



Hospital Clínico Quirúrgico “Lucía Iñiguez Landín”

Holguín

I Jornada Científica Virtual de Oncología en Cienfuegos

ONCOCIENFUEGOS 2021

**Supervivencia de pacientes con gliomas de alto grado de malignidad
tratados con Nimotuzumab febrero 2015-febrero 2020**

Autores: Juan Pablo Carballido Sánchez*

Shirley de las Mercedes Fuentes Salomón**

Tutores: Dra. Aracelis Salomón Vila***

* Estudiante de 5to Año Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Interna.

** Estudiante de 4to Año Medicina. Alumno ayudante de Medicina Interna

***Especialista de Primer Grado en MGI y Neurocirugía. Profesor Asistente

Holguín, Cuba – 2021

Año 63 de la Revolución

Resumen

Introducción: El Glioblastoma multiforme es uno de los cánceres de cerebro más agresivos que se presenta de las células glial dentro del cerebro. Los astrocitomas forman parte del grupo de los tumores gliales a partir de las células que conforman la estructura cerebral normal

Objetivo: Determinar si el Nimotuzumab aumenta el tiempo de sobrevida en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad de febrero 2015-febrero 2020.

Método: Se realizó un estudio cuasi experimental post intervención en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad confirmados por técnicas de Anatomía Patológica tratados con Nimotuzumab en el período comprendido de febrero 2015 - febrero de 2020.

Resultados: Se evidenció mayor incidencia del sexo masculino representando un 63,25 % del total. El grupo de edad más representativo fue el de 47 a 59 años representando un 42,86 %. Hubo una sobrevida mayor en el astrocitoma que en el glioblastoma. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier demuestra que esta fue mejor en el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico tratados con Nimotuzumab. Se observa además un tiempo de sobrevida de 60 a 100 meses en pacientes con glioblastomas multiforme.

Conclusiones: Los pacientes de la edad media de la vida y del sexo masculino son los más afectados por los gliomas malignos. El nimotuzumab aumenta el tiempo de sobrevida en estos pacientes, siendo más evidente en el astrocitoma anaplásico. El nimotuzumab aumenta los niveles de supervivencia en estos pacientes.

Palabras clave: defecto motor, glioblastoma multiforme, tumores gliales

ÍNDICE

<u>Contenido</u>	<u>Páginas</u>
Introducción -----	1
Objetivo-----	5
Marco Teórico-----	6
Material y Métodos-----	12
Resultados -----	16
Discusión -----	20
Conclusiones -----	22
Referencias Bibliográficas -----	23
Anexo 1: Consentimiento informado para acceder a las historias clínicas	
Anexo 2 consentimiento informado	

Introducción

Los tumores ocasionan el 1 % de las muertes; aunque, si se añadieran todos los tipos de metástasis, esta cifra se elevaría. Pero así como en el adulto es una enfermedad relativamente rara, en los niños es la segunda enfermedad grave más frecuente después de la leucemia. A pesar de la importancia del órgano sobre el que asientan y al que lesionan, el tratamiento correcto puede conseguir la curación o prolongar de forma significativa la vida, aunque es fundamental un diagnóstico precoz.⁽¹⁾

Los tumores cerebrales tienen una serie de características que los diferencian del resto de tumores del organismo, como es que rara vez metastizan fuera del cráneo y tienen una tendencia a recidivar o crecer en el mismo lugar. Otra diferencia importante es que, a medida que avanza la edad, las probabilidades de que el tumor sea benigno van en aumento; así, pasados los 70 años, los porcentajes de tumores benignos, en relación con los malignos, pueden llegar a ser igual o superior.⁽¹⁾

Las primeras teorías que intentaron explicar la génesis de los tumores cerebrales en 1878, plantea que los tumores nacían sobre el terreno de gérmenes diseminados, es decir que para el desarrollo de un tumor debería existir una rápida diferenciación de las capas germinales, así como emigración de células, lo cual provocaría que se quedasen células embrionarias mal situadas y se iniciara la formación de neoplasias. Años más tarde, se postuló que los tumores se producían por irritaciones exógenas de naturaleza química o radioactiva.⁽²⁾

El Glioblastoma multiforme (GBM) es uno de los cánceres de cerebro más agresivos (gliomas) que se presenta de las células glial (los astrocitos y los oligodendrocitos) dentro del cerebro. GBM es un tumor de la pendiente IV, la forma más agresiva del cáncer. Los pacientes mueren típicamente en el plazo de 15 meses de la diagnosis, aunque la cirugía y más nuevos tratamientos pueden perfeccionar pronóstico.⁽³⁾

Los astrocitomas forman parte del grupo de los tumores gliales partir de las células que conforman la estructura cerebral normal. Pueden localizarse en cualquier punto del neuroeje (cerebro y médula espinal) si bien es a nivel de los hemisferios cerebrales. Especial mención merecen los gliomas de nervio óptico, talámicos y los astrocitomas de tronco cerebral y medula

espinal, pues presentan características, su localización como por su histología que hace que deba personalizarse.⁽⁴⁾

El astrocitoma es un tumor descrito por Virchow en 1860. Se han establecido varios subtipos dependiendo de la implicación además de los oligodendrocitos y ependimocitos y del tipo de crecimiento. Para mayor sencillez y claridad es preferible mantener la clasificación de Kernohan (1949) en grados del I al IV dependiendo de la menor o mayor agresividad o malignidad.⁽¹⁾

El astrocitoma es el tumor cerebral primitivo más frecuente, representando el 25 % de los tumores cerebrales y el 50 % de todos los gliomas. La edad de aparición tiene un pico entre los 40-60 años. Sin embargo, la incidencia parece que va aumentando con la edad. Son muy raros en niños. Son más frecuentes en varones. Pueden ser de novo (más agresivos) o por progresión de un astrocitoma anaplásico.⁽¹⁾

Cerca de 3 por 100.000 personas desarrollan el GBM cada año, la incidencia de GBM es más común entre varones que hembras, y comienza generalmente alrededor 64 años de edad.⁽³⁾

La mayoría de los casos de GBM ocurren *de novo* con causas desconocidas, aunque progreso cerca de 5-10% del astrocitoma de calidad inferior. La genética puede también hacer una parte en el inicio de GBM, con los factores de riesgo para el síndrome de Li-Fraumeni o la neurofibromatosis puede hacer la probabilidad de desarrollar GBM. Ciertas infecciones virales tales como SV40 y HHV-6 pueden también aumentar el riesgo de desarrollar GBM.⁽³⁾

El astrocitoma supone el 11-13 % de todos los tumores cerebrales primarios, siendo el segundo en frecuencia después del glioblastoma (si aceptamos esta diferencia). Puede llegar a ser el 25-30 % de todos los gliomas.⁽¹⁾

Aparecen en personas de edad media de la vida o en la juventud, con un pico de edad a los 35 años y son algo más frecuentes en el varón. Los astrocitomas benignos (Grado I-II) predominan en las décadas de los 30-40 años, mientras que los más agresivos (Grado III-IV) se presentan a los 40-50 años.⁽¹⁾

La industria biotecnológica cubana también ha dotado de nuevas terapias biológicas para cáncer, como el nimotuzumab, un anticuerpo monoclonal

humanizado y recombinante, dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico: Nimotuzumab, anticuerpo humanizado que reconoce al receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (EGF) con alta afinidad. Los eventos adversos más frecuentemente observados con la administración de Nimotuzumab incluyeron escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, dolores musculares, cefalea y fatiga.^(5,6)

Nimotuzumab es un anticuerpo anti-EGFR, que ha sido ampliamente evaluado y aprobado para su uso en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Varios ensayos clínicos han confirmado la actividad clínica de Nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con glioma de alto grado para adultos. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un receptor de la tirosina quinasa, fue descubierto como un oncogén. La sobreexpresión de EGFR y sus ligandos en varios carcinomas y su asociación con el desarrollo tumoral agresivo justifican su uso.⁽⁵⁾

Sin tratamiento la supervivencia de los gliomas de alto grado es menor 6 meses e incluso en algunos casos menor a 3, con biopsia y RT es 8,8 biopsia+RT+QT 14,6 meses con una proporción de supervivencia a los 2 años del 26,5%, con la resección parcial + terapia adyuvante es de 16,6 meses y que la supervivencia global con resección macroscópica radical+RT+QT es de 18,7 meses incluyendo cirugía de rescate. En el caso de GBM recurrente, está demostrado el aumento de supervivencia con resección radical al menos una vez y con resecciones mayores que 80%.⁽⁷⁾

En el año 2019 la mortalidad por tumores malignos del encéfalo fue de una tasa de 4,6 por cada 100 000 habitantes, a una razón de tasa por sexo (masculino/ femenino) de 1/2, siendo más frecuente en pacientes entre 60-79 años.⁽⁸⁾

Precisamente por el aumento de estos tumores y su letalidad, nos hemos propuesto la realización de este estudio en el cual hemos dado respuesta al siguiente problema científico

Problema científico: ¿Cuál es la supervivencia de los pacientes con gliomas de alto grado de malignidad tratados con Nimotuzumab febrero 2015-febrero 2020?

Para responder esta interrogante científica nos hemos planteado las siguientes hipótesis:

H_0 : El Nimotuzumab aumenta el tiempo de sobrevida en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad

H_1 : El Nimotuzumab no aumenta el tiempo de sobrevida en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad

Objetivo general

- Determinar si el Nimotuzumab aumenta el tiempo de supervivencia en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad de febrero 2015-febrero 2020.

Marco teórico

Los gliomas se forman en las células gliales, que ayudan a sostener y proteger zonas críticas del cerebro. Los gliomas representan el tipo más frecuente de tumor cerebral en los adultos, de modo que son responsables de aproximadamente el 42% de los tumores cerebrales en ellos. Los gliomas se subclasifican en función de los tipos celulares a los que afectan⁽⁹⁾

Astrocitomas: células en forma de estrella que protegen las neuronas. Los tumores de estas células pueden extenderse desde el foco primario a otras zonas del cerebro, pero rara vez se diseminan fuera del sistema nervioso central. Los astrocitomas se gradúan del I al IV en función de la velocidad de progresión:⁽¹⁾

Grado I (astrocitoma pilocítico): crecimiento lento, con escasa tendencia a infiltrar el tejido cerebral circundante. Más frecuente en niños y adolescentes.

Grado II (astrocitoma difuso): crecimiento bastante lento, con cierta tendencia a infiltrar el tejido cerebral circundante. Observado en su mayor parte en adultos jóvenes.

Grado III (astrocitoma anaplásico/maligno): estos tumores crecen con bastante rapidez e infiltran el tejido cerebral circundante.

Grado IV (glioblastoma multiforme, GBM): forma muy agresiva y mortal de cáncer de cerebro. Por desgracia, se trata de la forma más frecuente de tumor cerebral en los adultos, ya que representa el 67% de todos los astrocitomas.⁽⁹⁾

Los tumores van a dar dos tipos de síntomas:

A.- Síntomas generales.- A consecuencia de la situación de Hipertensión Intracraneal (HIC) que genera el crecimiento tumoral dentro de la estructura rígida e inextensible que es el cráneo. El síndrome clínico de HIC consiste en cefaleas, náuseas, vómitos y edema de papila. De forma progresiva se va a ver afectado el nivel de conciencia (normal, bradipsiquia, desorientación témporo-espacial, estupor o agitación, coma con respuesta al dolor localizándolo, flexionando extremidades o extendiendo, hasta llegar a la muerte cerebral) Este síndrome se va a ver agudizado si se produce una hidrocefalia obstructiva o aparece un cuadro de hemorragia brusca intratumoral.

B.- Síntomas focales.- Van a ser de dos tipos:

A. Por déficit funcional, dependiendo de la localización tumoral (hemiplejía, afasia, hemianopsia, dismetría, afectación de pares craneales, etc).

B. Por irritación y exceso de función: epilepsia parcial o focal.

Astrocitoma

El astrocitoma anaplásico es un tumor cerebral primario infiltrante difuso, maligno y astrocítico. Afecta a adultos de 45 a 51 años y se localiza en cualquier parte del cerebro, preferentemente en los hemisferios cerebrales. Se presenta en las imágenes radiológicas como una masa infiltrante difusa, predominantemente en la materia blanca hemisférica con realce de contraste variable. Se define actualmente por su histología, aunque los esquemas de clasificación actuales incluyen alteraciones moleculares.⁽¹⁰⁾

Las estimaciones de supervivencia promedio varían de aproximadamente 2 a 12 años:⁽¹⁰⁾

- Astrocitoma anaplásico (grado III), mutante IDH - 8 a 10 años
- Astrocitoma anaplásico (grado III), tipo IDH-salvaje - 1.5 a 3 años

Las variables relacionadas con un mejor pronóstico son una edad menor de 50 años, la localización en el lóbulo frontal, la resección completa, y el tratamiento adyuvante con radioterapia fundamentalmente.⁽¹⁰⁾

Los tumores benignos más frecuentes son los astrocitomas pilocíticos juveniles (de grado I) y los difusos de bajo grado o astrocitomas fibrilares (de grado II). Los tumores malignos más frecuentes son los astrocitomas anaplásicos (de grado III), los glioblastomas (de grado IV, la forma más grave de astrocitoma, véase este término), los glioblastomas de células gigantes y los gliosarcomas. Los xantastrocitomas pleomórficos pueden ser malignos o benignos. Estos tumores se presentan en todas las edades, aunque los glioblastomas son más frecuentes en adultos y en personas de edad avanzada, mientras que los astrocitomas pilocíticos son más frecuentes en niños y adolescentes.⁽¹¹⁾

La edad en el momento del diagnóstico puede influir en la biología del tumor y en su evolución, siendo ésta generalmente, mejor en los niños. La velocidad de crecimiento del tumor se relaciona con el grado del mismo. En tumores malignos es habitual una supervivencia de menos de tres meses.⁽¹¹⁾

En los adultos, la frecuencia en la localización anatómica podríamos asimilarla al porcentaje de volumen de la zona encefálica en la que se pueden presentar. Así, es más frecuente en el lóbulo frontal, en relación a los otros lóbulos cerebrales. La frecuencia de aparición en zonas subcorticales o talámicas es menor, siendo más en cerebelo y excepcionales en tronco cerebral.⁽¹⁾

El síntoma más frecuente es la epilepsia (40-75 %), sobre todo en los tumores que afectan la corteza cerebral, siendo más rara su presentación en los tumores subcorticales.⁽¹⁾

El déficit focal se presenta, como primer síntoma, en un 20 % de casos. La cefalea está presente en un 70 % de los casos y en sólo un 10 % esta cefalea es localizadora. Hasta en un 50 % de los casos aparece edema de papila cuando son explorados.

El resto de los signos exploratorios dependen del déficit ocasionado. Los astrocitomas talámicos y, sobre todo, los astrocitomas de cerebelo pueden producir hidrocefalia.

El glioblastoma multiforme es un tipo de muy agresivo que se forma a partir de unas células llamadas, que son células de sostén del tejido cerebral, una tipología que da soporte a las conexiones neuronales. También llamado glioblastoma sin más o glioma de grado IV, puede resultar muy difícil de tratar, y con frecuencia no se puede curar. Los tratamientos pueden enlentecer la evolución del cáncer y reducir los signos y síntomas, pero con todo, el pronóstico es infausto, con una esperanza de vida de uno o dos años aproximadamente desde el momento del diagnóstico.⁽¹²⁾

El glioblastoma multiforme es un tipo de cáncer que se comporta de manera diferente al resto de tumores. Es un tumor altamente, en parte debido a que muchas de sus células son parecidas a las células madre, lo cual les confiere una gran capacidad para regenerarse pese a los tratamientos y seguir invadiendo el tejido cerebral adyacente. Por el contrario, pese a su agresividad, nunca genera metástasis, es decir, no se propaga a otras partes del cuerpo.⁽¹²⁾

Los glioblastomas multiformes son inicialmente y no es hasta que han adquirido un cierto tamaño que comienzan a dar síntomas, en general debido al aumento de la presión intracraneal que provocan. Estos síntomas, inespecíficos por desgracia, son: convulsiones, náuseas y vómitos, pérdida de memoria, cambios de comportamiento, alteraciones del equilibrio, incontinencia urinaria, alteraciones de la movilidad o sensibilidad, alteraciones del lenguaje, trastornos cognitivos, alteraciones de la visión. .⁽¹²⁾

La cefalea es el síntoma inespecífico más frecuente. En muchas ocasiones, es difícil que su presencia nos haga sospechar de la presencia de un tumor cerebral.^(12,13)

Los síntomas derivados del incremento de la presión intracraneal, como la somnolencia, pueden ser más indicativos de la presencia de un glioma. Existen otros signos y síntomas más específicos que aparecen dependiendo de la localización de la enfermedad, como son los signos focales (pérdida de fuerza, dificultad para hablar o déficit del campo visual), convulsiones y hemorragia.⁽¹³⁾

Diagnóstico

Las pruebas y los procedimientos utilizados para diagnosticar glioblastoma comprenden:⁽¹⁴⁾

- Examen neurológico. En el examen neurológico, el médico te preguntará acerca de tus signos y síntomas. Puede evaluar la vista, la audición, el equilibrio, la coordinación, la fuerza y los reflejos. Los problemas en uno o más de estos puntos pueden arrojar pistas sobre la parte del cerebro que podría verse afectada por un tumor cerebral.⁽⁸⁾
- Pruebas de diagnóstico por imágenes. Las pruebas de diagnóstico por imágenes pueden ayudar al médico a determinar la ubicación y el tamaño del tumor cerebral. Se suelen utilizar resonancias magnéticas para diagnosticar tumores cerebrales, y se pueden utilizar en conjunto con exploraciones por resonancia magnética especiales, como una resonancia magnética funcional o una espectroscopia de resonancia magnética.⁽¹⁴⁾

Otras pruebas de diagnóstico por imágenes pueden ser la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones.

- Extracción de una muestra de tejido para analizar (biopsia). Se puede realizar una biopsia con una aguja antes de la cirugía o durante el procedimiento quirúrgico para eliminar el glioblastoma, en función de la situación particular y la ubicación del tumor. La muestra de tejido sospechoso se estudia en un laboratorio para determinar los tipos de células y su nivel de agresividad.⁽¹⁴⁾

Las pruebas especializadas de las células tumorales pueden indicar los tipos de mutaciones que adquirieron las células. Esta información le proporciona al médico indicios acerca del pronóstico y puede orientar las opciones de tratamiento.⁽¹⁴⁾

El tratamiento ideal de cualquier tumor es la extirpación radical. Esto no siempre es posible por estar próximos o implicar a áreas elocuentes. Hoy en día las técnicas de RM como la espectroscopía pueden dar una aproximación al grado de agresividad del tumor así como a su posible diagnóstico. Pero los avances en los tratamientos complementarios precisan de un estudio histológico y de marcadores, para poder definir y clasificar mejor el tumor, así como los tratamientos complementarios.⁽¹⁾

Tras la cirugía puede ser necesario completar el tratamiento con técnicas de radioterapia y quimioterapia en aquellos tumores más agresivos. En tumores de grado III y alto grado como los Glioblastomas hay que ser más agresivos y completar el tratamiento quirúrgico con la radioterapia y quimioterapia. En casos de recidivas, si es posible, se plantea una reintervención para prolongar la supervivencia.⁽¹⁾

Respuesta objetiva antitumoral. Criterios de respuesta (Mc Donald)

- Respuesta Completa (RC): Desaparición del tumor en TAC contrastada consecutiva o RMN al menos 1 mes, sin esteroides y mejoría o estabilidad neurológica.
- Respuesta Parcial (RP): $\geq 50\%$ reducción en la medida del tumor en TAC contrastada o RMN consecutiva al menos 1 mes de intervalo. Estabilidad en el uso de esteroides o disminución en uso y estabilidad clínica neurológica o mejoría.
- Enfermedad Progresiva(EP): $\geq 25\%$ de incremento en la medida del tumor o cualquier nuevo tumor en TAC o RMN o empeoramiento neurológico y estabilidad en el uso de esteroides o aumento

- Enfermedad estable(EE): Todas las situaciones restantes

Material y métodos

Clasificación y contexto del estudio

- Se realizó un estudio cuasi experimental post intervención en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad confirmados por técnicas de Anatomía Patológica tratados con Nimotuzumab en el período comprendido de febrero 2015 - febrero de 2020.

❖ Universo

- El universo estuvo constituido por 49 pacientes con gliomas de alto grado de malignidad confirmados por técnicas de Anatomía Patológica tratados con Nimotuzumab en el período comprendido de febrero 2015 - febrero de 2020. Por las características del estudio se decidió trabajar con la totalidad del universo.

➤ Criterios de Inclusión

- ❖ Pacientes mayores de 18 años
- ❖ Pacientes con gliomas de alto grado de malignidad confirmados por técnicas de Anatomía Patológica, que al momento del inicio de la investigación eran tributarios de tratamiento radiante.
- ❖ Paciente que estuviesen de acuerdo en participar en la investigación

➤ Criterios de Exclusión

- ❖ Pacientes embarazadas o en proceso de lactancia materna
- ❖ Pacientes menores de 18 años de edad
- ❖ Pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles asociadas en fase de descompensación.

Operacionalización de las variables

Variable	Clasificación	Descripción	Escala
Edad	Cuantitativa discreta	Edad en años cumplidos a partir del nacimiento	21-33 34-46 47-59 60-72

			73-84
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Sexo biológico al nacer	Masculino Femenino
Tipo histológico de lesión	Cualitativa nominal dicotómica	Según tipo histológico de la lesión	-Glioblastoma multiforme -Astrocitoma anaplásico
Tiempo de sobrevida	Cuantitativa discreta	Es el tiempo de vida en meses del paciente luego de diagnosticado el tumor	12 meses 24 meses 36 meses
Respuesta antitumoral a la terapéutica	Cualitativa nominal politómica	Es la respuesta objetiva antitumoral según los criterios de respuesta (Mc Donald)	-Respuesta completa -Respuesta parcial -Enfermedad progresiva -Enfermedad estable

❖ **Métodos e instrumentos de recolección de datos**

Métodos empleados: Como toda investigación de salud desempeñan un papel fundamental los métodos teóricos, empíricos y estadísticos. En la presente investigación los mismos fueron aplicados como a continuación se exponen.

Métodos Teóricos:

- **De lo abstracto a lo concreto:** La revisión bibliográfica permitió la construcción y desarrollo de la teoría científica y el enfoque general para abordar el problema científico, para lo cual se emplearon x referencias bibliográficas en las que nos apoyamos para realizar la discusión de este trabajo y el análisis de sus resultados, en correspondencia con los intereses de la investigación.

- **Análisis y síntesis:** El análisis de la literatura revisada, así como la síntesis de los aspectos de mayor connotación, permitió fundamentar teóricamente la investigación, así como enriquecer y actualizar la misma.

Métodos Empíricos: Permitieron la obtención y elaboración de los datos. En la investigación fueron empleados:

- **La observación:** Este método se aplica a la investigación durante el tratamiento al paciente, lo que permite identificar los datos positivos y dar salida a los objetivos propuestos en la investigación.
- **Revisión de documentos:** Se revisaron todas las historias clínicas individuales de los pacientes.

Recolección de la información: se revisó cada historia clínica individual de los pacientes. La recolección de la información se realizó a través de una amplia y profunda revisión bibliográfica en fuentes de información las disponibles desde el sitio del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) y los sitios web de la Organización Mundial de la Salud. Se recuperaron artículos de revistas en bases de datos como PubMed/MedLine, SciELO, Scopus y otras revistas de acceso abierto. El principal motor de búsqueda utilizado fue Google Scholar.

❖ **Procesamiento estadístico y análisis de la información**

Para el análisis estadístico de los datos se creó una base de datos en Microsoft Excell, y la información se procesó mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 22, lo que permitió aplicarle los cálculos estadísticos correspondientes, como el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Los datos recogidos de las historias clínicas se registraron en una base de datos en el sistema Excel de Windows 8. El análisis de los resultados se plasmó en tablas para su mejor comprensión.

El informe de la investigación se efectuó en soporte electrónico y su informe final se presentó en soporte papel.

Para este proceso se emplearon los recursos informáticos disponibles los cuales incluyeron:

Hardware: PC: (desktop). Intel® Celeron® D331 CPU 2.66 GHz

Software: Hojas de Cálculo: Microsoft Office Excel 2010.

Procesador de Textos: Microsoft Office Word 2010.

Análisis estadístico. Se ejecutó mediante el cálculo del porcentaje, medidas de tendencia central (media) y de medidas de dispersión (rango). La información se llevó a formularios y resúmenes para facilitar el análisis y se procesó a través del Método de Tarjado y Conteo Simple y el Cálculo porcentual. El análisis estadístico se realizó a través del paquete estadístico IBM SPSS Statistics 22, lo que permitió aplicarle los cálculos estadísticos correspondientes, como el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Parámetros éticos:

Previo a iniciar el trabajo con los pacientes incluidos en la muestra se tuvo en cuenta el consentimiento informado, a través del cual se les dio a conocer a los familiares acompañantes en qué consistía la investigación y se les explicó los objetivos. Luego de conocer estos elementos, brindaron su consentimiento informado de forma oral y para dejar constancia escrita firmaron el mismo (Anexo 2). Durante toda la investigación se mantuvo como guía los principios éticos promulgados por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki.

Además se tuvo en cuenta que toda investigación que incluya sujetos humanos debe ser realizada de acuerdo con los cuatro principios éticos básicos: el respeto a las personas, la beneficencia, la no – maleficencia y el de justicia.

Los resultados de la investigación solo serán presentados o publicados en marcos puramente científicos. La información que se obtuvo será protegida, no revelándose los nombres de los pacientes participantes, respetándose los principios básicos de la Bioética Médica

RESULTADOS

Tabla 1 .Distribución por edad y sexo de pacientes con gliomas de alto grado de malignidad candidatos a tratamiento con Nimotuzumab en el período comprendido de febrero 2015 - febrero de 2020.

Grupo de edades	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	no	%	no	%	no	%
21-33	2	4,1	5	10,20	7	14,28
34-46	6	12,24	10	20,40	16	32,65
47-59	9	18,36	12	24,49	21	42,86
60-72	-	-	4	8,16	4	8,16
73-84	1	2,04	-	-	1	2,04
total	18	36,74	31	63,25	49	99,99

Fuente: Historia Clínica

La tabla 1 muestra la distribución por edad y sexo de pacientes con gliomas de alto grado de malignidad candidatos a tratamiento con Nimotuzumab en el período comprendido de febrero 2015 - febrero de 2020, evidenciándose una mayor incidencia del sexo masculino representando un 63,25 % del total. El grupo de edad más representativo fue el de 47 a 59 años representando un 42,86 %.

Tabla 2 distribución de los pacientes según la sobrevida y tipo histológico de lesión

Tipo histológico	12 meses		24meses		36 meses	
	no	%	no	%	no	%
Glioblastoma	18	36,73	16	32,65	9	18,37
Multiforme						
Astrocitoma	28	57,14	24	49,98	18	36,73

Anaplásico

Fuente: Historia Clínica

La tabla 2 muestra la distribución de los pacientes según la sobrevida y tipo histológico de lesión, evidenciándose una sobrevida mayor en el astrocitoma que en el glioblastoma, incluso a los 36 meses de sobrevida el astrocitoma tuvo un 36,73 % de representación por un 18,37 % del glioblastoma.

Tabla 3 distribución de los pacientes según respuesta antitumoral a la terapéutica

Respuesta antitumoral	Glioblastoma multiforme		Astrocitoma anaplásico		total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Respuesta completa	1	2,04	1	2,04	2	4,08
Respuesta parcial	2	4,08	5	10,20	7	14,29
Enfermedad progresiva	10	20,40	5	10,20	15	30,61
Enfermedad estable	8	16,33	17	34,69	25	51,02
Fallecidos	9	18,37	3	6,12	12	24,49

Fuente: Historia Clínica

La tabla 3 muestra la distribución de los pacientes según respuesta antitumoral a la terapéutica, evidenciándose la mayor parte de los pacientes tuvieron una enfermedad estable con un 51,02 %, correspondiéndose además con los astrocitomas anaplásicos con un 34,69% del total de pacientes.

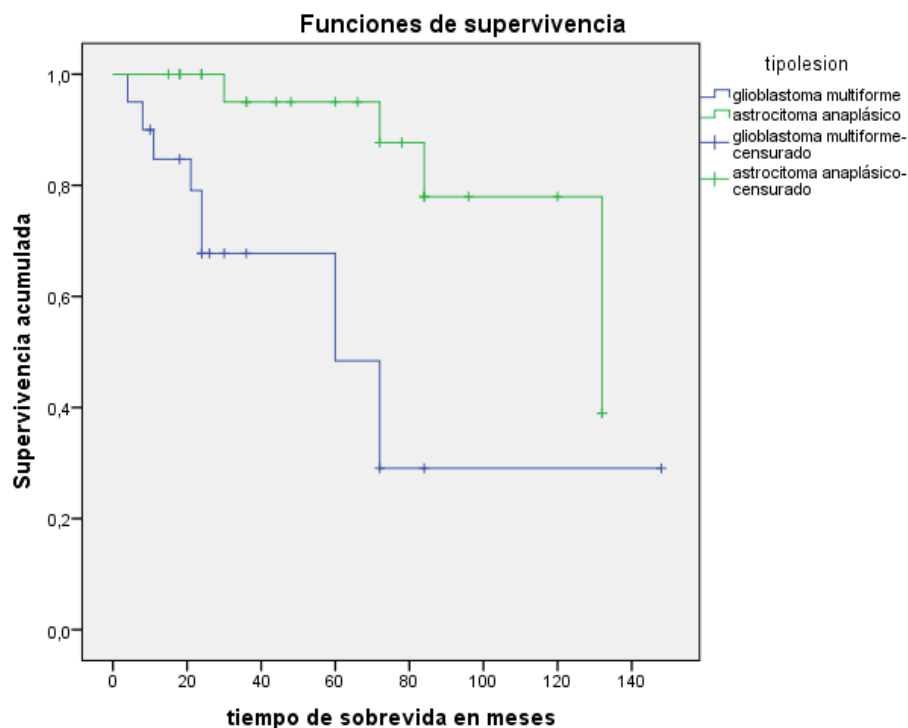
Tabla 4 Distribución de los pacientes según la media y la mediana de la supervivencia y tipo histológico de lesión

tipo de lesión	Media ^a			Mediana		
	Estimación	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
glioblastoma multiforme	73,618	46,164	101,072	60,000	26,111	93,889
astrocitoma anaplásico	117,838	101,664	134,013	132,000	82,850	181,150
Global	103,277	86,107	120,447	132,000	75,079	188,921

En la tabla 4 se observa que el valor de estimación de la media, el cual se corresponde con el tiempo de supervivencia es mayor en los astrocitomas anaplásicos, evidenciándose además en el glioblastoma multiforme un tiempo de supervivencia que ronda de 46 a 101 meses siendo los límites de la media de supervivencia de estos pacientes con un intervalo de confianza de 95%.

Se observa en el caso de la mediana que los valores centrales en el caso de la distribución de los tiempos de supervivencia coinciden con la estimación, siendo de 60 meses en el glioblastoma multiforme y 132 meses en el astrocitoma anaplásico.

Gráfico 1 Distribución de pacientes a través de las curvas de supervivencia mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier



En el gráfico se muestran las curvas de supervivencia mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier apreciándose que la supervivencia fue mejor en el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico tratados con Nimotuzumab. Se observa además un tiempo de sobrevida de 60 a 100 meses en pacientes con glioblastomas multiforme.

DISCUSIÓN

Los tumores de alto grado de malignidad constituyen un azote para la sociedad actual, teniendo en los factores de riesgo como el estrés, patrones genéticos y hábitos tóxicos su substrato preferido. Es por esto que los clínicos, neurólogos y neurocirujanos tienen un problema de salud a tratar en este caso.

El uso del nimotuzumab, nos ha permitido mostrar una nueva variedad de terapéutica que tiene efectividad. En el estudio los pacientes que predominan son los de la etapa media de la vida, de la clase 47-59 años de edad, predominando el sexo masculino en el estudio, al comparar este resultado se dice que no coincide este aspecto, en un estudio realizado en Madrid por la doctora Ana Sanz ⁽¹⁵⁾ esta plantea que son los pacientes mayores de 60 años los que predominan en el estudio.

Los autores consideran que este elemento no coincide con nuestro estudio pues precisamente España, y Madrid su capital, son lugares con población envejecida por lo que estas enfermedades se ven representadas fundamentalmente en esta edad. En el caso del sexo, predomina el sexo masculino en este estudio, coincidiendo con lo revisado en la literatura.

En el estudio el tiempo de sobrevida con la utilización del Nimotuzumab fue alentador, los astrocitomas anaplásicos presentaron mayor tiempo de sobrevida que los glioblastomas, elemento que coincide en todas las literaturas revisadas, sin embargo en nuestro estudio el 18,37 por ciento de los pacientes con glioblastomas tuvieron un tiempo de sobrevida de 3 años, este es un resultado que demuestra la efectividad de este fármaco en estas enfermedades, al comparar este resultado con un estudio realizado en la Habana por la doctora Mabel Álvarez ⁽¹⁶⁾, esta plantea que el tiempo de sobrevida en los glioblastomas en pacientes que utilizaron el nimotuzumab fue de 24 a 30 meses, lo que concuerda con los resultados obtenidos en el estudio. En cuanto a la respuesta antitumoral, nuestros resultados muestran efectividad de este fármaco en la terapéutica, un 46 por ciento de los pacientes en estudio tuvieron una respuesta antitumoral positiva, lo que coincide con varios estudios revisados donde el porcentaje de respuesta antitumoral ronda de 40 a 50 por ciento de respuesta favorable, incluso en el caso del glioblastoma multiforme tuvimos un paciente con resección completa del tumor, es válido plantear que no se encuentra otro caso así en la bibliografía consultada. Al analizar la

supervivencia en estos pacientes con la aplicación del nimotuzumab ,podemos decir que al aplicar la escala de Kaplan-Meier se comprueba con un intervalo de confianza de 95 por ciento que el tiempo de sobrevida en pacientes con astrocitoma anaplásico es de 118 meses aproximadamente y de 74 meses en el glioblastoma multiforme, lo que constituye un resultado alentador ,puesto que el tiempo de sobrevida histórico se plantea que es de 36 meses en el astrocitoma anaplásico y de 10 meses en el glioblastoma multiforme .Al comparar este resultado ,no encontramos estudios de supervivencia con el nimotuzumab para comparar nuestro resultado, sin embargo en un estudio realizado en nuestro país por el doctor Pérez Ruiz ¹⁶,relacionado con el uso del nimotuzumab en el cáncer de cabeza y cuello ,este plantea que en los tumores cerebrales el nimotuzumab debe duplicar el tiempo de sobrevida histórico ,algo que se demuestra en nuestro estudio, incluso, este tiempo de sobrevida en nuestra investigación se vio mucho más prolongado que lo planteado en las literaturas .

CONCLUSIONES

Los pacientes de la edad media de la vida y del sexo masculino son los más afectados por los gliomas malignos. El nimotuzumab aumenta el tiempo de sobrevida en estos pacientes, siendo más evidente en el astrocitoma anaplásico. El nimotuzumab aumenta los niveles de supervivencia en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. García de Sola R. 2020- TEMA III. TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. - I. [Internet]. 2020 [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://neurorgs.net/docencia/2020-tema-iii-tumores-del-sistema-nervioso-central-i/>
2. Benítez EMS, Pérez MQL, Rodríguez LL, Comas ALC, Ortiz LP, Ramos ER. Gliomas malignos: biología molecular y detalles oncogenéticos. Rev Médica Electrónica [Internet]. 18 de julio de 2018 [citado 23 de octubre de 2020];40⁽⁴⁾. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2480>
3. Shabir O. ¿Cuál es Glioblastoma Multiforme? [Internet]. News-Medical.net. 2020 [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/What-is-Glioblastoma-Multiforme-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-is-Glioblastoma-Multiforme-(Spanish).aspx)
4. Astrocitomas - Tumores gliales [Internet]. Neurocirugía Barcelona. [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.neurocirugiabarcelona.com/patologias/tumores-cerebrales/gliales/astrocitomas/>
5. Nimotuzumab | Glioblastoma | España [Internet]. Glioblastoma. 2020 [citado 21 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.glioblastoma.expert/nimotuzumab>
6. ★ Nimotuzumab □ [Internet]. 2020 [citado 21 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-nimotuzumab-l01xc+m1>
7. García de Sola R. Gliomas de alto grado ¿Vale la pena luchar? | Unidad de Neurocirugía RGS [Internet]. 2018 [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://neurorgs.net/docencia/sesiones-residentes/gliomas-de-alto-grado-vale-la-pena-luchar/>
8. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana:

MINSAP; 2019 [citado 21 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>

9. Cáncer de cerebro | MD Anderson Cancer Center Madrid [Internet]. [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://mdanderson.es/elcancer/elcancerdelaaalaz/cancer-de-cerebro>

10. Glioma grado 3 de la OMS [Internet]. Glioblastoma. 2020 [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.glioblastoma.expert/glioma-grado-3>

11. Orphanet: Astrocitoma [Internet]. 2007 [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=94

12. Cañadas Busto D. Glioblastoma [Internet]. Salud Savia. 2019 [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.saludsavia.com/contenidos-salud/articulos-especializados/glioblastoma_1

13. BEJARANO HERRUZO B. Glioblastoma | Síntomas, diagnóstico y tratamiento | CUN [Internet]. 2020 [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/glioblastoma-multiforme>

14. Glioblastoma - Descripción general - Mayo Clinic [Internet]. 2019 [citado 21 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/glioblastoma/cdc-20350148>

15. Olivares ME, Sanz A, Saldaña C, Roa A. Calidad de vida de pacientes con tumores cerebrales: panorama actual. Psicooncología [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 23 de octubre de 2020];3⁽¹⁾:91–105. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/PSIC0606130091A>

16. Pérez Ruiz L, Collazo Herrera MM, Iznaga Escobar N, García Fariñas A, Ulises Garay O. Eficiencia del nimotuzumab en la atención a pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba. PharmacoEconomics Span Res Artic

[Internet]. 1 de agosto de 2018 [citado 21 de octubre de 2020];15⁽¹⁾:13-23.
Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40277-018-0078-5>

17. Ojeda JLD, Tápanes M de la CR, Sánchez LR, Benítez EMS. Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme. Progaleno [Internet]. 7 de julio de 2020 [citado 22 de octubre de 2020];3⁽²⁾:87-102.
Disponible en:
<http://www.revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/article/view/165>

Anexos

ANEXO 1

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Hospital Clínico Quirúrgico “Lucía Iñiguez Landín”

Servicio de Neurocirugía

Holguín, 15 de octubre de 2020.

“Año 62 de la Revolución”



El servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Quirúrgico “Lucía Iñiguez Landín” autoriza a los estudiantes de la carrera de Medicina Juan Pablo Carballido Sánchez y Shirley de las Mercedes Fuentes Salomón a tener acceso a las historias clínicas de los pacientes del servicio y al Registro informatizado de la institución para uso exclusivo con fines investigativos, comprometiéndose a trabajar con un carácter confidencial.

Dr. Freddy Arteaga . Jefe del Servicio de Neurocirugía

Est. Shirley de las Mercedes Fuentes Salomón

Est. Juan Pablo Carballido Sánchez

Anexo 2

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Hospital Clínico Quirúrgico de Holguín.

Octubre de 2020.

Yo, _____ luego de haber conocido la importancia de esta investigación y haber recibido por parte de los autores todos los detalles inherentes a la misma como mayor de edad y en uso de mis plenas facultades físicas y mentales, doy por este medio mi consentimiento para la participación de mi familiar en el presente estudio, cumpliendo cabalmente con las orientaciones que se me han planteado e informado que puedo dar mi negativa a la continuación del estudio en cualquier momento y para que así conste firmo la presente a los ____ días del mes _____ del año _____ .

Firma del Familiar más Cercano.