

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN-MANAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
HOSPITAL ANTONIO LENÍN FONSECA  
ESPECIALIDAD DE NEUROCIRUGÍA**



***Tesis para optar al título de Especialista en Neurocirugía***

**Tema: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con diagnóstico de Glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenin Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019.**

**Autor: Dr. José Miguel Hurtado García**  
*Residente de la Especialidad de Neurocirugía*

**Tutores: Dr. Gilberto Alkalás Pérez Blanco**  
*Médico de Base Departamento de Neurocirugía  
Hospital Antonio Lenín Fonseca*

**Dr. Donoso Peñalba Rivera**  
*Departamento de Salud Pública  
UNAN-León*

Managua, 24 de enero de 2020

***“A la libertad por la Universidad”***

## CONTENIDO

AGRADECIMIENTO .....	4
RESUMEN .....	5
INTRODUCCION .....	6
ANTECEDENTES.....	8
JUSTIFICACIÓN .....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVOS .....	12
Objetivo General.....	12
Objetivos específicos.....	12
MARCO TEÓRICO .....	13
Incidencia.....	14
Causa.....	15
Síntomas.....	16
Diagnóstico.....	16
Tratamiento.....	17
CIRUGÍA .....	17
RADIACIÓN.....	19
QUIMIOTERAPIA .....	20
MANEJO DE MEDICAMENTOS PARA LOS SÍNTOMAS.....	22
TERAPIAS BIOLÓGICAS Y DIRIGIDAS.....	23
ENSAYOS CLÍNICOS.....	25
CÓMO EVALUAR UN TRATAMIENTO.....	25
Recidiva .....	25
Pronóstico.....	26
DISEÑO METODOLÓGICO.....	28
Tipo de estudio .....	28
Área de estudio.....	28
Unidad de estudio.....	28
Población de estudio.....	28
Criterios de inclusión.....	28
Recolección de la información.....	29
Análisis de los resultados .....	29

Consideraciones éticas.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	38
RECOMENDACIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXOS.....	42

## AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia, gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto, gracias a la vida porque cada día me demuestra lo hermosa que es y lo justa que puede llegar a ser, gracias a mi familia por permitirme cumplir con excelencia mi especialidad y el desarrollo de esta tesis. Gracias por creer en mí y gracias a Dios por permitirme vivir y disfrutar cada día.

Agradezco a los docentes que me han formado durante estos años de mi especialidad y el mayor agradecimiento a los pacientes que me enseñaron a poner en práctica el conocimiento obtenido.

No ha sido sencillo el camino, hasta ahora, pero gracias por sus aportes, a su amor, a su inmensa bondad y apoyo, lo complicado de lograr esta meta se ha notado menos. Les agradezco y hago presente mi gran afecto hacia ustedes, mi hermosa familia.

*Dr. José Miguel Hurtado García*

## RESUMEN

El presente estudio se realizó con el objetivo de identificar las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019. En nuestro país no existen estudios previos en relación a la sobrevida de los pacientes diagnosticados con glioblastoma. Aunque la población de casos es pequeña, es de importancia describir los casos para conocer sus diferentes características.

Por tanto se realizó un estudio de serie de casos en los que se buscó información relacionada a variables sociodemográficas, características clínicas, manejo terapéutico, efectos secundarios, sobrevida y estado actual del paciente al momento de estudio.

Se procesaron los datos en SPSS y se obtuvo frecuencia y porcentaje de cada una de las variables categóricas y para las variables numéricas se encontró la media y su respectiva medida de dispersión.

Los resultados más importantes revelando que el glioblastoma es más frecuente en mujeres y adultos mayores una media de edad de 50 años, los pacientes oscilaban entre los 28 y 75 años. La zona más frecuente de localización del tumor fue el lóbulo frontal con lateralidad a la izquierda. Se evidenció que las hojas de seguimiento estaban incompletas. En tiempo de sobrevida de los pacientes después de la cirugía fue de 4 a 5 meses. Además se encontró que los factores que afectan la sobrevida fueron la recidiva del tumor y el haber presentado complicaciones posteriores a la cirugía.

## INTRODUCCION

Los gliomas son el tipo más común de tumor cerebral maligno en adulto. De los gliomas, glioblastoma (astrocitoma de grado IV) es el más común, y representa aproximadamente el 27% de todos los tumores cerebrales primarios, y 80% de los tumores cerebrales primarios malignos en los Estados Unidos.

La incidencia de glioblastoma en los Estados Unidos varía significativamente según el sexo y edad. De 2006 a 2012, el glioblastoma se produjo a una tasa global promedio anual ajustada por edad de incidencia de 3,20 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 03.17 a 03.22) por cada 100.000 habitantes. (Youmans, 2017)

El glioblastoma es 1,6 veces más común en hombres que en mujeres, con una tasa global promedio anual ajustada por edad de incidencia de CI 3,99 (95%, 3.94-4,03) por 100.000 en hombres, y CI 2,53 (95%, 2,50-2,56) por 100.000 en mujeres. Incidencia del glioblastoma aumenta con la edad.

La incidencia es más baja entre las personas de 0 a 19 años de edad (tasa global promedio anual ajustada por edad de incidencia, 0,15; IC del 95%, 0,13 a 0,16) y el más alto entre los 75 años y mayores (tasa global promedio anual ajustada por edad de incidencia, 13,66; IC del 95%.

El Glioblastoma tiene una de las tasas de supervivencia más pobres de cualquier tumor maligno en el cerebro, y contribuye de manera desproporcionada a la mortalidad y morbilidad por cáncer. La mediana de supervivencia después del diagnóstico con glioblastoma es de aproximadamente 12 meses, y este período de supervivencia aumenta a aproximadamente 14 meses cuando los pacientes son tratados con la terapia estándar actual, que consiste en la resección quirúrgica máxima de manera segura, seguida de radiación concurrente y temozolomida. (Association, 2012)

Entre los años 2000 y 2012 en los Estados Unidos, el glioblastoma tenía una tasa de supervivencia relativa a 1 año del 37,8% (IC del 95%, 37,3% -38,4%), con un

5,1% (95% IC, 4,8% -5,7%) de las personas que sobreviven 5 años después del diagnóstico.

Un año de las tasas de supervivencia han mejorado desde el año 2000, probablemente debido a la terapia estándar actual que está siendo ampliamente adoptado. Las tasas de supervivencia con el tiempo varían significativamente según la edad al momento del diagnóstico, con las personas de 20 a 34 años que tiene la mejor supervivencia global. (Brend, 2017)

## ANTECEDENTES

Entre 1856 y 1865, Rudolph Ludwig Carl Virchow fue el primero en describir la neuroglia, definir los gliomas y clasificarlos en lo que hoy conocemos como lesiones de bajo y alto grado.

Walter Dandy en 1928 realizó una hemisferectomía derecha en pacientes con glioblastoma, décadas después Patrick Kelly realizó biopsias por estereotaxia en regiones cerebrales con realce a medio de contraste y otras en las cuales no presentaba realce, a través del tiempo hemos comprendido que el glioblastoma es una enfermedad microscópica no macroscópica.

En Barcelona, España en el 2015 “Importancia de la mutación de la isocitrato deshidrogenasa tipo I como factor pronóstico en pacientes con glioblastomas y revisión de la literatura”, se estudiaron 61 pacientes entre 18 y 85 años, se encontró que la supervivencia media en los pacientes con mutación del IDH1 fue de 23,6 meses en comparación con los de IDH1 en estado natural que fue de 11,9 meses. (Brend, 2017)

En Lima, Perú en el periodo 2008-2013 “Resección microquirúrgica de glioblastoma guiada con fluoresceína intraoperatoria: evaluación retrospectiva” se estudiaron 150 pacientes encontrando que el grupo que recibió fluoroceína sódica obtuvo más altas tasas de resección tumoral que los que no la recibieron. (Association, 2012)

En 2006, el Grupo de Estudio ALA-Glioma realizó el estudio aleatorizado solamente prospectivo que evaluó la eficacia y seguridad del uso de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) para la resección de gliomas malignos. 5-ALA es un precursor de la hemoglobina que lleva a la acumulación de porfirinas fluorescentes en células de glioma maligno pero no en el tejido cerebral sano. El uso de 5-ALA y cirugía guiada por fluorescencia se comparó con la microcirugía tradicional con luz blanca. Aunque el uso de 5-ALA condujo a mayores tasas de resección completa y la supervivencia libre de progresión más larga, que eran los 2 puntos

finales primarios del estudio, ningún beneficio fue encontrado en la supervivencia global, el estado neurológico postoperatorio, o puntaje de Karnofsky. (Youmans, 2017)

En Nicaragua no se encuentran antecedentes sobre el tema de glioblastoma, ni en Centroamérica.

## JUSTIFICACIÓN

A pesar de una amplia investigación para encontrar mejores tratamientos, el pronóstico de GBM sigue siendo sombrío, con una supervivencia a 5 años inferior al 10% con el tratamiento médico máximo.

En Nicaragua no existe estudio previo en relación a la sobrevida de los pacientes diagnosticados con glioblastoma grado IV según organización mundial de la salud (OMS). Lo cual representa una gran brecha de conocimiento en relación a los tratamientos que reciben nuestros pacientes y la influencia sobre la calidad y esperanza de vida de los mismos.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019?

## OBJETIVOS

### Objetivo General

Describir Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019.

### Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019.
2. Identificar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019.
3. Detallar el manejo terapéutico de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019.
4. Mencionar los efectos secundarios de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019.
5. Evaluar la frecuencia de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019.

## MARCO TEÓRICO

Cualquier tumor que se forme en las células gliales (del griego «glía», que significa pegamento), o en tejido de sostén, del cerebro se denomina “glioma”. Un tipo de glioma es el astrocitoma. Los astrocitomas toman su nombre de los astrocitos, las células en forma de estrella de las cuales crecen. (Brend, 2017)

Los astrocitomas se clasifican por grado para describir su nivel de anomalía. El sistema de gradación utiliza una escala de I a IV. Los tumores también se pueden agrupar por su ritmo de crecimiento: grado bajo (crecimiento lento), grado medio (moderado) y grado alto (rápido). En esa escala, un glioma de grado I se considera benigno con exactitud, en cuanto la escisión quirúrgica completa se considera curativa. No obstante, estos tumores se diagnostican casi exclusivamente en la infancia. Los gliomas de grado II a menudo se designan como de “grado bajo” ya que el término “benigno” no refleja la tendencia común de estos tumores. A muchos pacientes con gliomas de grado II no se les hace ningún favor al decirles que sus tumores son benignos. Los pacientes con gliomas de grado II requieren un control consecutivo mediante resonancias magnéticas o tomografías computarizadas (MRI y CT, por sus siglas en inglés) para vigilar que el tumor no vuelva a aparecer. Los términos “glioma maligno” y “glioma de grado alto” comprenden tanto a los gliomas de grado III como a los de grado IV, y reflejan el hecho de que el manejo de estos tumores es bastante similar, con algunas excepciones importantes. La palabra “anaplásico” significa maligno. Un astrocitoma anaplásico es un tumor de grado III o grado medio que se infiltra en forma difusa en el neoplasma que confirma una anaplasia focal o dispersa y un aumento del índice de crecimiento en comparación con astrocitomas de grado I y II. El diagnóstico histológico se basa en la atipia nuclear y la actividad mitótica. El glioblastoma o glioblastoma multiforme (“multiforme” ya no forma parte de la designación de la OMS, aunque glioblastoma aún se abrevia frecuentemente como “GBM”) es el grado más alto de tumor del tipo glioma (grado IV), es la forma más maligna de astrocitoma, y es sinónimo de glioma de grado IV. Las características histológicas que distinguen a los glioblastomas de todos los demás

grados son la presencia de necrosis (células muertas) y el aumento de vasos sanguíneos alrededor del tumor. Los tumores de grado IV siempre son tumores de crecimiento rápido y con un alto nivel de malignidad. En esta nueva era, se han explorado en forma intensiva los marcadores moleculares para superar la limitación en el diagnóstico histopatológico de los gliomas. El perfil de la expresión de los genes ha permitido desarrollar nuevos esquemas de clasificación molecular. Esta clasificación según el perfil de expresión de los genes también ha revelado clases moleculares no detectadas mediante los métodos tradicionales de observación de muestras de tumor al microscopio. (Youmans, 2017)

Se ha observado que la metilación del gen promotor de O6-metilguanina metiltransferasa (MGMT) predice una mayor duración de la supervivencia, y la respuesta de una persona a determinados agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del glioblastoma. En estudios anteriores en 1984, se encontró una expresión o superexpresión del EGFR (*receptor del factor de crecimiento epidérmico*) en los glioblastomas. Se encontraron *IDH1* (isocitrato deshidrogenasa) y algunos *IDH2* en determinados subconjuntos de glioblastomas. (Greenberg, 2016)

Estos marcadores se están comenzando a usar como prueba de diagnóstico para predecir una mayor supervivencia y para evaluar la eficacia de nuevos fármacos moleculares específicos. El Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), un proyecto de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), condujo a un nuevo desarrollo de la clasificación de los glioblastomas. Se hicieron evidentes cuatro tipos moleculares definidos de glioblastomas. Estos tipos de glioblastoma específicos pueden llevar a diferentes regímenes de tratamiento. La incorporación de técnicas moleculares en los análisis de tumores de los pacientes dará la esperanza de una medicina personalizada mediante fármacos oncológicos específicos. (Association, 2012)

### Incidencia

Aproximadamente el 50% de los gliomas son glioblastomas. Son más comunes en adultos de entre 45 y 65 años de edad, y afectan a más hombres que mujeres. Los glioblastomas se forman a partir de tejido cerebral normal. Pueden invadir y migrar fuera del tumor principal dentro del cerebro; no obstante, los glioblastomas rara

vez se propagan a otras partes del cuerpo. Hay dos subtipos de glioblastomas: de novo (nuevo o primario) y secundario. Los tumores de novo se desarrollan rápidamente y tienden a mostrar su presencia en forma abrupta. Son los más comunes, y una forma de glioblastomas muy agresiva. Los tumores de novo representan la mayoría de los glioblastomas en personas de 55 años en adelante. Los glioblastomas secundarios se encuentran con más frecuencia en pacientes de 45 años y menos, generalmente comienzan como astrocitomas de grado bajo o medio que fueron programados genéticamente para transformarse finalmente en glioblastomas malignos de crecimiento rápido. Aproximadamente el 9% de los tumores cerebrales infantiles son glioblastomas. Los científicos están desarrollando pruebas que puedan ayudar a identificar mejor estas dos subcategorías de glioblastomas. Se ha observado que entre el 1 y el 7% de las personas con glioblastomas tienen varios tumores en el momento del diagnóstico. (Brend, 2017)

### Causa

Los tumores cerebrales no se pueden prevenir. La causa de estos tumores y otros tipos de tumores cerebrales se desconoce. Los genes son componentes básicos fundamentales que se encuentran en todas las células del cuerpo. Los científicos han identificado anomalías en los genes de diferentes cromosomas que podrían desempeñar un rol en el desarrollo de los tumores. No obstante, aún no se sabe con certeza qué es lo que causa estas anomalías. Los científicos están realizando investigaciones ambientales, ocupacionales, familiares y genéticas para identificar los vínculos más comunes entre pacientes. A pesar de la gran cantidad de investigaciones sobre los riesgos ambientales, no se ha encontrado ninguna causa directa. La mayoría de los tumores cerebrales no son hereditarios. Los tumores cerebrales pueden ser causados por un síndrome heredado genéticamente, como por ejemplo, la neurofibromatosis, Li-Fraumeni, Von Hippel-Lindau, Turcot y esclerosis tuberosa, y afectan solamente al 5% de los pacientes. (Löffler, 2019)

## Síntomas

A medida que crece el tumor, podría interferir con las funciones normales del cerebro. Los síntomas son una señal saliente de esta interferencia. Como el cráneo no se puede expandir en respuesta al crecimiento de un tumor, los primeros síntomas generalmente se deben a un aumento de la presión en el cerebro. Los dolores de cabeza, las convulsiones, la pérdida de memoria y los cambios de comportamiento son los síntomas más comunes. También son comunes la pérdida de movimiento o sensibilidad en un lado del cuerpo, una disfunción en el lenguaje y trastornos cognitivos. Dependiendo del tamaño y la ubicación del tumor también pueden aparecer otros síntomas. (Merchant TE, 2002)

## Diagnóstico

Para obtener un diagnóstico preciso, su médico comenzará con un examen neurológico seguido por una MRI o una CT. La exploración se realizará con una tinción de contraste que hace que el borde y los detalles del tumor sean más visibles. Si tiene un tumor, la exploración ayudará a su médico a determinar el tamaño, la ubicación y el tipo probable de tumor. Algunos médicos podrían solicitar también una espectroscopía por resonancia magnética (MRS), que mide los niveles químicos y minerales en un tumor. Esas mediciones pueden dar una sugerencia de si el tumor es maligno o benigno. También podría ayudar a distinguir entre un tumor cerebral y otros problemas médicos, como una infección (tuberculosis, parásitos, bacterias y hongos), desmielinización (una enfermedad que daña la mielina, o la vaina protectora, de las neuronas del cerebro) o una apoplejía. En la MRI con contraste, los gliomas de grado alto se ven brillantes (esto se denomina realce); los gliomas de grado bajo frecuentemente no se destacan con el contraste o solo lo hacen levemente. No obstante, únicamente el examen del tejido del tumor de un paciente al microscopio puede confirmar un diagnóstico exacto. (Sanford, 1994)

## Tratamiento

### CIRUGÍA

Generalmente, el primer paso en el tratamiento de los glioblastomas es la cirugía. Con las técnicas modernas actuales, la cirugía generalmente es segura para la mayoría de los pacientes. Los objetivos de la cirugía son obtener tejido tumoral para el diagnóstico y la planificación del tratamiento, extirpar la mayor cantidad posible de tumor y reducir los síntomas provocados por la presencia del tumor. Los estudios han demostrado que la extensión de la resección juega un papel clave en el estado de supervivencia global y el rendimiento de los pacientes con GBM. La cirugía es una forma instantánea para reducir la carga del tumor (Reducción del volumen tumoral) y, mediante la eliminación de efecto de masa, a menudo conduce a la mejora e incluso resolución de los síntomas. Sin embargo, no todos los tumores son resecable y, especialmente en GBM, la frontera tumoral raramente presenta un límite definido. La eliminación de demasiado poco tumor puede conducir a la persistencia o recidiva tumoral, mientras que la resección de un exceso de tejido cerebral puede causar déficits neurológicos innecesarios. Además, la variable de resección implica un sesgo tratamiento: fácilmente tumores resecables puede tener un mejor pronóstico, simplemente porque son menos invasivo, no necesariamente porque se eliminaron por completo, y viceversa. (Sughrue, 2011)

En algunas circunstancias, como por ejemplo determinadas afecciones o preocupaciones médicas sobre la ubicación del tumor, se puede realizar una biopsia en lugar de una cirugía. El tejido obtenido durante la biopsia se usa luego para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico se basa en el cambio de estructura celular más visible y la actividad de crecimiento observada en el tejido, incluso si las características se encuentran únicamente en unas pocas células. La realización de una resección quirúrgica proporciona una gran cantidad de células, lo que permite un diagnóstico más exacto, que puede afectar en gran forma las opciones de manejo y tratamiento. (Yang, 2010)

En el mejor de los casos, el neurocirujano deseará extirpar la mayor cantidad posible de tumor. No obstante, debido a la ubicación del tumor, donde se puedan

ver afectados el movimiento, la sensibilidad o el habla, algunos tumores no pueden ser extirpados en su totalidad. Se puede realizar una extirpación parcial del tumor para disminuir la inflamación en el cerebro o para reducir la actividad convulsiva. La cirugía para extirpar un tumor cerebral se lleva a cabo realizando una abertura en el cráneo sobre el tumor, lo que se conoce como craneotomía. El cirujano tiene a su disposición varias piezas de instrumental especializado. El mapeo del cerebro y las MRI funcionales ayudan al neurocirujano a determinar dónde se encuentran las áreas vitales del cerebro y así evitarlas durante la cirugía. El cirujano puede usar equipo computarizado estereotáctico, técnicas guiadas por imagen o MRI intraoperatorias como instrumentos de navegación, algo muy parecido a un sistema de posicionamiento global (GPS). Estas herramientas ayudan a guiar el acceso del neurocirujano a algunas áreas difíciles o profundas en el cerebro. Se pueden usar distintos láser durante la cirugía para vaporizar células tumorales. Los aspiradores ultrasónicos son instrumentos que pueden dividir y succionar el tumor. Los microscopios de alta potencia ayudan al neurocirujano a ver mejor el tumor. (Karavitaki, 2005)

Debido a que las células de un astrocitoma, similares a tentáculos, crecen dentro del tejido circundante, estos tumores no se pueden extirpar en su totalidad. No obstante, la cirugía es útil ya que la extirpación parcial puede ayudar a disminuir los síntomas y el tejido obtenido durante la cirugía confirma el tipo de tumor. Luego se usa radiación, quimioterapia o bioterapia para tratar el tumor remanente. El reconocimiento de que la resección máxima es un predictor independiente de supervivencia pacientes hospitalizados con GBM llevó a la búsqueda de técnicas para identificar el tejido tumoral durante la cirugía. La visualización intraoperatoria del tumor permite al cirujano para evaluar la extensión de la resección en el tiempo y realizar una mayor resección real si es necesario. Se han estudiado varios métodos para la visualización intraoperatoria de tejido tumoral, incluyendo ultrasonografía intraoperatoria, diversos marcadores de células tumorales, la Resonancia magnética intraoperatoria (iMRI) se ha estudiado extensamente en la década pasada. Aunque varios grupos han informado de una mayor extensión de la resección con iMRI, existen pocos datos en relación con el beneficio clínico de

iMRI medida por la supervivencia global y libre de progresión, así como el estado funcional. hasta ahora solamente se ha realizado un estudio controlado aleatorio que confirmó que el uso de iMRI condujo a mayores tasas de resección completa del tumor comparado con la cirugía convencional. Este estudio también mostró que las complicaciones postoperatorias y nuevos déficits neurológicos fueron comparables en ambos grupos y por lo tanto que el uso de iMRI era seguro. Sin embargo, no se observó mejoría de la supervivencia libre de progresión. El uso de iMRI tiene implicaciones en términos de costo y el tiempo quirúrgico. iMRI prolonga el procedimiento quirúrgico y el tiempo total de permanencia en la sala de operaciones. En una era de la atención médica con escalada de costos, los médicos deben decidir si los beneficios superan los costos de adquisición y mantenimiento asociados con equipos de resonancia magnética situada en la sala de operaciones. Los autores han aprendido que las decisiones difíciles como estos se convertirán en parte del éxito o el fracaso de la innovación médica en el futuro. (Sand, 2005)

## RADIACIÓN

En los adultos, generalmente se administra radioterapia luego de una biopsia o cirugía. Hay diferentes tipos de radiación que se pueden administrar usando diversas dosis y programas. La radiación de haz externo fraccionado convencional es la radiación “estándar” que se administra cinco días a la semana durante cinco o seis semanas. La radiación de haz externo es en realidad la misma radiación que recibe con una simple radiografía de tórax. La radiación convencional para los astrocitomas de grado alto generalmente se dirige al sitio del tumor y al área que lo rodea. Se puede usar una forma de “radiación local” para potenciar la radiación convencional. La mayoría de las formas de radiación local tratan al tumor a la vez que protegen a las células sanas que rodean al tumor. (Wisoff, 2010)

Estas incluyen:

- La radiación con fotones conformacional, también conocida como radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o la radioterapia conformacional 2-D y 3-D, moldea los haces de radiación de acuerdo a la forma y el tamaño del tumor.

- La radioterapia guiada por imagen (IGRT) es una técnica que utiliza tecnología de imagen en el momento de administrar cada tratamiento para verificar la posición exacta del tumor.
- La terapia de haz de protones proporciona la distribución de dosis óptima cuando los protones son atraídos hacia un objetivo del tumor específico.
- La radiación intersticial, en la forma de radiación sólida o líquida, puede implantarse en el tumor durante la cirugía.
- La radiocirugía estereotáctica (SRS) y la radiocirugía estereotáctica fraccionada (FSRS) son formas especiales de radiación de dosis alta enfocada con precisión para administrar a un tumor localizado pequeño como un tratamiento de una dosis o un tratamiento fraccionado en un lapso de cuatro a cinco días.
- La terapia fotodinámica utiliza un fármaco sensibilizador y luz láser para destruir las células tumorales.
- La terapia de captura neutrónica de boro libera compuestos radioactivos dentro del tumor.

Se están estudiando fármacos radiosensibilizadores, quimioterapia durante la radioterapia y fármacos que aumentan los niveles de oxígeno en el cerebro como formas de hacer que las células tumorales sean más sensibles a la radiación o para mejorar los efectos de la radiación. Los anticuerpos monoclonales pueden ser capaces de llevar la radiación o los fármacos al sitio del tumor. Muchas de estas técnicas de radiación son experimentales y se ofrecen en planes de prueba organizados llamados “ensayos clínicos”. Su médico puede decirle si la técnica de radiación que usted está considerando es un tratamiento estándar o un tratamiento experimental. (Wisoff, 2010)

#### QUIMIOTERAPIA

Para los GMB recién diagnosticados, se administra un ciclo de seis semanas de temozolomida conjuntamente con radiación. La temozolomida es un agente alquilante con una penetración razonable de la barrera hematoencefálica. Algunos oncólogos recomiendan tomar temozolomida una hora antes de la radioterapia para maximizar su supuesto efecto radiosensibilizador, aunque por motivos prácticos la administración a la hora de dormir podría ser más viable para algunos

pacientes. Para los investigadores continúan buscando nuevos fármacos para tratar los glioblastomas y los astrocitomas anaplásicos, y hay muchos fármacos que están siendo investigados. Algunos de estos fármacos han demostrado ser útiles en el tratamiento de otros tipos de tumores en el cuerpo, y aún otros son fármacos estándar para tumores cerebrales administrados de otra forma. Debido a que los fármacos quimioterapéuticos pueden afectar a las células normales, los pacientes pueden esperar padecer efectos secundarios como caída del cabello o falta de apetito a causa del tratamiento. La mayoría de los fármacos quimioterapéuticos se encuentran en uno de dos grupos: fármacos *citotóxicos* y fármacos *citostáticos*. Los fármacos citotóxicos están diseñados para destruir las células tumorales. Estos funcionan haciendo que las células tumorales no sean capaces de reproducirse. La carmustina (Gliadel o BCNU), la lomustina (CCNU), la temozolomida (Temodar) la procarbazona, el cisplatino, el carboplatino, el etopósido y el irinotecan son ejemplos de fármacos citotóxicos. Los fármacos citostáticos se usan para alterar el comportamiento de un tumor. Estos fármacos funcionan cambiando el tejido dentro y alrededor del tumor. Hay varios tipos diferentes de fármacos citostáticos. Por ejemplo, los inhibidores de la angiogénesis son fármacos citostáticos que detienen el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos alrededor del tumor. Los agentes de diferenciación, como el fenilbutirato, el fenilacetato o los retinoides son fármacos citostáticos que hacen que las células malignas se vean y actúen como células normales. Algunas veces, los fármacos citotóxicos y citostáticos se combinan en un intento por aumentar la efectividad de ambos. Algunos de estos fármacos han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de tumores cerebrales de grado alto. Otros han recibido la aprobación para el tratamiento de otros tipos de cáncer, y por lo tanto se pueden recetar “fuera de las indicaciones de la etiqueta” para su uso en tumores cerebrales. Los investigadores también están desarrollando nuevas formas de administrar fármacos al tumor. La liberación mejorada por convección o CED utiliza una bomba para hacer “fluir” lentamente un fármaco quimioterapéutico o sustancias biológicas dentro del sitio del tumor. En otro método, se deja una lámina de carmustina biodegradable en la

cavidad del tumor después de la cirugía para liberar un fármaco quimioterapéutico en el tejido tumoral remanente. Otros investigadores están trabajando con micropartículas que liberan fármacos dentro del tumor a un ritmo predeterminado. Se puede usar quimioterapia en bebés y niños muy pequeños para retrasar la radioterapia hasta los tres o cuatro años de edad. En ese momento, el cerebro del niño está más desarrollado y en mejores condiciones de tolerar la radioterapia. Se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar las formas más eficaces de tratar estos tumores en bebés y niños. (Yasargil, 1990)

#### MANEJO DE MEDICAMENTOS PARA LOS SÍNTOMAS

Hay varios fármacos que se usan para aliviar los síntomas de un tumor cerebral. Los esteroides son fármacos que se utilizan para disminuir la inflamación (edema) alrededor del tumor. El esteroide que se receta con más frecuencia para los pacientes con tumores cerebrales es la dexametasona. Los esteroides deben regularse a la mínima dosis necesaria para aliviar los síntomas. En algunos casos, esto se puede hacer rápidamente, aunque en otros casos, es necesario mantener a los pacientes en una dosis de esteroides permanente. Muchos pacientes, especialmente aquellos con tumores asociados con un importante efecto masivo, requieren una dosis baja de esteroides al menos mientras reciben radioterapia. Los fármacos antiepilépticos controlan las convulsiones, aunque se debe tener especial cuidado para lograr la dosis óptima a la vez que se mantiene la eficacia de la quimioterapia. Los pacientes que presentan convulsiones deben ser tratados con medicamentos anticonvulsivos por tiempo indefinido. No obstante, a los pacientes sin antecedentes de convulsiones a quienes se les administran medicamentos antiepilépticos antes de la cirugía se les deben retirar gradualmente, ya que el pequeño beneficio relativo de evitar una primera convulsión generalmente es superado por los potenciales efectos adversos del fármaco. No hay ninguna pauta estricta para establecer la elección de un medicamento anticonvulsivo; no obstante, ha habido un cambio general en contra de la fenitoína y a favor del levetiracetam. Ambos agentes son eficaces, pero el levetiracetam tiene un perfil de efecto adverso favorable, mínimas interacciones entre fármacos (una consideración importante para la quimioterapia) y no requiere

un control de rutina del nivel de fármaco. Durante el tratamiento, el grado de fatiga que experimentan estos pacientes varía de mínimo (p. ej., no afecta la capacidad de realizar trabajo de tiempo completo) a profundo (p. ej., pasar la mayor parte del día en cama), aunque generalmente es tolerable. Los agentes activadores del cerebro como el modafil y el metilfenidato en ocasiones pueden reducir la fatiga. La mayoría de los pacientes ajustan sus estilos de vida para adaptarse a la fatiga. Se ha demostrado que el ejercicio regular disminuye la fatiga. Los fármacos antieméticos previenen los vómitos y ayudan a controlar las náuseas. Para mejorar la calidad de vida durante el tratamiento pueden tenerse en cuenta también los antidepresivos, los ansiolíticos o los somníferos. (Sanford, 1994)

#### TERAPIAS BIOLÓGICAS Y DIRIGIDAS

La alteración intencional del comportamiento natural de las células tumorales es un área más nueva de la medicina denominada “terapia biológica” o “terapia dirigida”. Algunas de las sustancias usadas en este tipo de terapia se encuentran en la naturaleza, otras en productos químicos con efectos secundarios que pueden alterar las células tumorales. Estas nuevas terapias moleculares dirigidas, que aún están en investigación, están diseñadas para impedir que lleguen los mensajes a la célula tumoral, lo que por consiguiente detendrá el crecimiento. Hay varias vías en el cerebro que incentivan el crecimiento celular. Las vías del factor de crecimiento relevantes en el glioma maligno incluyen el EGF (factor de crecimiento epidérmico), el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), el IGF (factor de crecimiento similar a la insulina) y el HGF/ SF (factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión). En los GBM, varios receptores de factor de crecimiento (p. ej., EGFR, VEGF, PDGFR) presentan una hiperexpresión o una mutación, lo que hace que las células crezcan sin control, aumenta la supervivencia de las células anormales y aumenta el suministro de sangre al tumor. Se han desarrollado fármacos específicos que inhiben estos receptores de factor de crecimiento en ensayos clínicos. Las vías de señalización celular, vías donde una reacción provoca otra reacción en las células, son muy importantes en el crecimiento celular, no impidiendo que las células anormales mueran, causando la invasión del tumor

dentro de tejido normal y estimulando un nuevo suministro de sangre a los tumores. Se están desarrollando fármacos que contrarrestan estas reacciones anormales. La inmunoterapia con vacunas es una nueva y emocionante área de tratamiento diseñada para activar el sistema inmunitario del propio organismo para combatir y detener el crecimiento tumoral. Los recientes y grandes avances en la comprensión de los mecanismos que llevan a la completa activación de los linfocitos T y el reconocimiento de la importancia de vencer a los mecanismos inmunosupresores inducidos por los tumores han aclarado la forma de generar una respuesta antitumoral efectiva y han suscitado un renovado y entusiasta esfuerzo por aplicar este método como tratamiento para los tumores cerebrales malignos. Estos tratamientos incluyen vacunas contra el cáncer que utilizan los antígenos de un tumor. Los antígenos tienen señales que alertan al sistema sobre anomalías en las células. La vacuna ataca a las células utilizando células dendríticas creadas por ingeniería genética para estimular el sistema inmunitario y provocar una respuesta. Las células dendríticas son células inmunoestimulantes potentes que están constantemente buscando antígenos, y luego activan una fuerte respuesta inmunitaria. La inmunoterapia podría representar la próxima frontera de las terapias personalizadas más prometedoras. Otros investigadores están usando terapias con genes como una forma de controlar el crecimiento tumoral. En un método, genes diseñados específicamente hacen que las células tumorales sean más susceptibles a la farmacoterapia. En otro método, la terapia con genes se utiliza para estimular la producción natural del organismo de sustancias inmunitarias. O se puede usar la terapia con genes para restaurar la función normal del tumor suprimiendo los genes dentro de las células tumorales. La evidencia reciente ha sugerido que un subconjunto de células de cáncer cerebral, denominadas indistintamente células propagadoras de cáncer cerebral (BCPC) o células madre del cáncer, podrían ser la base para el crecimiento de GBM y responsables de su resistencia a la terapia. Las vías de señalización clave que son esenciales para el desarrollo y la regulación de las células madre neuronales están activas en las BCPC de GBM. En estas vías de señalización se encontrarán objetivos para nuevos tratamientos. No está claro si las BCPC son la

única fuente de crecimiento de GBM porque hay otros tipos de células tumorales que podrían estar causando el crecimiento. Es posible que se requiera una combinación de varios tratamientos para manejar los diversos orígenes del crecimiento tumoral. (Yang, 2010)

## ENSAYOS CLÍNICOS

Varios de los tratamientos analizados en esta publicación están disponibles para los pacientes a través de ensayos clínicos. Los ensayos están abiertos tanto para pacientes con tumores recién diagnosticados como para aquellos con tumores recidivantes. Los ensayos clínicos someten a prueba la seguridad y la eficacia de los tratamientos que ya han mostrado una promesa significativa en estudios de laboratorio. Para los pacientes, éstos proporcionan acceso a terapias que de otro modo no estarían disponibles. Todos los ensayos clínicos, que se llevan a cabo en fases I, II y III, son supervisados por juntas gubernamentales y de hospitales locales, y están sujetos a reglamentaciones y supervisión estrictos. (Karavitaki, 2005)

## CÓMO EVALUAR UN TRATAMIENTO

Cuando evalúe un tratamiento, pregunte a su médico la forma en la que el tratamiento recomendado afectará su pronóstico. ¿Cuáles son los beneficios esperados de este tratamiento? ¿Cuáles son los riesgos? ¿Qué calidad de vida puede esperar durante y después del tratamiento? Si este es un tratamiento experimental, ¿cuántos pacientes con su tipo de tumor han recibido este tratamiento, y cuáles fueron sus resultados? Antes de evaluar cualquier tratamiento en ensayos clínicos, hágale a su médico las mismas preguntas sobre el pronóstico, los beneficios y riesgos que le haría al evaluar otro tratamiento. Comprenda también en qué fase (I, II o III) de la investigación estaría participando. (Youmans, 2017)

## Recidiva

Para medir la eficacia del tratamiento y controlar la posible reaparición del tumor, se puede realizar una exploración de seguimiento inicial de dos a seis semanas después de completar la radioterapia. La exploración se repetirá cada dos o tres

meses durante aproximadamente un año, y luego en un programa que su médico establecerá. Durante este tiempo, algunos pacientes podrían continuar recibiendo tratamiento constante de quimioterapia con temozolomida, que se administra generalmente cada mes como un programa de cinco días de mantenimiento mensual durante 6 a 12 meses. Los astrocitomas de grado alto pueden ser tumores agresivos. Con el paso del tiempo podrían volver a aparecer, y cuando lo hicieran, podrían ser un tumor de grado más alto. En ocasiones las células tumorales se mueven o migran hacia el tejido circundante y dan lugar a otro tumor. La mayoría de los astrocitomas de grado alto vuelven a aparecer, ya sea en el sitio original o cerca de este. Si bien la reaparición del tumor en el lado opuesto del cerebro o fuera del sistema nervioso central es muy poco común, esto se está dando con más frecuencia a medida que los pacientes viven más. Los tumores recidivantes pueden ser tratados. Dependiendo del estado de salud general del paciente y las características de crecimiento del tumor, se podría tener en cuenta una segunda cirugía. Si bien un ciclo de radiación convencional se puede administrar una sola vez, se puede administrar una forma de radiación estereotáctica después de la radiación convencional. Se puede tener en cuenta la terapia con un segundo fármaco (como bevacizumab o carmustina) incluso si el tratamiento farmacológico anterior no fue eficaz. Además, se pueden tener en cuenta las láminas biodegradables implantables (Gliadel) que contienen el fármaco quimioterapéutico BCNU para pacientes con glioblastoma que se someten a cirugía para la extirpación de un tumor recidivante. La mayoría de las terapias biológicas dirigidas con fármacos y vacunas están disponibles para aquellas personas con tumores recidivantes como parte de ensayos clínicos. (Löffler, 2019)

### Pronóstico

“Pronóstico” significa la predicción de un resultado. Esta información generalmente se basa en información recopilada de *grupos* de personas con la misma enfermedad. Es importante recordar que estas estadísticas no están personalizadas. Lo bien que responde una persona al tratamiento se ve afectado por el grado de malignidad de las células tumorales, la cantidad de tumor

extirpado y su estado de salud general. La edad también desempeña un rol clave en el resultado. Los adultos más jóvenes y los niños tienden a tener un mejor pronóstico. Debido a que estos tumores pueden crecer en tejido circundante, los astrocitomas anaplásicos y los glioblastomas pueden ser muy difíciles de tratar. Sin tratamiento, estas células tumorales agresivas se multiplican rápidamente. El objetivo del tratamiento es enlentecer ese proceso, controlar el crecimiento del tumor y mejorar la calidad de vida. (Merchant, 2002)

El pronóstico generalmente se informa en años de “supervivencia media”. La supervivencia media es el tiempo en el que *una igual cantidad de pacientes mejoran y una igual cantidad de pacientes empeoran*. Con el tratamiento estándar, la supervivencia media para los adultos con un astrocitoma anaplásico es de aproximadamente dos a tres años. Para los adultos con el glioma más agresivo, tratado con temozolamida junto con radioterapia, la supervivencia media es de aproximadamente 14.6 meses con un índice de supervivencia media a los dos años del 30%. No obstante, un estudio de 2009 informó que casi el 10% de los pacientes con glioblastoma podrían vivir cinco años o más. Los niños con tumores de grado alto (grado III y IV) tienden a tener mejores resultados que los adultos; la supervivencia a cinco años para los niños es de aproximadamente el 25%. (Association, 2012)

Además, los pacientes con glioblastoma a quienes se les desactivó su gen MGMT mediante un proceso llamado metilación, también tienen índices de supervivencia prolongados. Se cree que el gen MGMT es un importante predictor de respuesta.

No obstante, no todos los glioblastomas presentan las mismas anomalías biológicas. Esta podría ser la razón por la que pacientes diferentes responden en forma diferente a los mismos tratamientos y por qué pacientes diferentes con el mismo tumor obtienen resultados diferentes. Los investigadores continúan estudiando las características comunes de los supervivientes de tumores cerebrales de largo plazo, y de qué modo los tratamientos personalizados y dirigidos se pueden usar en forma óptima para tratar a los pacientes con tumores cerebrales. (Greenberg, 2016)

## DISEÑO METODOLÓGICO

### Tipo de estudio

El estudio es de tipo Serie de Casos. Estos estudios usualmente contienen información individual detallada sobre el paciente. Ello incluye información demográfica (Ejemplo: edad, género, origen étnico) e información sobre diagnóstico, tratamiento, respuesta al tratamiento, y seguimiento después del tratamiento.

### Área de estudio

El presente estudio se realizó en el Hospital Antonio Lenín Fonseca en el departamento de Neurocirugía en el período comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2019.

### Unidad de estudio

Conformada por los pacientes atendidos en la unidad de Neurocirugía que fueron recibidos en emergencia y que posteriormente se le realizó el procedimiento quirúrgico.

### Población de estudio

Constituida por los pacientes atendido en el departamento de Neurocirugía con diagnóstico de glioblastoma. En total con una población contenida por 31 pacientes atendido entre enero de 2018 y diciembre de 2019. Debido a que es una población pequeña, no hubo necesidad de obtener una muestra. Al final se obtuvo la cantidad de 21 expedientes que cumplían con los criterios de inclusión.

### Criterios de inclusión

- Ser paciente con diagnóstico de glioblastoma
- Atendido en la unidad de Neurocirugía
- Atendido entre enero de 2018 y diciembre de 2019
- Información del expediente completa

### Recolección de la información

Para mantener las consideraciones éticas, se solicitó autorización a la dirección del Hospital para hacer uso de los expedientes de los pacientes que participaron en el estudio. Una vez obtenida la autorización se procedió a revisar cada uno de los expedientes. Para obtener los datos, se elaboró una ficha contenido las variables sociodemográficas, características clínicas, manejo terapéutico, efectos secundarios, sobrevida y estado actual del paciente al momento de estudio. Para obtener el datos de sobrevida y estado actual del paciente se obtuvo el número de teléfono del expediente y se llamaron a los familiares para obtener el dato.

### Análisis de los resultados

Los datos obtenidos en las fichas fueron ingresados a una base de datos previamente elaborada conteniendo las variables socio-demográficas, características clínicas, manejo terapéutico, efectos secundarios, sobrevida y estado actual del paciente. Para la elaboración de la base de datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS versión 20. Luego de haber ingresado los datos se procedió a obtener los resultados. Para las variables categóricas se usó la frecuencia y porcentaje y para las variables numéricas se usaron las medidas de tendencia central (media) con su respectiva medida de dispersión (desviación estándar y el valor mínimo y máximo).

### Consideraciones éticas

Para poder tener acceso a los datos se pidió la autorización a la dirección del hospital. La información obtenida fue para fines académico por lo que se mantiene el anonimato de los datos.

## RESULTADOS

De los 21 expedientes revisados de pacientes con diagnóstico de glioblastoma y que cumplían los criterios de inclusión para el presente estudio y una vez procesados los datos se procede a mostrar los resultados según los objetivos planteados.

En relación a las características socio-demográficas de los pacientes la mayoría (66.7%) son del sexo femenino y procedente de los departamentos (66.7%). La edad promedio de los pacientes fue de 50 años con una edad mínima de 28 años y edad máxima de 75 años. (Tabla 1)

**Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019**

Características Socio-demográficas	Frecuencia N=21	Porcentaje (%)
<i>Sexo</i>		
<i>Masculino</i>	7	33.3
<i>Femenino</i>	<b>14</b>	<b>66.7</b>
<i>Procedencia</i>		
<i>Managua</i>	7	33.3
<i>Departamentos</i>	<b>14</b>	<b>66.7</b>

*Media de la edad: 50 años SD±16 años. Min: 28 años. Máx: 75 años*

*Fuente: Expedientes 2018-2019*

De las características clínicas presentadas por los pacientes se encontró que la mayoría (61.9%) presentaron una escala de Glasgow dentro de parámetros normales (15 puntos), la media de la escala de Glasgow presentada por los pacientes al momento de la evaluación de ingreso fue de 14 puntos con una SD ± 1 punto, un valor máximo de 15 y valor mínimo de 12 puntos. En relación a focalidad neurológica presentada la mayoría sólo presentó cefalea (57.1%),

seguido de hemiparesia (28.6%), en menor frecuencia se refirieron alteraciones visuales, disfagia y convulsiones la cuáles fueron presentadas por el 4.8%. en relación a la localización anatómica del tumor el 29% lo presentó en la zona frontal, seguido de los tumores localizados en la zona parietal (19%), la mayoría de los casos (38%) la presencia del glioblastoma comprendía dos zonas, de ellos el 14% afectaba la zona fronto-temporal similar frecuencia en la zona parieto-occipital. En relación a la lateralidad de la ubicación del tumor fue más frecuente en el lado izquierdo (57.1%). Del total de casos la mayoría no se documentó cirugía por recidiva tumoral. La recidiva sólo fue presente en el 23.8% y el tiempo libre de enfermedad en el caso de los pacientes que presentaron un promedio de recidiva de 4 meses, con un tiempo mínimo de 3 meses y máximo de 6 meses libre de enfermedad. (Tabla 2)

**Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019**

<b>Características clínicas</b>	<b>Frecuencia N=21</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>Escala de Glasgow</i>		
<i>Normal</i>	<b>13</b>	<b>61.9</b>
<i>Patológica</i>	8	38.1
<i>Focalidad neurológica principal</i>		
<i>Hemiparesia</i>	6	28.6
<i>Alteraciones visuales</i>	1	4.8
<i>Disfasia</i>	1	4.8
<i>Convulsiones</i>	1	4.8
<i>Cefalea</i>	<b>12</b>	<b>57.1</b>
<i>Localización anatómica</i>		
<i>Frontal</i>	<b>6</b>	<b>29</b>
<i>Parietal</i>	4	19
<i>Temporal</i>	3	14

	<i>Fronto-temporal</i>	3	14
	<i>Parieto occipital</i>	3	14
	<i>Parieto-temporal</i>	2	10
<i>Lateralidad</i>			
	<i>Derecha</i>	9	42.9
	<i>Izquierda</i>	<b>12</b>	<b>57.1</b>
<i>Recidiva</i>			
	<i>Si</i>	5	23.8
	<i>No</i>	<b>16</b>	<b>76.2</b>

*Media Glasgow: 14 puntos (SD± 1 punto) Min: 12 puntos Máx: 15 puntos  
 Media de tiempo libre de enfermedad en pacientes con recidiva: 4 meses (SD±1 mes) Min: 3 meses. Máx: 6 meses.  
 Fuente: Expedientes 2018-2019*

El manejo terapéutico ofrecido a los pacientes con diagnóstico de glioblastoma en su mayoría se le realizó cirugía combinada con radioterapia (52.4%), sólo al 33.3% de los casos se le realizó únicamente cirugía. Es importante mencionar que al 9.8% se le realizó cirugía con quimioterapia y sólo al 4.8% se le realizó cirugía con quimioterapia más radioterapia. En relación a las complicaciones post-quirúrgicas la mayoría no presentaron reacciones post-quirúrgicas (81%), sólo el 19% presentaron complicaciones, la más frecuente fue la sepsis (14.3%) seguido de la hemorragia (4.8%). Se revisó la hoja de seguimiento en el Hospital Nora Astorga en los 12 expedientes de pacientes que recibieron cirugía con radioterapia para conocer el esquema y dosis de radioterapia, en su mayoría (66.5%) no se reporta en el expediente cuál fue el esquema de tratamiento con radioterapia, de los que si reportaron esquema el 25% recibió un esquema de 3DC, seguido de los pacientes que recibieron un esquema de 2D (8.5%). Con respecto a la dosis de radioterapia el 66.5% de los expedientes no refieren la dosis. De los expedientes que reflejan la dosis de radioterapia la más frecuente es la de 60 Gy en el 25% de los casos. (Tabla 3)

**Tabla 3. Manejo terapéutico de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019**

<b>Tratamiento recibido</b>	<b>Frecuencia N=21</b>	<b>Procentaje (%)</b>
<i>Procedimiento</i>		
<i>Cirugía sólo</i>	7	33.3
<i>Cirugía más quimioterapia</i>	2	9.5
<i>Cirugía más quimioterapia más radioterapia</i>	1	4.8
<i>Cirugía más radioterapia</i>	<b>11</b>	<b>52.4</b>
<i>Complicaciones post-quirúrgicas</i>		
<i>Hemorragia</i>	1	4.8
<i>Sepsis</i>	3	14.3
<i>Ninguna</i>	<b>17</b>	<b>81</b>
<i>Esquema de radioterapia</i>		
<i>2D</i>	1	8.5
<i>3DC</i>	3	25
<i>No reportado</i>	<b>8</b>	<b>66.5</b>
<i>Dosis de radioterapia</i>		
<i>50 Gy</i>	1	8.5
<i>60 Gy</i>	3	25
<i>No reportado</i>	<b>8</b>	<b>66.5</b>

*Fuente: Expedientes 2018-2019*

Al momento del egreso la mayoría de los pacientes (52.4%) presentaron un valor de la escala de Glasgow por debajo de lo normal, a diferencia de la evaluación al momento del ingreso. La media del valor de la escala de Glasgow fue de 13 puntos con un valor mínimo de 10 puntos y máximo de 15 puntos. Valores inferiores a los presentados al momento del ingreso. La mayoría (90.5%) no presentó efectos secundarios después de la radioterapia, sólo el 9.5% presentó alopecia. (Tabla 4)

**Tabla 4. Efectos secundarios de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019**

<b>Efectos secundarios</b>	<b>Frecuencia N=21</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>Escala de Glasgow egreso</i>		
<i>Normal</i>	10	47.6
<i>Patológica</i>	<b>11</b>	<b>52.4</b>
<i>Efectos secundarios del tratamiento</i>		
<i>Alopecia</i>	2	9.5
<i>Ninguno</i>	<b>19</b>	<b>90.5</b>

*Media Glasgow: 13 puntos (SD± 1 punto) Min: 10 puntos Máx: 15 puntos  
Fuente: Expedientes 2018-2019*

En relación a la sobrevida de los pacientes el 57.1% aún vivía al momento del estudio, el 42.9% ya había fallecido. El promedio de meses de sobrevida de los pacientes fallecidos fue de 4 meses, con 2 meses como mínimo y un máximo de 6 meses. Hasta el momento el promedio de sobrevida de todos los pacientes vivos y fallecidos es de 5 meses con una sobrevida mínima de 1 mes y máxima de 14 meses. (SD ± 3.1 mes) (Tabla 5)

**5. Sobrevivencia de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019.**

<b>Estado actual</b>	<b>Frecuencia N=21</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>Vivo</i>	<b>12</b>	<b>57.1</b>
<i>Fallecido</i>	9	42.9

Sobrevida en meses: 4 meses  
Sobrevida general: 5 meses (SD ± 3.1 mes) Mín: 1 mes-Máx: 14 meses  
Fuente: Expedientes 2018-2019

En relación a los factores asociados a la sobrevida en los pacientes por glioblastoma se encontró que la sobrevida es más frecuente en mujeres que en varones, además se encontró que el tener recidiva de glioblastoma aumenta 4 veces más la posibilidad de morir que aquellos pacientes que no han presentaron recidiva y que los pacientes que presentaron complicaciones tienen casi 3 veces más probabilidades de morir que los que no presentaron complicación. Estos datos resultaron estadísticamente no significativos debido a la población pequeña del estudio. (Tabla 6)

**Tabla 6. Relación de características clínicas y sobrevida de pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019.**

Características clínicas y sobrevida	Vivo	Fallecido	RP*	P**	IC 95%***
<i>Sexo</i>					
<i>Masculino</i>	4	3	1	0.000	(0.15-6.25)
<i>Femenino</i>	8	6			
<i>Recidiva</i>					
<i>Si</i>	4	1	4	0.33	(0.36-44.1)
<i>No</i>	8	8			
<i>Complicaciones</i>					
<i>Si</i>	3	9	2.6	0.42	(0.29-31.06)
<i>No</i>	1	8			

\*RP: Razón de prevalencia

\*\*P: Significancia estadística

\*\*\*IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

Fuente: Expedientes 2018-2019

## DISCUSIÓN

En relación a las características socio-demográficas de los pacientes la mayoría son del sexo femenino, lo que difiere de la literatura, ya que en otros países es más frecuente en hombres que en mujeres. Este puede tener una relación con el hecho de que las mujeres acuden más a la atención médica que los hombres. La edad promedio de los pacientes fue de 50 años. Similar a lo reportado por la literatura que refiere que los gliomas son más comunes en adultos entre 45 a 65 años.

La mayoría presentaron una escala de Glasgow dentro de parámetros normales, a pesar de que la localización más frecuente fue en el lóbulo frontal, teniendo características similares a lo que reportan en otros estudios. En relación a focalidad neurológica presentada la mayoría sólo refirió cefalea, siendo esta el motivo de consulta más frecuente de los casos de glioblastoma, la literatura reporta en menos frecuencia otros síntomas como hemiparesia y convulsiones. En relación a la localización anatómica más frecuente del tumor lo presentó en el lóbulo frontal, congruente con lo que refiere la literatura, siendo menos frecuente en los lóbulos occipital e insular. En relación a la lateralidad de la ubicación del tumor fue más frecuente en el lado izquierdo. Del total de casos la mayoría no se documentó cirugía por recidiva tumoral. El tiempo libre de enfermedad de los pacientes fue en promedio de 4 meses.

En relación a las complicaciones post-quirúrgicas la mayoría no presentaron complicaciones post-quirúrgicas, con un comportamiento similar en otros en estudios de otros países. La sepsis suele ser la complicación más frecuente, en el caso de Nicaragua el germen aislado ha sido el *acinetobacter baumannii*, siendo esta una bacteria multidrogoresistente en el Hospital Antonio Lenín Fonseca. El total de casos de pacientes con sepsis se registran en reintervenciones quirúrgicas.

Se revisó la hoja de seguimiento en el Hospital Nora Astorga en los 12 expedientes de pacientes que recibieron cirugía con radioterapia para conocer el esquema y dosis de radioterapia, en su mayoría no se reporta en el expediente

esta es una debilidad ya que es necesario reportar el procedimiento realizado a los pacientes.

Al momento del egreso la mayoría de los pacientes presentaron una disminución del valor de la escala de Glasgow en relación al momento de su ingreso. Esto se debe a que en el país no se cuenta con tecnología ideal para la identificación de las distintas áreas elocuentes.

El promedio de meses de sobrevida de los pacientes fallecidos fue de 4 meses, difiere bastante con la literatura consultada, por ejemplo en los Estados Unidos el promedio de sobrevida es de 12 meses, puede ser un factor asociado a la calidad de vida de los pacientes, además en los Estados Unidos los pacientes reciben como tratamiento cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia antiangiogénica. El manejo terapéutico ofrecido a los pacientes con diagnóstico de glioblastoma en su mayoría se le realizó cirugía combinada con radioterapia, actualmente en el país no contamos con un abordaje similar al resto de países. Ocasionalmente contamos con quimioterapia además de no contar con terapia antiangiogénica.

En relación a los factores asociados al tiempo de sobrevida en los pacientes por glioblastoma se encontró que es más frecuente en mujeres que en varones, además se encontró que el tener cirugía por recidiva de glioblastoma documentada aumenta 4 veces más la posibilidad de morir que aquellos pacientes que no han presentado intervención quirúrgica por recidiva tumoral esto se debe a que las complicaciones quirúrgicas son más frecuentes en un a reintervención.

## CONCLUSIONES

1. El glioblastoma fue más frecuente en mujeres que en varones. La procedencia de los pacientes es más frecuente de los departamentos. Suelen ser pacientes adultos mayores en la mayoría de los casos.
2. En la evaluación clínica los pacientes presentaron una escala de Glasgow normal al momento de su ingreso y motivo de consulta más frecuente fue la cefalea. Suelen estar localizados en el lóbulo frontal y son más frecuentes en el lóbulo izquierdo. Para la aparición de recidiva suelen ser alrededor de 4 meses.
3. Según el tratamiento recibido suele ser cirugía acompañada de radioterapia. Las hojas de seguimiento de radioterapia se encuentran incompletas.
4. Al momento del egreso la escala de Glasgow suele ser menor que la evaluación de Glasgow al momento del ingreso. No suelen presentar efectos secundarios al tratamiento con radioterapia.
5. La sobrevida de los pacientes después de la cirugía es de 4 a 5 meses. Los factores que afectan la sobrevida fueron ser del sexo masculino, haber presentado recidiva y haber reportado complicaciones posteriores a la cirugía.

## RECOMENDACIONES

1. Al servicio de radio-oncología del Hospital Nora Astorga, tener en cuenta la fecha de la cita de los pacientes con el servicio de Neurocirugía de Hospital Antonio Lenín Fonseca para proporcionar actualizaciones del tratamiento de los pacientes referidos.
2. Al personal médico del servicio de Neurocirugía solicitar un llenado adecuado del expediente teniendo en cuenta la evaluación neurológica completa para la toma de decisiones quirúrgicas y objetivos de la misma.
3. Es necesario contar con un esquema de manejo completo que incluya cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia antiangiogénica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Association, A. B. (2012). Glioblastoma y astrocitoma maligno. Chicago, Illinois, USA.
2. Brend, S. (2017). Glioblastoma. Filadelfia, USA: Elsevier.
3. Greenberg, M. S. (2016). Handbook of Neurosurgery (8va ed.). Tampa, Florida, USA: Thieme.
4. Youmans and Winn. (2017). Neurological Surgery (7ma ed., Vol. II). Filadelfia, USA: Elsevier
5. Löffler, M. W., Mohr, C., Bichmann, L., Freudenmann, L. K., Walzer, M., Schroeder, C. M Nadalin, S. (2019). Multi-omics discovery of exome-derived neoantigens in hepatocellular carcinoma. *Genome Medicine*, 11(1), N.PAG. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0636-8>
6. Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA, et al. Craniopharyngioma: The St. Jude Children's Research Hospital experience, 1984-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:533-542.
7. Sanford R. Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg*. 1994;21(suppl 1):39-43.
8. Sughrue ME, Yang I, Kane AJ, et al. Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma. *J Neurooncol*. 2011;101:463-476.
9. Yang I, Sughrue ME, Rutkowski MJ, et al. Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies. *Neurosurg Focus*. 2010;28(4):E5.
10. Karavitaki N, Brufani C, Warner J, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:397-409.

11. Sands SA, Milner JS, Goldberg J, et al. Quality of life and behavioral follow-up study of pediatric survivors of craniopharyngioma. *J Neurosurg Pediatr.* 2005;103:302-311.
12. Wisoff JH, Jane JA, Selman W, et al. Introduction: craniopharyngioma. *Neurosurg Focus.* 2010;28(4):1 page preceding E1.
13. Duff JM, Meyer FB, Ilstrup DM, et al. Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas. *Neurosurgery.* 2000;46:291.
14. Yaşargil MG, Curcic M, Kis M, et al. Total removal of craniopharyngiomas: approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg.* 1990;73:3-11.

## ANEXOS

### FICHA TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Tema: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con diagnóstico de Glioblastoma atendidos en el Hospital Antonio Lenin Fonseca durante el período de enero 2018- diciembre 2019.**

1. Expediente: \_\_\_\_\_

2. Sexo: 2.2 Masculino  2.2 Femenino

3. Edad en años cumplidos: \_\_\_\_\_ 4. Procedencia: \_\_\_\_\_

5. Escala de Glasgow al momento del ingreso: \_\_\_\_\_

6. Focalidad neurológica:

6.1 Hemiparesia

6.2 Alteraciones visuales

6.3 Disfasia

6.4 Afasia

6.5 Concusiones

6.6 Cefalea

7.1 Localización

7.2 Frontal

7.3 Parietal

7.4 Temporal

7.5 Occipital

7.6 Insular

8. Lateralidad: 8.1 Izquierda   
8.2 Derecha

9. Recidiva: 9.1 Si   
9.2 No

10. Tiempo en meses sin recidiva: \_\_\_\_\_

11. Tratamiento: 11.1 Cirugía sola   
11.2 Cirugía más quimioterapia   
11.3 Cirugía más quimioterapia y radioterapia   
11.4 Quimioterapia sola   
11.5 Radioterapia sola   
11.5 Cirugía más radioterapia

12. Complicaciones: 12.1 Hemorragia   
12.2 Sepsis   
12.3 Ninguna

13. Esquema de radioterapia: \_\_\_\_\_

14. Técnica de radioterapia: 14.1 2D   
14.2 3DC   
14.3 No registrado

15. Dosis: \_\_\_\_\_

16. Efectos secundarios de radioterapia: \_\_\_\_\_

17. Escala de Glasgow al momento del egreso: \_\_\_\_\_

18. Sobrevida en meses: \_\_\_\_\_

19. Estado actual:      19.1 Vivo     

                                 19.2 Fallecido