C. Crafts, M.D., and Felice Giangaspero, M.D. **Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme.** *J Neurosurg* 58:159-t69, 1983

10. Hustinx R, Pourdehnad M, Kaschten B, Abass Alavi. **PET en la diferenciación entre recidiva de un tumor cerebral y necrosis por radioterapia.** Radiol Clin N Am 43 (2005) 35-37
11. Dennis C. Shrieve, M.D., PH.D., Eben Alexander III, M.D., Peter MCL. Black M.D., PH.D., Patrick Y. Wen, M.D., Howard A. Fine, M.D., Hanne M. Kooy, PH.D., and Jay S. Loeffler, M.D. **Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome.** J Neurosurg 90:72-77, 1999
12. Lawson, H. Christopher; Sampath, Prakash; Bohan, Eileen; Park, Michael C.; Hussain, Namath; Olivi, Alessandro; Weingart, Jon; Kleinberg, Lawrence et ál. **Interstitial chemotherapy for malignant gliomas: the Johns Hopkins experience.** Journal of Neuro-Oncology (2006). 83 (1): pp. 61-70
13. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan A, Berger MS, Chang S; **Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project.** J Neurosurg. 2003 Sep;99(3):467-73.
14. Harry P. Maxwell, M.D **The incidence of interhemispheric extension of glioblastoma multiforme through the corpus callosum.** J Neurosurg (see pp. 62-78)
15. Friedrich W. Kreth, M.D., Peter C. Warnke, M.D, Rudolf Scheremet, M.D., and Christoph B. Ostertag, M.D. **Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme.** J Neurosurg 78:762-766, 1993
16. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P **Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial.** J Clin Oncol. 2004 May 1;22(9):1583-8. Epub 2004 Mar 29.
17. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. (2005). **Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma.** N Engl J Med Volume=352, Issue=10, pages=987-996.
18. Kaisorn L. Chaichana, M.D., Khan K. Chaichana, B.S., Alessandro Olivi, M.D., Jon D. Weingart, M.D., Richard Bennett, M.D., Henry Brem, M.D., and Alfredo Quiñones-Hinojosa, M.D **Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival.** J Neurosurg 114:587-594, 2011
19. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. **MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma.** N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):997-1003.

20. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, Hagen NA, MacKinnon JA, Sutherland G, Cairncross JG, Forsyth P. **Long-term glioblastoma multiforme survivors: a population-based study.** *Can J Neurol Sci.* 1998 Aug;25(3):197-201.
21. Ági Oszvald, M.D., Erdem Güresir, M.D., Matthias Setzer, M.D., Hartmut Vatter, M.D., Ph.D., Christian Senft, M.D., Ph.D., Volker Seifert, M.D., Ph.D., and Kea Franz, M.D. **Glioblastoma therapy in the elderly and the importance of the extent of resection regardless of age.** *J Neurosurg* 116:357–364, 2012
22. Wael Hassaneen, M.D. Nicholas B. Levine, M.D., Dima Suki, Ph.D. Abhijit L. Salaskar, M.B.B.S. Alessandra de Moura Lima, M.D. Ian E. McCutcheon, M.D., Sujit S. Prabh u, M.D., Frederick F. Lang, M.D., Franco DeMonte, M.D. Ganesh Rao, M.D. Jeffrey S. Weinberg M.D., David M. Wildrick, Ph.D. Kenneth D. Aldape, M.D. and Raymond Sawaya, M.D **Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma.** *J Neurosurg* 114:576–584, 2011
23. Shaw, E; Seiferheld, W; Scott, C; Coughlin, C; Leibel, S; Curran, W; Mehta, M **Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients.** *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics* (2003). 57 (2): pp. S135–6.

