



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA  
MULTIFORME. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN O PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

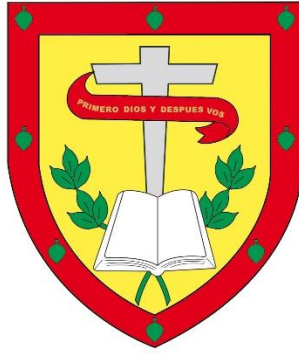
**AUTOR: JOSELYN NATALIA CÁRDENAS ESTRELLA**

**DIRECTOR: MD. ESP. LARRY MIGUEL TORRES CRIOLLO**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA  
MULTIFORME. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: JOSELYN NATALIA CÁRDENAS ESTRELLA**

**DIRECTOR: MD. ESP. LARRY MIGUEL TORRES CRIOLLO**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



### Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

**Joselyn Natalia Cárdenas Estrella** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350105862**. Declaro ser el autor de la obra: **"Diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme. Revisión sistemática"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **31 de octubre de 2023**

F:  .....

**Joselyn Natalia Cárdenas Estrella**

**C.I. 0350105862.**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Dr. Larry Miguel Torres Criollo.  
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA  
De mi consideración.

Certifico que el presente trabajo denominado: "**Diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme. Revisión Sistemática**", realizado por **Joselyn Natalia Cárdenas Estrella** con documento de identidad: **0350105862** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica; por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Azogues, 19 de octubre 2023

Dr. Larry M Torres C.  
Especialista en Neurocirugía  
y Cirugía General  
Reg. Senescyt 1006-2018-2076911

Md. Larry Miguel Torres Criollo, Esp.

CI: 1104163868

DIRECTOR

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)

## **DEDICATORIA**

Dedico este proyecto, en primer lugar, a Dios y a la Virgen, por proporcionarme la sabiduría necesaria para enfrentar los desafíos diarios y tomar decisiones en mi camino. A mi madre, María Estrella, mi fuente inagotable de apoyo, quien siempre compartió su conocimiento para disipar mis dudas durante este proyecto. A mi hermano Andrés, por estar siempre presente en cada paso de mi vida, por el amor que siempre me ha brindado desde pequeños.

A mis abuelos, Carlos y Rosa estas dos personas se llevan todo el crédito por mis éxitos y logros, así como por las veces que he superado mis fracasos. Les dedico cada momento de mi vida, ya que son la razón por la cual sigo adelante día a día. Mi objetivo es darles lo mejor y espero poder retribuir al menos una fracción de la bondad que han mostrado en toda mi vida.

A mi tía Narcisa, a quien considero como una madre, por compartir momentos especiales conmigo y por estar siempre dispuesta a escucharme y ayudarme en cualquier situación. Y a toda mi familia, por el apoyo que me han brindado durante toda esta trayectoria, por apoyarme cuando más los necesitaba y por el amor brindado cada día.

## AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero expresar mi gratitud infinita a Dios por haberme otorgado la fuerza y el coraje necesarios para llegar a la conclusión de esta fase de mi vida.

Agradezco profundamente a mi madre por brindarme todo lo que tenía para ayudarme a salir adelante. Le estoy agradecida por el amor y la libertad que siempre me ofreció, por permitirme ser yo mismo, por sus oraciones para que eligiera el camino correcto y estuviera protegido en todo momento. Le doy las gracias por inculcarme la independencia, por ser un gran ejemplo de superación y enseñarme a ser la mujer que soy ahora, sin tu apoyo nada de esto hubiera sido posible, todo lo que soy es gracias a ti. A mi hermano, por estar siempre conmigo en cada momento dándome ánimos para salir adelante gracias por cuidar de mí.

A mis abuelitos, por su amor incondicional, paciencia y cuidarme estos 23 años, son las personas más importantes en mi vida, gracias por ser mis pilares principales durante este proceso, y ser mi fuerza para cada día despertarme con ganas de seguir luchando por mis sueños, hoy soy su doctorita.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a mi tutor de tesis, el Dr. Larry Torres, por su dedicación, paciencia y confianza. Sin sus orientaciones y correcciones precisas, no habría podido alcanzar este anhelado objetivo. Le agradezco por ser mi guía y llevaré todos sus consejos conmigo en mi trayectoria profesional.

Como no agradecer a mis amigos Dayana, Cristina, Adriana, Emily, Bryan, Jessy quienes hicieron estos 6 años de carrera los mejores, momentos inolvidables de una amistad sincera, gracias por las horas compartidas, los trabajos realizados y todas las historias vividas y las que faltan. A mi equipo perfecto, las que hicieron mi año de internado el mejor y me enseñaron que en tan poco tiempo se puede llegar a encontrar a las mejores personas para formar parte de tu vida Valeria, Evelyn, Vale P, Coral y el nuevo miembro Maty. Así como también, a mi team de la G4 Nicole, Dalila, Pablo y Andrea gracias por los mejores momentos en cada guarida compartida. Y como no mencionar a dos personitas que la vida puso en mi camino convirtiéndolas en mis mejores amigas, Tefa y Azucena gracias por siempre apoyarme y darme ánimos para salir adelante y cuidarme como su hermana.

## **Diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme. Revisión sistemática.**

Joselyn Natalia Cárdenas Estrella, Larry Miguel Torres Criollo.

Universidad Católica de Cuenca, [jncardenase62@est.ucacue.edu.ec](mailto:jncardenase62@est.ucacue.edu.ec)

### **RESUMEN**

**Antecedentes:** El glioblastoma multiforme su incidencia se estima entre 3-4 casos por 100 000 habitantes. Es considerado un tumor agresivo con un mal pronóstico y con una tasa de sobrevida muy baja en relación con otros tipos de cánceres como en astrocitoma y oligoastrocitoma que se presentan en edades tempranas. Por causas poco conocidas, su incidencia parece haber aumentado, sobre todo en la población mayor de 65 años. **Objetivo:** Describir las principales técnicas y alternativas empleadas en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme mediante una revisión sistemática de la literatura científica. **Metodología:** Se realizó una investigación con un enfoque cualitativo, diseño no experimental, descriptiva y analítica de revisión bibliográfica acerca de Diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme. Para la estructura de la investigación se aplicó las declaraciones de PRISMA. Se analizaron artículos científicos publicados desde el 2019 hasta el 2023 en el idioma español e inglés, se buscó en las bases de datos científicas como Web of Science, Scielo, Scopus, Pubmed y Google Académico. **Resultados:** Se seleccionaron 41 artículos, la prueba estándar para el diagnóstico del glioblastoma es la resonancia magnética y la principal opción terapéutica es la resección quirúrgica, seguida de la quimioterapia y radioterapia. **Conclusiones:** El método diagnóstico estándar para el glioblastoma multiforme es la resonancia magnética, así como sus derivados en especial la espectroscopia. El tratamiento está enfocado en la cirugía como la mejor opción, seguida de métodos de ayuda como la radioterapia y quimioterapia en ayuda de fármacos como temozolomida y bevacizumab.

*Palabras clave:* tumores primarios, glioblastoma multiforme, neoplasias, glioma, Difusión de imágenes por resonancia magnética, resección quirúrgica

## *Diagnosis and treatment of glioblastoma multiforme: A systematic review*

### **ABSTRACT**

**Background:** Glioblastoma multiforme has an estimated incidence of 3-4 cases per 100,000 inhabitants. It is considered an aggressive tumor with a poor prognosis and low survival rate compared to other types of cancers, such as astrocytoma and oligoastrocytoma, which occur at younger ages. Due to somewhat unknown causes, its incidence has increased, especially in the population over 65 years old. **Objective:** To describe the leading techniques and alternatives used in the diagnosis and treatment of glioblastoma multiforme through a systematic review of the scientific literature. **Methodology:** Qualitative research with a non-experimental, descriptive, and analytical design was conducted for the literature review on the diagnosis and treatment of glioblastoma multiforme. The PRISMA guidelines were applied to the research structure. Scientific articles published from 2019 to 2023 in Spanish and English were analyzed, and a search was performed on Web of Science, SciELO, Scopus, PubMed, and Google Scholar databases. **Results:** Forty-one articles were selected. The standard test for diagnosing glioblastoma is Magnetic Resonance Imaging (MRI), and the main therapeutic option is surgical resection, followed by chemotherapy and radiotherapy. **Conclusions:** The standard diagnostic method for glioblastoma multiforme is MRI, including its derivatives, especially spectroscopy. Treatment is focused on surgery as the primary option, followed by adjuvant methods, like radiotherapy, and chemotherapy, and administering drugs like temozolomide and bevacizumab.

*Keywords:* primary tumors, glioblastoma multiforme, neoplasms, glioma, magnetic resonance diffusion imaging, surgical resection

## INDICE

### Contenido

1. RESUMEN .....	V
2. INTRODUCCIÓN.....	1
3. DESARROLLO Y METODOLOGÍA .....	5
<b>3.1 DISEÑO .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....</b>	<b>5</b>
<b>3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN .....</b>	<b>6</b>
3.3.1 Criterios de inclusión.....	6
3.3.2 Criterios de exclusión .....	6
<b>3.4 ORGANIZACIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN .....</b>	<b>6</b>
4. RESULTADOS .....	7
5. DISCUSIÓN.....	28
6. CONCLUSIONES.....	48
7. RECOMENDACIONES .....	49
8. CONFLICTO DE INTERESES .....	51
9. BIBLIOGRAFIA .....	52
10. ANEXOS .....	58

## INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) es uno de los tumores cerebrales primarios más frecuente, el mismo que es de carácter maligno. Existen dos características fundamentales que distinguen a los glioblastomas de los otros tipos en base al aspecto histológico, y son la presencia de células muertas de es decir necrosis y un aumento de los vasos sanguíneos que rodean al tumor. Este tipo de tumor al ser de IV grado tienen un alto nivel de malignidad y una progresión de crecimiento mucho más rápida (1).

La base de su diagnóstico, se centra en las manifestaciones clínicas y con ayuda para su confirmación estudios de imagen. La presentación clínica más típica de esta patología es: cefalea, vómitos, náusea, y acompañado también de síntomas neurológicos focales como son: cambios de la personalidad debido a una alteración del estado mental. Todo esto como consecuencia de un aumento de la presión intracraneal (1,2).

Existen ciertos factores predisponentes que ayudan al desarrollo de dichos tumores, como es una relación entre factores genéticos y ambientales. En relación, a los factores genéticos esta la mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa, mientras que los ambientales esta la radiación electromagnética, agentes infecciosos, también factores como el tabaquismo, alcoholismo y condiciones alérgicas (2,3).

Como método de ayuda diagnóstica están los estudios imagenológicos, principalmente la resonancia magnética, la misma que nos permitirá determinar la localización y tamaño del tumor. Además, sirve como herramienta fundamental para conocer el grado de malignidad tumoral, para estimar su expansión y asimismo verificar si el tumor infiltra estructuras cercanas (3).

En base a esto, se plantea un plan terapéutico que se basa en ciertos parámetros principalmente la extirpación de tumor, seguido de radioterapia y quimioterapia como un método complementario. Sin embargo, al ser considerado un tumor de alto grado de malignidad y de mal pronóstico a pesar de las estrategias diagnósticas y terapéuticas el promedio de supervivencia es bajo aproximadamente 18 meses, lo que también significa un deterioro diario de la calidad de vida del paciente (4).

A partir de lo expuesto, el objetivo de esta revisión es describir, las principales técnicas y alternativas empleados en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme, con la finalidad de crear una herramienta de gran importancia, la misma que englobe todo aquello sobre las técnicas diagnósticas y planes terapéuticos más actuales para tratar el glioblastoma multiforme, de manera que el estudio este orientado tanto para la comunidad médica como para aquellas personas que busquen informarse acerca de este tema (4).

En los últimos años, se ha visto un aumento considerable de casos en hombres más que en mujeres, cuyas cifras indican: que existe 5,06 por cada 100000 mujeres; mientras que en hombres hay 7,14 por cada 100000 a nivel mundial. En EE-UU, también existe una cifra considerable sobre la incidencia de los tumores cerebrales primarios se estima 18 por cada 100,000 en una proporción hombre-mujer 6:4, lo que significa que cada año hay 40,000 casos nuevos. Otro dato importante es que en relación a otros países la tasa de mortalidad está directamente relacionado con el tamaño de la población (5).

El GBM, su incidencia se estima entre 3-4 casos por 100 000 habitantes. Es considerado un tumor de carácter agresivo con mal pronóstico y con una tasa de sobrevida muy baja en relación con otros tipos de canceres como astrocitoma (AA) y oligoastrocitoma (OA) que se presentan en edades tempranas y con una tasa de sobrevida de 24 meses, además su índice de recurrencia también es alto. Por causas poco no tan conocida, su incidencia parece haber aumentado, sobre todo en la población mayor de 65 años (4,5).

Por otra parte, en Ecuador, en base a estudios publicados según el registro nacional sobre tumores cerebrales se mostró que existe una prevalencia de 47 por cada 100.00 hombres afectados en comparación con las mujeres, de las cuales se evidencio una taza de 3,7 por 100.000 mujeres estos datos entre el año 2006-2010 (5).

Otro estudio realizado en nuestro país sobre prevalencia de los tumores cerebrales en el Hospital Naval Guayaquil del año 2010 al año 2018, con 103 pacientes que fueron diagnosticados con neoplasia cerebral demostró que, el tumor cerebral con mayor prevalencia fue el astrocitoma de grado II (27,18%), además comprobó también que existe una mayor prevalencia en pacientes en un rango de edad de 39-58 años (42,7%), de igual manera se mostró que hay mayor predominio en el género masculino con 51.45%. Dentro de lo que corresponde con el plan terapéutico y diagnóstico, el método

que más se uso fue la biopsia más resección con un 85,44% y en cuanto al tratamiento coadyuvante con mayor prevalencia fue la quimioterapia con un 23,3% (5,6).

En una investigación actualizada sobre el “estudio de supervivencia de pacientes mestizos ecuatorianos con tumores cerebrales gliales y su correlación con el grado de replicación tumoral medido por el biomarcador Ki67”, aplicado en 146 individuos atendidos en el Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito entre el año 2016-2020 con diagnóstico de tumor glial, se pudo determinar que el tumor con más prevalencia fue el glioblastoma que en comparación con el estudio mencionado anteriormente fue el astrocitoma. Además, señala que el glioblastoma predomino entre las edades de 51 a 60 años y coincidiendo con los otros estudios ya mencionados también recalca mayor incidencia en varones (6).

Así también, nos indica que en aquellos pacientes los cuales presentaban mayor expresión del biomarcador Ki67, es decir mayor proliferación de la lesión tumoral el tratamiento inicial esta la extirpación total del tumor lo cual corresponde a un 65%, y como segunda opción esta la biopsia, y en estos casos como tratamiento complementario fue el uso de la Temozolamida más la radioterapia con un 84%. Se menciona que, al existir mayor expresión del biomarcador Ki67 superior al 20%, la probabilidad de sobrevivida de los pacientes es potencialmente menor (7).

Según las guías de la Sociedad Europea de Neuro-oncología (EANO) y de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) de los Estados Unidos el tratamiento de elección para esta enfermedad se base en un tratamiento multimodal comprendido por cirugía con extirpación total, quimioterapia y radioterapia. Algunos, autores han descrito un pequeño porcentaje (2% de casos) en los que los pacientes con este diagnóstico sobreviven más de 36 meses a quienes se llama larga supervivencia (6,7).

El GBM, constituye un importante problema de salud debido a su alta tasa de morbimortalidad. Tal como sucede con otros tumores, el paradigma actual que abre un camino de esperanzas es el de encontrar líneas diagnósticas y terapéuticas que ataquen receptores específicos en el GBM.

Con el paso de los años, diversas técnicas diagnósticas se han venido actualizando como es la RM, la cual abarca técnicas como difusión, perfusión y espectroscopia por RM, las cuales nos permiten evaluar distintas características fisiopatológicas de los gliomas

cerebrales. Una RM convencional nos brinda una buena aproximación diagnóstica, pero a veces esta técnica no es suficiente para determinar tumores más complejos como es el caso de los gliomas.

La base del tratamiento está orientado a la resección total del tumor, pese a las dificultades que se presenten durante el procedimiento. Pues en sí, este método quirúrgico busca reducir el déficit neurológico e intentar prologar el tiempo de vida del paciente y su calidad de vida. Posterior a la cirugía se continúa con radioterapia y quimioterapia adyuvante. A parte de estos planes terapéuticos, existen otros tratamientos como los inhibidores del angiogénesis mostrando un beneficio en aquellos pacientes que fueron intervenidos previamente.

Hoy en día, con el avance de la tecnología se ha venido mejorando métodos tanto diagnósticos para detectar de una manera precoz la presencia de dicho tumor y poder con ello alcanzar un tratamiento oportuno, con el fin de aumentar el periodo de supervivencia del paciente. Se espera que los resultados de la investigación contribuyan con el colectivo investigativo y sean un incentivo para que en un futuro se realicen estudios de intervención acerca de este tema.

Para lo antes expuesto el objetivo general fue determinar las principales técnicas y, alternativas empleadas en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme, mediante una revisión sistemática de la literatura científica publicada en el periodo 2019-2023. Los objetivos específicos fueron: 1) Revisar los aspectos generales con relación al glioblastoma multiforme en adultos; 2) Caracterizar los métodos diagnósticos actuales utilizados para este tipo de tumores; 3) Analizar las principales alternativas de tratamiento del glioblastoma multiforme a través de la Medicina Basada en la Evidencia y 4) Crear un algoritmo terapéutico acerca del glioblastoma multiforme.

## DESARROLLO Y METODOLOGÍA

### 1.1 DISEÑO

Se realizó una investigación un enfoque cualitativo, diseño no experimental, de tipo descriptivo y analítico de revisión bibliográfica acerca de Diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme, se usará bibliografía actualizada que se encuentren entre los cuartiles Q1-Q4. Para la estructura de la investigación se utilizará la Guía Prisma 2020.

### 1.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se empezó con la búsqueda en la plataforma de la biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca en donde se utilizaron artículos publicados los últimos 5 años, es decir, desde el 2019, los mismos estaban en idiomas como el español, francés, portugués e inglés, además las bases de datos más usadas fueron: *Web of Science*, *Scielo*, *Scopus*, *Pubmed* y *Google Académico*. Para limitar la búsqueda se utilizaron ciertos términos clave como: glioblastoma, tumor cerebral, multiforme, GBM, astrocitoma. Además, se utilizó conectores booleanos como *AND*, *OR* y *NOT* para simplificar la búsqueda de información.

*Tabla 1. Estrategia de búsqueda detallada*

Base de datos	Estrategia de búsqueda general	Primera búsqueda	límite temporal (2019- actualidad)	Tipos de documentos:	Lenguaje: inglés/español
<i>Google académico</i>	(Diagnóstico AND Tratamiento AND glioblastoma multiforme) OR (Diagnosis AND Treatment AND glioblastoma multiforme)	2500	851	456	50
<i>Scielo</i>		1025	647	365	35
<i>Scopus</i>	(Glioblastoma OR "glioblastoma multiforme") AND Diagnosis (Glioblastoma [Ti] OR "glioblastoma multiforme" [Ti]) AND Diagnosis [Abs] AND Treatment [Abs]	5721	25029	1399	203
<i>Web of Science</i>		68954	126	126	74
<i>PubMed</i>		8070	2810	147	147
<i>Total</i>		86,270	31,556	2,491	509

*Elaborado por la autora*

## 1.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 3.3.1 Criterios de inclusión

Se buscará artículos de los últimos cinco años, que se encuentren en el idioma de inglés, español, francés o portugués, que dispongan de información actual sobre glioblastoma multiforme diagnóstico y tratamiento. Los artículos contarán con introducción, métodos, resultados y discusión. Los artículos deberán poseer un nivel de evidencia 1a, 1b, 1c o 2a de acuerdo a escala propuesta por “Centre for Evidence Base Medicine, Oxford”. Se incluirán estudios que se encuentre entre el cuartil Q1 - Q4, consensos médicos y artículos de casos clínicos.

### 3.3.2 Criterios de exclusión

Los artículos excluidos serán aquellos que se publicarán antes del año establecido, artículos que no cumplan con la estructura necesaria, artículos sin validez científica que se encuentren fuera del rango de nivel de evidencia establecida previamente (Nivel de evidencia “Centre for Evidence Base Medicine, Oxford”), estudios tipo tesis como licenciaturas, simposios, ensayos argumentativos.

## 1.4 ORGANIZACIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

La información será organizada a través de una matriz, que incluirá número de artículo, autores, título, revista en donde se ha publicado, año de publicación, donde se encuentra el artículo, resumen del artículo, palabras claves, base de datos, temáticas abordadas, idea central y URL-enlace donde se pueda encontrar el artículo. Además, se utilizará el gestor bibliográfico Zotero. El proceso de cribado constará de dos etapas:

1. Luego de haber buscado los artículos en las diferentes bases de datos mediante la estrategia de búsqueda antes mencionada, se procedió en primer lugar a realizar un cribado mediante la filtración de ciertos artículos en base al idioma y lectura de los títulos, de las diferentes bases de datos científicas que cumplen con los criterios de inclusión y objetivos propuestos en el trabajo de investigación.

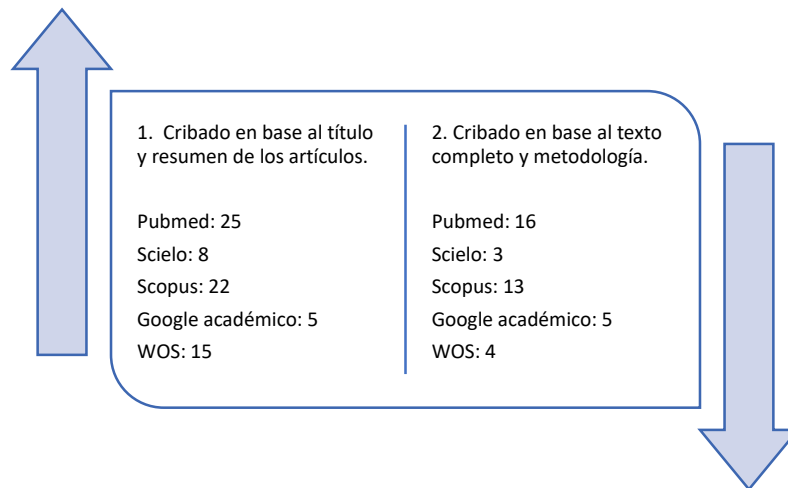
*Tabla 2. Resultados del primer cribado*

#	Base de datos	Idiomas	Total de artículos
1	Scopus	Inglés: 203	203
2	Web of science WOS	Inglés: 74	74

3	PubMed	Inglés: 147	147
4	Scielo	Español: 8	8
5	Google académico	Español: 10	10
TOTAL			442

*Fuente: Elaborado por la autora*

2. Como segundo paso de la elaboración del cribado, se realizó un análisis más exhaustivo en relación a la lectura del título y resúmenes, así como también en base a la lectura de los artículos completos.



*Ilustración 1 Diagrama De Flujo – Elección de revistas*

*Realizado por la autora*

## **RESULTADOS**

Los resultados, se realizarán de acuerdo a los objetivos planteados y serán presentados en matrices que presentarán autor, revista, años, título, objetivos y resultados. Las matrices cuantitativas incluirán ítems donde se pueda colocar los resultados estadísticos de los artículos, los resultados incluirán medidas como odds ratio, intervalo de confianza, probabilidad ( $p < 0,05$ ), sensibilidad y especificidad.

Luego de una búsqueda exhaustiva mediante la estrategia de búsqueda y en base a los cribados realizados se incluyó 41 artículos originales, los cual se resume a continuación:

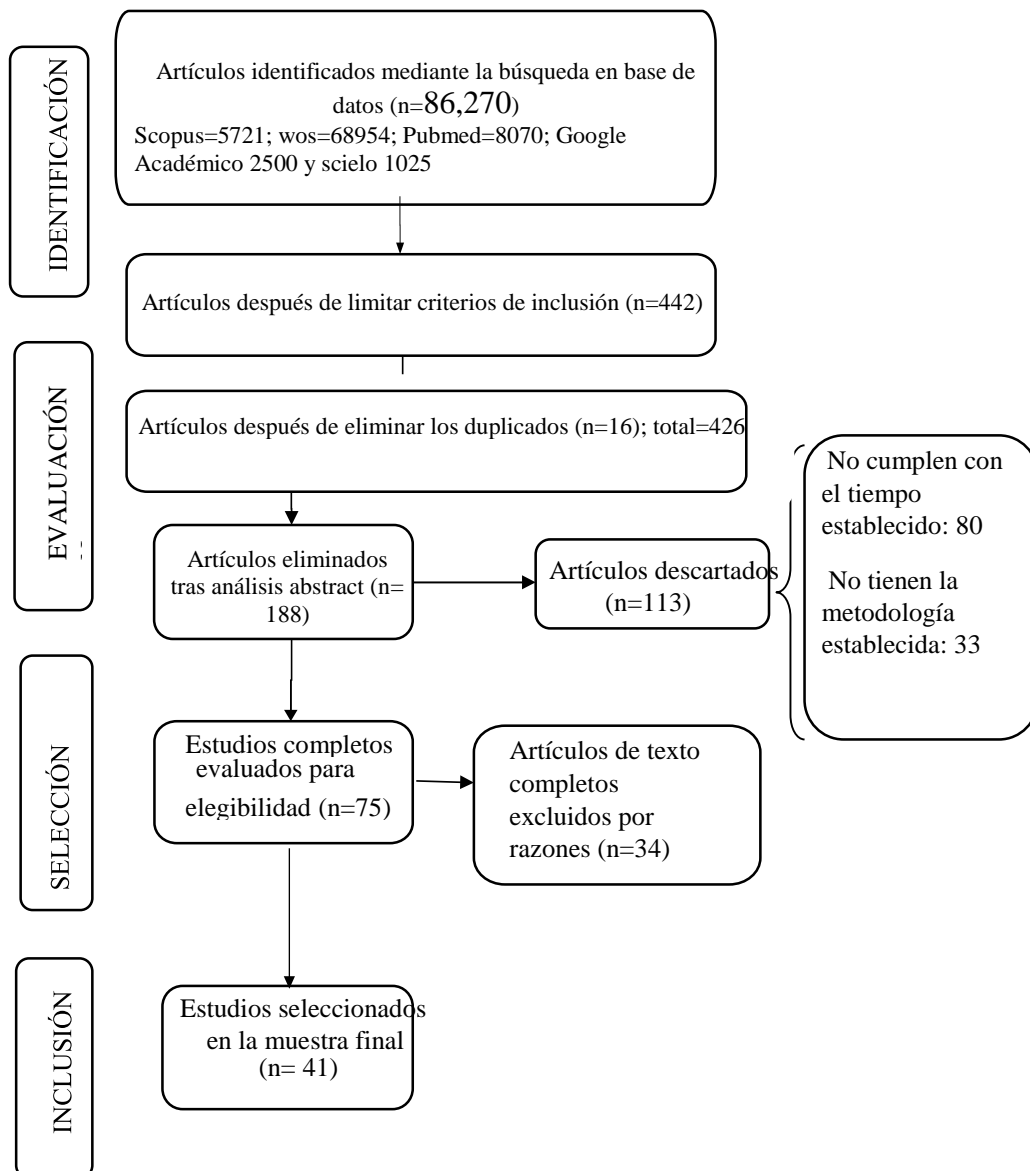
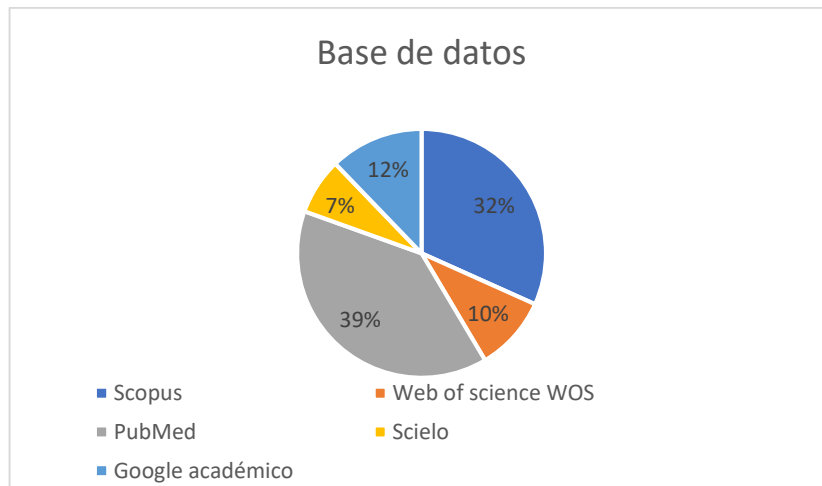


Grafico 2. Flujograma Prisma, para la búsqueda y exclusión de los artículos. **Fue** extraído de “Guía Prisma 2020” y elaborado por el Autor

## CASIFICACIÓN SEGÚN LA BASE DE DATOS

Para la presente revisión sistemática, la información obtenida fue a través del aporte de diferentes bases de datos, las mismas que cuentan con un alto valor científico, las mismas que corresponden a PubMed, Scopus, Google Académico, Scielo, Web of Science (WOS).



**GRÁFICO 3. Clasificación de artículos según la base de datos**

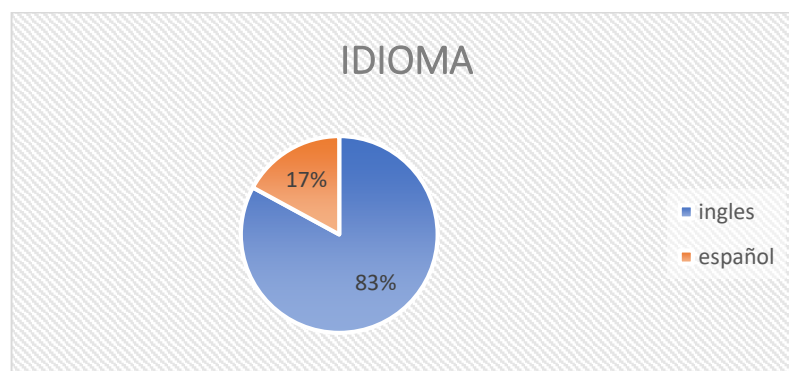
*Realizado por la autora*

### **Interpretación:**

Para la investigación, se aplicaron en total 41 artículos de las distintas bases de datos científicas, de las cuales la base que brindó más información fue PubMed con un número de 16 artículos correspondiente al 39%, seguida de Scopus con 13 artículos representando el 32%; siendo así las bases científicas con mayor impacto para el procesamiento de la información, en tanto que la de menor impacto y menos utilizada fue Scielo con 3 artículos representando el 7%.

### **CLASIFICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS SEGÚN EL IDIOMA**

Entre los 34 artículos que fueron seleccionados para esta revisión, se encuentran en inglés y español y sus resultados se reflejan en la siguiente gráfica:



**Gráfico 4: Clasificación de artículos según el idioma**

*Realizado por la autora*

### **Interpretación:**

Del total de 41 artículos usado, 34 fueron en el idioma inglés representando el 83%, mientras que únicamente 7 artículos se encontraron en idioma español correspondiente al 17%. Recalcando que no hubo problema con la traducción de dichos artículos

### **CLASIFICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS SEGÚN EL AÑO**

Uno de los puntos dentro de los criterios de inclusión, fue que los artículos seleccionados estén dentro del rango de los últimos 5 años, los resultados se evidencian en la siguiente gráfica:



*Gráfico 5: Clasificación de artículos según el año de publicación.*

*Realizado por la autora*

### **Interpretación:**

En este gráfico se evidencia los resultados de los artículos publicados dentro de los últimos 5 años y se muestra que el mayor número de artículos que fueron elegidos se publicaron en el año 2019 con un total de 12 artículos representando el 29%, seguido del año 2022 con un total de 10 artículos usados correspondiente al 24%, en tanto que, en los años 2020 y 2023 se obtuvieron total de 9 y 6 artículos representando el 22 y 15% y finalmente, se obtuvo 4 artículos publicados en el 2021 con un 10%.

### **Clasificación de los artículos según el cuartil de la revista a la que pertenece**

Los artículos presentes en esta investigación se encuentran publicados en revistas Q1, Q2, Q3 y Q4.

CUARTILES	<i>n</i>	%
Q1	30	73,2%
Q2	7	17,1%
Q3	1	2,4%
Q4	3	7,3%
TOTAL	41	100%

**Tabla 3:** Clasificación de los artículos según el cuartil de la revista.

*Realizado por la autora*

### **Interpretación**

En base a las políticas de selección, se eligió artículos que están dentro de revistas con cuartiles Q1-Q4, ya que es importante determinar el impacto que cada revista representa dando así mayor validez científica, teniendo en cuenta que cada cuartil representa de 25% al 100% se muestra que, de los 41 artículos en total, 30 corresponden a Q1 con un 73% siendo revistas con un impacto medio que representa el 25%, luego tenemos 7 artículos que corresponden al Q2 con un 17%, representando artículos de revistas con mayor grado de impacto (50%). Se encontró 1 artículo con Q3 correspondiente al 2% y se obtuvo 3 artículos de revista con Q4 representando el 7% y siendo una revista de mayor impacto (100%).

**Tabla 4.** Banco de artículos clasificados según: la base de datos, autores, año de publicación, temática.

Base de datos/ revista	Autores	Año	Tipo de estudio	Niveles de evidencia	Cuartiles	Título
Scopus/ Frontiers in Oncology	Long et al.	2023	Ensayo clínico	1b	Q2	Las características radiómicas de RM del edema peritumoral pueden predecir los sitios de recurrencia del glioblastoma multiforme.
Scopus/ Neuro-oncology advances	Han et al.	2022	Revisión sistemática	1b	Q1	Las imágenes de espectro basadas en la difusión como complemento de la RMN convencional conducen a un diagnóstico más temprano de la progresión tumoral del glioma de alto grado frente al efecto del tratamiento
Scopus/Neuro-oncology	Jonh et al.	2019	Ensayo clínico	1b	Q1	Subregiones definidas por imágenes multimodales en el glioblastoma recién diagnosticado: impacto en la supervivencia general
Scopus/ Neuro-oncology advances	Blobner et al.	2023	Estudio retrospectivo.	1b	Q1	Importancia del diagnóstico molecular para la toma de decisiones terapéuticas en el glioma recurrente
Scopus/ Journal Neuro-oncology	Gatson et al	2020	Revisión retrospectiva	1b	Q1	Marcador de imagen temprana del glioblastoma progresivo: una ventana de oportunidad
Scielo/ Revista Médica Clínica de Los Condes	Okuma et al.	2019	Revisión sistemática	1b	Q1	Evaluación de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética
Scopus/ Neuro-oncology advances	Ballesteros et al.	2019	Artículo de revisión	2a	Q1	Valoración mediante resonancia magnética del Glioblastoma
Google académico/ Revista Cubana de Investigaciones biomédicas	Torres et al.	2022	Revisión bibliográfica	3b	Q4	Inmunopatología del Glioblastoma Multiforme y su importancia en el ámbito clínico
Google académico/ Progaleno-revista científico estudiantil	Díaz et al.	2020	Revisión sistemática	1b	Q1	Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme
PubMed/ Jorunal of Neurology	Kanderi et al.	2022	Revisión sistemática	1b	Q1	Glioblastoma Multiforme.
Scopus/ Neuro-oncology practice	Noch et al.	2021	Revisión sistemática	1a	Q2	A case series of extraneural metastatic glioblastoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center
PubMed/ Journal of oncology	Sierra et al.	2019	Revisión bibliográfica	3a	Q1	Comportamiento de los gliomas de alto grado en el servicio Neurocirugía de Matanzas. 2017-2019

PubMed/ Frontiers in Oncology	Contreras et al.	2019	Revisión bibliográfica	3a	Q2	Epidemiología de los Tumores Cerebrales
Scopus/ Journal of Neuro-Oncology	Matsui et al.	2023	Revisión bibliográfica	3a	Q1	Factores pronósticos para pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con gliomas de grado 4 sin DIPG: una experiencia institucional combinada contemporánea.
Scopus/Frontiers in Oncology	Liu et al.	2022	Ensayo clínico	1b	Q2	GNG12 como nuevo marcador molecular para el diagnóstico y tratamiento del glioma.
Web of science/Celda	Neftel et al.	2019	Revisión sistemática.	1b	Q1	Un modelo integrador de estados celulares, plasticidad y genética para Glioblastoma
PubMed/Jama Oncology	Reardon et al.	2020	Ensayo clínico, aleatorizado.	1a	Q1	Efecto de nivolumab frente a bevacizumab en pacientes con glioblastoma recurrente.
Google Académico/Acta médica.	Pérez et al.	2022	Revisión bibliográfica	3b	Q1	Caracterización de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme
Scielo/ Neurociencias Journal	Grochans et al.	2022	Revisión bibliográfica	3b	Q1	Epidemiología del glioblastoma multiforme–Revisión de la literatura
PubMed/ lancet Oncology	Herrlinger et al.	2019	Ensayo clínico, aleatorizado.	1a	Q1	Tratamiento combinado con lomustina-temozolomida versus tratamiento estándar con temozolomida en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado con promotor de MGMT metilado (CeTeG/NOA-09): un ensayo aleatorizado, abierto, de fase 3.
PubMed/ Clinical Cáncer Research	Nayak et al.	2021	Ensayo clínico	1b	Q1	Estudio aleatorizado de fase II y biomarcadores de pembrolizumab más bevacizumab versus pembrolizumab solo para pacientes con glioblastoma recurrente
PubMed/Lancet Oncology	Lombardi et al.	2019	Ensayo clínico, aleatorizado multicéntrico.	1a	Q1	Regorafenib comparado con lomustina en pacientes con glioblastoma recidivante (REGOMA): un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, de fase 2
PubMed/Clin Cáncer Re.	Lassman et al.	2022	Ensayo clínico	1b	Q1	Estudio de fase II de la eficacia y seguridad del selinexor oral en el glioblastoma recurrente
PubMed/Journal of experimental clinical cancer research.	Bota et al.	2022	Ensayo clínico, milimétrico	1a	Q1	Estudio de fase 2 de AV-GBM-1 (una vacuna de células dendríticas dirigidas a células iniciadoras de tumores) en pacientes con glioblastoma recién diagnosticados: evaluación de seguridad y eficacia
PubMed/Journal Neuro-oncology	Fariña et al.	2020	Estudio observacional retrospectivo	1b	Q1	Resección del glioblastoma multiforme recurrente en pacientes de edad avanzada: un análisis pseudoaleatorio reveló un beneficio clínico
PubMed/ Journal Neuro-oncology	Sharma et al.	2019	Ensayo clínico	1b	Q1	Estudio de fase II de dovitinib en glioblastoma recidivante

Scopus/ Journal of Neuro-Oncology	Quach et al.	2023	Ensayo clínico-retrospectivo.	1b	Q1	Tratamiento fotodinámico intersticial para el glioblastoma recién diagnosticado
Scopus/ Journal of Neuro-Oncology	Giussani et al.	2023	Descriptivo	2b	Q2	Perilesional resection technique of glioblastoma: intraoperative ultrasound and histological findings of the resection borders in a single center experience
Scopus/ Neuro-Oncology Advances	Gallia et al.	2021	Ensayo clínico.	1b	Q1	Mebendazol y temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado recién diagnosticados: resultados de un ensayo clínico de fase 1.
Scopus/ Neuro-Oncology Advances	Müller et al.	2021	Estudio de cohorte multicéntrico.	1a	Q1	Momento de la cirugía de glioblastoma y resultados del paciente: un estudio de cohorte multicéntrico.
Web of science/Elsevier	Tulika et al.	2023	Ensayo clínico aleatorizado	1b	Q2	La quimioterapia guiada por ensayo con células madre del cáncer mejora la supervivencia de los pacientes con glioblastoma recidivante en un ensayo aleatorizado.
Web of Science/ New England Journal of Medicine	Stupp et al.	2019	Ensayo clínico	1b	Q1	Radioterapia más temozolomida concomitante y adyuvante para el glioblastoma
Scielo/ Neuro-oncology	Sierra et al.	2019	Revisión sistemática	1c	Q1	Avances neuroquirúrgicos y biología molecular en el tratamiento del glioblastoma multiforme
Web of science/ Neuro-oncology	Lim et al.	2022	Ensayo clínico	1a	Q1	Ensayo de fase III de quimiorradioterapia con temozolomida más nivolumab o placebo para recién diagnosticados glioblastoma con promotor MGMT metilado.
PubMed/Neurología Argentina	Ugarte et al.	2020	Estudio descriptivo	2b	Q4	Espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con tumores gliales cerebrales
Scielo/ Revista Argentina de Radiología	Surur et al.	2020	Estudio prospectivo	1c	Q4	Aportes de la espectroscopía por resonancia magnética en las lesiones cerebrales
PubMed/ British journal of radiology	Laino et al.	2020	Ensayo clínico	1b	Q2	Imagen espectroscópica por resonancia magnética en gliomas: diagnóstico clínico y planificación de radioterapia
Google Académico/ Lancet Oncology	Sgarbi et al.	2019	Revisión sistemática	1b	Q1	Aportes de la espectroscopia por resonancia magnética en la diferenciación entre metástasis encefálica única y glioma de alto grado
PubMed/Neurosurgical review	Acerbi et al.	2021	Revisión bibliográfica	3b	Q1	Cirugía guiada por fluoresceína para los gliomas malignos: una revisión
PubMed/ Neurosurgical review	Hohne et al.	2019	Estudio prospectivo	1c	Q1	Fluoresceína sódica en el tratamiento quirúrgico del glioblastoma multiforme recidivante
PubMed/British journal of neurosurgery	Koc et al.	2022	Estudio prospectivo	1c	Q3	Cirugía guiada por fluoresceína sódica en el glioblastoma multiforme: una evaluación prospectiva

*Realizado por la autora*

Tabla 5. Aspectos generales con relación al glioblastoma multiforme en adultos.

Autores	Titulo	Resultados
Torres et al.	Inmunopatología del Glioblastoma Multiforme y su importancia en el ámbito clínico	La base de datos otorgó información actual sobre la Inmunopatología del glioblastoma multiforme, su importancia en el ámbito clínico y sobre cómo herramientas como el inmunoscore pueden impulsar el uso de tratamientos personalizados que mejoren el pronóstico en el paciente con dicha enfermedad. Se evidenció que existen pocos grupos trabajando en esta área.
Kanderi et al.	Glioblastoma Multiforme.	El glioblastoma multiforme es un cáncer cerebral primario agresivo y más común. Se desarrolla a partir de un tipo de célula cerebral llamada célula glial. A medida que el tumor crece, causa presión sobre las células cerebrales circundantes, lo que resulta en síntomas como dolor de cabeza, convulsiones, problemas de memoria, cambios de personalidad, visión, dificultad para el lenguaje, debilidad y parálisis. Algunos de los síntomas pueden imitar un derrame cerebral. Se desconoce qué causa el GBM. Los estudios informaron que los antecedentes de radioterapia en los primeros años de vida podrían aumentar el riesgo de contraerla.
Noch et al.	A case series of extraneural metastatic glioblastoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center	La edad del paciente en el momento del diagnóstico varió de 14 a 73 años, con 7 hombres y 3 mujeres en este grupo. El sitio más común de metástasis extraneurales fue el hueso, con otros sitios que son ganglios linfáticos, duramadre, hígado, pulmón y tejidos blandos. El análisis genómico de tumores primarios y sitios metastásicos reveló mutaciones compartidas y privadas con preponderancia de alteraciones genéticas supresoras de tumores, lo que ilustra la evolución clonal en metástasis extraneurales.
Sierra et al.	Comportamiento de los gliomas de alto grado en el servicio Neurocirugía de Matanzas. 2017-2019	La edad media de las lesiones fue de 52 años, la cefalea fue el síntoma predominante, con el 72,2 %. La sintomatología se presentó con una evolución de menos de un mes.  En el 62 % predominaron los gliomas frontales y la variedad histológica glioblastoma multiforme. La excéresis subtotal se aplicó en la mayor cantidad de cirugías, la calidad de vida al egreso fue superior que al ingreso.
Contreras et al.	Epidemiología de los Tumores Cerebrales	La incidencia total de tumores cerebrales primarios corresponde a 21.42 por 100000 habitantes. La mayor parte de los tumores son benignos (66%) con predominio en mujeres 64%, malignos (44%) de los cuales un 55% es diagnosticado en hombres.  Los tumores cerebrales malignos más frecuentes son el glioblastoma (3.2 por 100000 hab.)
Matsui et al.	Factores pronósticos para pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con gliomas de grado 4 sin DIPG: una	97 pacientes cumplieron con los criterios con una mediana de edad de 23,9 años en el momento del diagnóstico. 77 pacientes tenían $\geq 15$ años (79%) y 20 pacientes tenían $< 15$ años (21%). La mayoría tenía glioblastoma comprobado por biopsia (91 %); el resto tenía glioma difuso de línea media alterado por H3 K27M (DMG; 9%). La mediana de SSP y SG fueron de 20,9 meses y 79,4 meses, respectivamente.

	experiencia institucional combinada contemporánea	La edad $\geq 15$ años se asoció con una mejor SG $p = 0,014$ ; mientras que el sexo femenino $p = 0,03$ y la histología DMG $p = 0,029$ se asociaron con una peor SG.
Liu et al.	GNG12 como nuevo marcador molecular para el diagnóstico y tratamiento del glioma.	GNG12 se sobreexpresó en pacientes con glioma y el nivel de expresión de GNG12 se correlacionó estrechamente con las características clínicas, incluida la edad y el tipo histológico, etc. Los análisis univariados y multivariados mostraron que GNG12 representa un factor de riesgo para la aparición de gliomas.  En este estudio, identificamos GNG12 como un nuevo oncogén elevado en gliomas, GNG12 se puede utilizar como un nuevo biomarcador para el diagnóstico precoz de gliomas humanos
Neftel et al.	Un modelo integrador de estados celulares, plasticidad y genética para Glioblastoma	Sé utilizo un enfoque integrador que abarca la secuenciación de ARN unicelular de 28 tumores, análisis genético y de expresión a granel de 401 especímenes del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), enfoques funcionales y rastreo de linaje unicelular para derivar un modelo unificado de estados celulares y diversidad genética en glioblastoma.  Encontramos que las células malignas en el glioblastoma existen en cuatro estados celulares principales que recapitulan distintos tipos de células neuronales, están influenciadas por el microambiente tumoral y exhiben plasticidad.
Peréz et al.	Caracterización de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme.	Predominaron los pacientes masculinos entre 50 y 59 años. El síndrome deficitario motor fue el más frecuente con el 32,4 % de la muestra. La supervivencia media fue de 9,14 meses.
Grochans et al.	Epidemiología del glioblastoma multiforme–Revisión de la literatura	Los datos indican que GBM es el tumor cerebral primario de mayor grado y es significativamente más común en los hombres. El riesgo de ser diagnosticado con glioma aumenta con la edad, y la mediana de supervivencia sigue siendo baja, a pesar de los avances médicos. Además, es difícil determinar claramente cómo el GBM está influenciado por los estimulantes, ciertos medicamentos (por ejemplo, AINE), el uso del teléfono celular y la exposición a metales pesados.

Elaborado por la autora

**Interpretación:** En el contexto global del glioblastoma, se reconoce como un tumor cerebral primario extremadamente agresivo y el más común entre los tumores cerebrales, originado a partir de células gliales. Estudios recientes indican una incidencia de 3,2 casos por cada 100,000 personas en todo el mundo, y esta tasa está directamente relacionada con el tamaño de la población. Por lo general, se presenta en personas de edades

comprendidas entre los 14 y los 73 años, con una incidencia más alta en individuos mayores de 65 años. Además, se observa una prevalencia significativamente mayor en hombres que en mujeres, aunque las causas subyacentes y los factores de predisposición aún no se comprenden completamente, aunque se presume que pueden involucrar tanto factores genéticos como ambientales. En cuanto a los aspectos genéticos y moleculares del glioblastoma, un estudio específico identificó el gen GNG12 como un factor relevante, relacionándolo con las características clínicas, la edad y el grado histológico del tumor. Este gen se ha establecido como un posible factor de riesgo para el desarrollo del glioblastoma. En términos de síntomas, se observa que a medida que el tumor crece, aumenta la presión sobre las estructuras cerebrales, lo que se traduce en síntomas como cefaleas, convulsiones, deterioro cognitivo, problemas visuales, dificultades en el habla e incluso parálisis.

Tabla 6. Métodos diagnósticos actuales más utilizados para este tipo de tumores.

Autores	Título	Resultados												
Long et al.	Las características radiómicas de RM del edema peritumoral pueden predecir los sitios de recurrencia del glioblastoma multiforme.	Los resultados indicaron que existe heterogeneidad en el edema peritumoral, lo que indica que las características radiómicas del edema peritumoral a partir de imágenes de RM de rutina se pueden utilizar para predecir los sitios de recurrencia del GBM. Los hallazgos pueden guiar aún más la estrategia de tratamiento quirúrgico para el GBM.												
Han et al.	Las imágenes de espectro basadas en la difusión como complemento de la RMN convencional conducen a un diagnóstico más temprano de la progresión tumoral del glioma de alto grado frente al efecto del tratamiento	Se inscribieron doce pacientes con glioma de alto grado HGG entre agosto de 2019 y febrero de 2020, y finalmente se analizaron 9 (5 de progresión, 4 de efecto del tratamiento). Dentro de las regiones nuevas o que mejoran el contraste en aumento, la fracción obstaculizada por imágenes de espectro de base de difusión DBSI fue significativamente mayor en el grupo de efecto del tratamiento en comparación con el grupo de progresión (P = 0,004). En comparación con la RM convencional seriada sola, la inclusión de DBSI habría llevado a un diagnóstico más temprano de progresión o efecto del tratamiento en 6 (66,7%) pacientes con una mediana de 7,7 (rango intercuartil = 0-20,1) semanas.												
Jonh et al.	Subregiones definidas por imágenes multimodales en el glioblastoma recién diagnosticado: impacto en la supervivencia general.	<table border="1" data-bbox="1014 627 1955 1010"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1014 627 1955 683">Se analizaron un total de 115 subregiones definidas por Resonancia magnética y tomografía con emisión de positrones MRI/PET.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 683 1462 738">La mayoría de los tumores mostraron no solo una captación alta de AMT.</td> <td data-bbox="1473 683 1955 738">Relación T/N &gt; 1.65 N = 27</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 738 1462 770">También una subregión de baja captación.</td> <td data-bbox="1473 738 1955 770">N=21</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 770 1462 850">La alta captación de alfa- [11 C]-metil-L-triptófano (AMT), también fue común.</td> <td data-bbox="1473 770 1955 850">N= 25</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 850 1462 906">Se asoció con un coeficiente de difusión aparente ADC bajo.</td> <td data-bbox="1473 850 1955 906">r = <math>\hat{a}</math> 0.40, P = 0.05</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 906 1462 1010">La mayor captación de AMT en las subregiones tumorales que mejoran el contraste fue fuertemente pronóstico para la supervivencia general</td> <td data-bbox="1473 906 1955 1010">Cociente de riesgos instantáneos: 7,83 IC= 95%: 1,98-31,02 P = 0,003.</td> </tr> </table>	Se analizaron un total de 115 subregiones definidas por Resonancia magnética y tomografía con emisión de positrones MRI/PET.		La mayoría de los tumores mostraron no solo una captación alta de AMT.	Relación T/N > 1.65 N = 27	También una subregión de baja captación.	N=21	La alta captación de alfa- [11 C]-metil-L-triptófano (AMT), también fue común.	N= 25	Se asoció con un coeficiente de difusión aparente ADC bajo.	r = $\hat{a}$ 0.40, P = 0.05	La mayor captación de AMT en las subregiones tumorales que mejoran el contraste fue fuertemente pronóstico para la supervivencia general	Cociente de riesgos instantáneos: 7,83 IC= 95%: 1,98-31,02 P = 0,003.
Se analizaron un total de 115 subregiones definidas por Resonancia magnética y tomografía con emisión de positrones MRI/PET.														
La mayoría de los tumores mostraron no solo una captación alta de AMT.	Relación T/N > 1.65 N = 27													
También una subregión de baja captación.	N=21													
La alta captación de alfa- [11 C]-metil-L-triptófano (AMT), también fue común.	N= 25													
Se asoció con un coeficiente de difusión aparente ADC bajo.	r = $\hat{a}$ 0.40, P = 0.05													
La mayor captación de AMT en las subregiones tumorales que mejoran el contraste fue fuertemente pronóstico para la supervivencia general	Cociente de riesgos instantáneos: 7,83 IC= 95%: 1,98-31,02 P = 0,003.													
Blobner et al.	Importancia del diagnóstico molecular para la toma de decisiones terapéuticas en el glioma recurrente	<p data-bbox="1014 1034 2166 1106">Participantes= 73 La mediana del tiempo de respuesta entre el inicio del perfil molecular y la discusión del caso de MTB fue de <math>48 \pm 75</math> días (rango: 32-536 días).</p> <table border="1" data-bbox="1014 1137 1854 1281"> <tr> <td data-bbox="1014 1137 1227 1249">Mutaciones en 50 pacientes con glioma recurrente</td> <td data-bbox="1238 1137 1429 1249">Mutación IDH1</td> <td data-bbox="1440 1137 1641 1249">amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico</td> <td data-bbox="1653 1137 1854 1249">La mutación NF1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1249 1227 1281">68.5%</td> <td data-bbox="1238 1249 1429 1281">27/73; 37%</td> <td data-bbox="1440 1249 1641 1281">19/73; 26%</td> <td data-bbox="1653 1249 1854 1281">8/73; 11%</td> </tr> </table>	Mutaciones en 50 pacientes con glioma recurrente	Mutación IDH1	amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico	La mutación NF1	68.5%	27/73; 37%	19/73; 26%	8/73; 11%				
Mutaciones en 50 pacientes con glioma recurrente	Mutación IDH1	amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico	La mutación NF1											
68.5%	27/73; 37%	19/73; 26%	8/73; 11%											
Gatson et al	Marcador de imagen temprana del glioblastoma progresivo: una ventana de oportunidad	Se analizaron RM cerebrales secuenciales para el desarrollo de la intensidad de la señal (SI), T2 FLAIR dentro de la cavidad de resección (RC) en comparación con los ventrículos (V) para la normalización cuantitativa entre												

		<p>imágenes.75% de los pacientes desarrollaron SI en promedio 3.4 meses antes de la progresión evaluada por RANO con una sensibilidad del 84%.</p> <p>La positividad al IS presagió un deterioro neurológico y resultados significativamente peores para la SLP (mediana, 10 vs. 15 meses) y la SG (mediana, 20 vs. 29 meses) en comparación con la IS negativo.</p>
Díaz et al.	Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme	Como técnicas diagnósticas fueron consideradas la angiografía cerebral, la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética y sus derivadas. La mayoría de las fuentes consultadas coincidieron en que el tratamiento del glioblastoma multiforme debe incluir procedimientos quirúrgicos, radio y quimioterapéuticos eminentemente paliativos para prolongar la vida del paciente, donde la cirugía en todas sus variantes es el eslabón fundamental.
Ballesteros et al.	Valoración mediante resonancia magnética del Glioblastoma.	La imagenología por resonancia magnética se ha convertido en una herramienta esencial para la adquisición de imágenes en tiempo real del cerebro y por lo tanto para la valoración y la estadificación de los tumores cerebrales. La evaluación no invasiva, basada en imágenes por resonancia magnética, de la malignidad del tumor y el estado molecular ofrece la oportunidad de poder predecir el pronóstico y seleccionar pacientes que puedan ser candidatos para terapias individualizadas dirigidas, lo que proporciona herramientas más sensibles para el seguimiento del cáncer.
Okuma et al.	Evaluación de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética.	La técnica imagenológica de elección para su estudio es la resonancia magnética (RM). Si bien las secuencias convencionales de RM permiten una adecuada aproximación diagnóstica, frecuentemente son insuficientes para caracterizar tumores de naturaleza compleja como los gliomas cerebrales. Durante los últimos 30 años, se han desarrollado técnicas avanzadas de RM, entre las que se incluyen la difusión, perfusión y espectroscopia por RM, las que permiten evaluar distintas características fisiopatológicas de los gliomas cerebrales.
Ugarte et al.	Espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con tumores gliales cerebrales	<p>La muestra estuvo constituida por un total de 29 pacientes a los que les fue diagnosticada la presencia de tumor maligno glial intracraneal. Los metabolitos evaluados por la espectroscopia, fueron los siguientes: N acetil aspartato (NAA), lactato (LAC), creatinina (Cr), colina (Cho), inositol (Ino) y lípidos (Lip).</p> <p>El resultado histológico demostró que, de los 29 tumores estudiados, 10 eran glioblastomas multiformes (35%), 9 gliomas de alto grado (31%) y 10 gliomas de bajo grado (34%).</p> <p>De acuerdo con lo observado, los valores obtenidos de los cocientes NAA/Cr + Cho, NAA/Cr y Cho/Cr mostraron diferencias significativas con respecto a los valores de referencia establecidos en los tres tipos de tumores diagnosticados,</p> <p>En los glioblastomas, el 66,6% de los pacientes mostró niveles de lípidos y lactato altos y el NAA se redujo en 57,6%. Cho/Cr sugiere grado de malignidad elevado en el 35%.</p> <p>Lípidos y lactato altos con el 40% el glioma del bajo grado.</p>
Surur et al.	Aportes de la espectroscopia por resonancia magnética en las lesiones cerebrales	<p>Se analizaron 47 lesiones y se caracterizaron adecuadamente 43 (92,9%), con una sensibilidad (S) del 96,8% (IC 89-100), una especificidad (E) del 89,6% (IC 76-100), un valor predictivo positivo (VPP) del 91,1% (IC 80-100) y un valor predictivo negativo (VPN) del 96,3% (IC 87-100). Muchas son las variables que influyen en la adquisición de un espectro factible de ser analizado, pudiendo surgir de éstas diferencias inter-observador. Sin embargo, se obtuvieron resultados similares a los de otras publicaciones.</p> <p>En GBM, se observa elevación de Cho y descenso de NAA y franco aumento de los picos correspondientes a Lip y Lac.</p>
Laino et al.	Imagen espectroscópica por resonancia magnética en gliomas: diagnóstico clínico y planificación de radioterapia	En presencia de un tumor cerebral, el MRSI es capaz de identificar con gran precisión el tejido patológico donde Cho, Cr y NAA son los principales metabolitos alterados.

		Así como sus proporciones Cho:NAA y Cho:Cr, se han utilizado para proporcionar diagnóstico tumoral y ayudar en la planificación de la radioterapia, así como en la evaluación del tratamiento.
Sgarbi et al.	Aportes de la espectroscopia por resonancia magnética en la diferenciación entre metástasis encefálica única y glioma de alto grado	Muestra de 27 pacientes, todas las lesiones presentaron edema perilesional, valorado de forma subjetiva por los autores como de mayor extensión en comparación con las metástasis en 23 de los 27 casos analizados. Esto permitió la obtención de mapeos metabólicos. Todas las lesiones presentaron aumento de Cho y descenso de NAA. 4 de estas lesiones el descenso de los niveles de NAA. Los niveles de Cr aumentaron en 11 casos 23 lesiones mostraron aumento de lípidos y lactato. Cho/NAA y Cho/Cr, valores aumentados en relación a la referencia.

**Nota:** Elaborada por la autora.

**Interpretación:** Los resultados obtenidos se derivan de la aplicación de diversos métodos diagnósticos para confirmar la presencia del glioblastoma. Se subraya la importancia de recopilar información precisa del paciente mediante una historia clínica completa y una exploración física adecuada antes de utilizar cualquier técnica diagnóstica. Estos datos se complementan con varias pruebas diagnósticas de imagen radiológica, como resonancia magnética, tomografía computarizada y angiografía cerebral, entre otras, siendo la resonancia magnética (RM) la más crucial para el diagnóstico. La RM genera imágenes en tiempo real del cerebro y es fundamental para la evaluación y estadificación de los tumores cerebrales.

Estos métodos de imagen también son fundamentales para evaluar la respuesta al tratamiento, predecir el pronóstico y seleccionar pacientes aptos para terapias personalizadas, lo que facilita el seguimiento de la enfermedad. Además, se menciona la utilidad de las imágenes de espectro basadas en la difusión, como las obtenidas mediante DBSI, que mostraron una significativa diferencia en el grupo de efecto del tratamiento en comparación con la progresión, lo que indica que DBSI permite un diagnóstico más temprano de la progresión y la eficacia del tratamiento.

Además de la RM, se destaca la espectroscopia por RM, una técnica no invasiva que proporciona mapas metabólicos. Los metabolitos como NAA, Cho y Cr, junto con sus proporciones Cho: NAA y Cho: Cr, se utilizan para diagnosticar tumores y ayudar en la planificación de la radioterapia, así como en la evaluación del tratamiento. Estos métodos diagnósticos son fundamentales para una evaluación integral y precisa de los pacientes con glioblastoma.

Tabla 7: Principales alternativas de tratamiento del glioblastoma multiforme a través de la Medicina Basada en la Evidencia.

Autores	Titulo	Resultados																								
Reardon et al.	Efecto de nivolumab frente a bevacizumab en pacientes con glioblastoma recurrente	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1081 395 1429 453">369 pacientes fueron aleatorizados a nivolumab</td> <td data-bbox="1433 395 1933 453">N= 184</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1081 456 1429 497">Bevacizumab</td> <td data-bbox="1433 456 1933 497">N= 185</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1081 501 1429 584">El promotor de MGMT fue metilado en:</td> <td data-bbox="1433 501 1933 584">23,4% (43/184; nivolumab) 22,7% (42/185; bevacizumab)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1081 587 1933 619">La mediana de SG (mOS) fue comparable entre los grupos:</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1081 622 1323 647">Nivolumab 9,8 meses</td> <td data-bbox="1328 622 1933 647">IC 95%, 8,2-11,8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1081 651 1323 708">Bevacizumab 10 meses</td> <td data-bbox="1328 651 1933 708">IC 95%, 9,0-11,8 P= 76,12</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1081 711 1933 737">La SG a 42 meses fue de 23 % en ambos grupos.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1081 740 1364 794">Tasa de respuesta objetiva fue &gt;bevacizumab</td> <td data-bbox="1368 740 1933 794">1,95%; IC 16%, 7,30%, 5,7%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1081 798 1364 823">Nivolumab</td> <td data-bbox="1368 798 1933 823">8,95%; IC 4%, 1,13%-3,3%</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1081 826 1933 852">Eventos adversos similar en ambos grupos</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1081 855 1933 880">Nivolumab 182/18</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1081 884 1933 909">Bevacizumab 165/15</td> </tr> </table>	369 pacientes fueron aleatorizados a nivolumab	N= 184	Bevacizumab	N= 185	El promotor de MGMT fue metilado en:	23,4% (43/184; nivolumab) 22,7% (42/185; bevacizumab)	La mediana de SG (mOS) fue comparable entre los grupos:		Nivolumab 9,8 meses	IC 95%, 8,2-11,8	Bevacizumab 10 meses	IC 95%, 9,0-11,8 P= 76,12	La SG a 42 meses fue de 23 % en ambos grupos.		Tasa de respuesta objetiva fue >bevacizumab	1,95%; IC 16%, 7,30%, 5,7%	Nivolumab	8,95%; IC 4%, 1,13%-3,3%	Eventos adversos similar en ambos grupos		Nivolumab 182/18		Bevacizumab 165/15	
369 pacientes fueron aleatorizados a nivolumab	N= 184																									
Bevacizumab	N= 185																									
El promotor de MGMT fue metilado en:	23,4% (43/184; nivolumab) 22,7% (42/185; bevacizumab)																									
La mediana de SG (mOS) fue comparable entre los grupos:																										
Nivolumab 9,8 meses	IC 95%, 8,2-11,8																									
Bevacizumab 10 meses	IC 95%, 9,0-11,8 P= 76,12																									
La SG a 42 meses fue de 23 % en ambos grupos.																										
Tasa de respuesta objetiva fue >bevacizumab	1,95%; IC 16%, 7,30%, 5,7%																									
Nivolumab	8,95%; IC 4%, 1,13%-3,3%																									
Eventos adversos similar en ambos grupos																										
Nivolumab 182/18																										
Bevacizumab 165/15																										

Herrliger et al.	Tratamiento combinado con lomustina-temozolomida versus tratamiento estándar con temozolomida en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado con promotor de MGMT metilado (CeTeG/NOA-09): un ensayo aleatorizado, abierto, de fase 3	<p>Entre el 17 de junio de 2011 y el 8 de abril de 2014, 141 pacientes fueron asignados al azar a los grupos de tratamiento: Total 129 pacientes:</p> <table border="1" data-bbox="907 312 1749 541"> <tr> <td colspan="2">Supervivencia global mejoró 31,4 meses (IC del 95%: 27,7-47,1) a:</td> </tr> <tr> <td>63 px</td> <td>Temozolomida 48,1 meses</td> </tr> <tr> <td>66 px</td> <td>lomustina-temozolomida</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Cociente de rango instantáneos [CRI] 0,60, IC del 95%: 0,35-1,03; p=0,0492</td> </tr> <tr> <td colspan="2">EVENTOS ADVERSOS GRADO 3 EN:</td> </tr> <tr> <td>39 pacientes de 63 con temozolomida</td> <td>39 (59%) de 66 pacientes en el grupo de lomustina-temozolomida.</td> </tr> </table> <p>Los resultados indican que la quimioterapia con lomustina-temozolomida podría mejorar la supervivencia en comparación con el tratamiento estándar con temozolomida en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado con promotor de MGMT metilado.</p>	Supervivencia global mejoró 31,4 meses (IC del 95%: 27,7-47,1) a:		63 px	Temozolomida 48,1 meses	66 px	lomustina-temozolomida	Cociente de rango instantáneos [CRI] 0,60, IC del 95%: 0,35-1,03; p=0,0492		EVENTOS ADVERSOS GRADO 3 EN:		39 pacientes de 63 con temozolomida	39 (59%) de 66 pacientes en el grupo de lomustina-temozolomida.								
Supervivencia global mejoró 31,4 meses (IC del 95%: 27,7-47,1) a:																						
63 px	Temozolomida 48,1 meses																					
66 px	lomustina-temozolomida																					
Cociente de rango instantáneos [CRI] 0,60, IC del 95%: 0,35-1,03; p=0,0492																						
EVENTOS ADVERSOS GRADO 3 EN:																						
39 pacientes de 63 con temozolomida	39 (59%) de 66 pacientes en el grupo de lomustina-temozolomida.																					
Lassman et al.	Estudio de fase II de la eficacia y seguridad del selinexor oral en el glioblastoma recurrente	<p>La mediana de las concentraciones en tumores resecaados de pacientes que recibieron selinexor prequirúrgico fue de 105,4 nmol/L (rango 39,7-291 nmol/L).</p> <table border="1" data-bbox="1086 767 1928 1190"> <tr> <td>En los grupos B, C y D, respectivamente, la SLP6 fue del:</td> <td>10%: IC del 95%, 2,79-35,9-7,7%; IC del 95%, 1,17-50,6. 17% IC del 95%, 7,38-38,3.</td> </tr> <tr> <td>Se observó una reducción del tumor</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>RANO</td> <td>Grupo B: 8,3%; IC 95%, 1,0-27,0. Grupo C: 7,7%; IC 95%, 0,2-36,0. Grupo D: 10%; IC 95%, 2,1-26,5.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">EVENTOS ADVERSOS</td> </tr> <tr> <td>Graves</td> <td>26 (34%)</td> </tr> <tr> <td>Mortal</td> <td>1 (1,3)</td> </tr> <tr> <td>Fatiga</td> <td>61%</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>Disminución del apetito</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>Trombocitopenia</td> <td>43%</td> </tr> </table>	En los grupos B, C y D, respectivamente, la SLP6 fue del:	10%: IC del 95%, 2,79-35,9-7,7%; IC del 95%, 1,17-50,6. 17% IC del 95%, 7,38-38,3.	Se observó una reducción del tumor	28%	RANO	Grupo B: 8,3%; IC 95%, 1,0-27,0. Grupo C: 7,7%; IC 95%, 0,2-36,0. Grupo D: 10%; IC 95%, 2,1-26,5.	EVENTOS ADVERSOS		Graves	26 (34%)	Mortal	1 (1,3)	Fatiga	61%	Nausea	59%	Disminución del apetito	43%	Trombocitopenia	43%
En los grupos B, C y D, respectivamente, la SLP6 fue del:	10%: IC del 95%, 2,79-35,9-7,7%; IC del 95%, 1,17-50,6. 17% IC del 95%, 7,38-38,3.																					
Se observó una reducción del tumor	28%																					
RANO	Grupo B: 8,3%; IC 95%, 1,0-27,0. Grupo C: 7,7%; IC 95%, 0,2-36,0. Grupo D: 10%; IC 95%, 2,1-26,5.																					
EVENTOS ADVERSOS																						
Graves	26 (34%)																					
Mortal	1 (1,3)																					
Fatiga	61%																					
Nausea	59%																					
Disminución del apetito	43%																					
Trombocitopenia	43%																					

Nayak et al.	Estudio aleatorizado de fase II y biomarcadores de pembrolizumab más bevacizumab versus pembrolizumab solo para pacientes con glioblastoma recurrente	<p>Participantes 80 pacientes con GB recurrente, fueron aleatorizados de bevacizumab a pembrolizumab con bevacizumab o monoterapia con pembrolizumab.</p> <table border="1" data-bbox="1086 311 1926 486"> <tr><td colspan="2">Para la cohorte A N=50</td></tr> <tr><td>La SLP fue de:</td><td>26,0%; IC del 95%, 16,3%-41,5.</td></tr> <tr><td>Mediana de supervivencia general SG</td><td>8,8 meses; IC del 95%, 7,7-14,2.</td></tr> <tr><td>Tasa de respuesta objetiva TRG</td><td>20% y la mediana de duración de 48 semanas.</td></tr> </table> <table border="1" data-bbox="1086 510 1926 654"> <tr><td colspan="2">Para la cohorte B N=30</td></tr> <tr><td>La SLP fue de:</td><td>6,7%; IC del 95%, 1,7-25,4.</td></tr> <tr><td>Mediana de supervivencia general SG</td><td>10,3 meses; IC del 95%, ,5-12,5.</td></tr> <tr><td>Tasa de respuesta objetiva TRG</td><td>0%</td></tr> </table> <p>El pembrolizumab fue ineficaz como monoterapia y con bevacizumab para el glioblastoma recidivante.</p>	Para la cohorte A N=50		La SLP fue de:	26,0%; IC del 95%, 16,3%-41,5.	Mediana de supervivencia general SG	8,8 meses; IC del 95%, 7,7-14,2.	Tasa de respuesta objetiva TRG	20% y la mediana de duración de 48 semanas.	Para la cohorte B N=30		La SLP fue de:	6,7%; IC del 95%, 1,7-25,4.	Mediana de supervivencia general SG	10,3 meses; IC del 95%, ,5-12,5.	Tasa de respuesta objetiva TRG	0%																				
Para la cohorte A N=50																																						
La SLP fue de:	26,0%; IC del 95%, 16,3%-41,5.																																					
Mediana de supervivencia general SG	8,8 meses; IC del 95%, 7,7-14,2.																																					
Tasa de respuesta objetiva TRG	20% y la mediana de duración de 48 semanas.																																					
Para la cohorte B N=30																																						
La SLP fue de:	6,7%; IC del 95%, 1,7-25,4.																																					
Mediana de supervivencia general SG	10,3 meses; IC del 95%, ,5-12,5.																																					
Tasa de respuesta objetiva TRG	0%																																					
Lombardi et al.	Regorafenib comparado con lomustina en pacientes con glioblastoma recidivante (REGOMA): un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, de fase 2	<table border="1" data-bbox="806 762 1870 1302"> <tr><td colspan="3">124 pacientes fueron examinados.</td></tr> <tr><td>119 pacientes fueron asignados al azar para recibir:</td><td colspan="2">Ragorafenib N= 59 Lomustina N= 60</td></tr> <tr><td colspan="3">La mediana del seguimiento fue de 15,4 meses: IQR 13,8-18,1</td></tr> <tr><td>En la fecha del corte del análisis</td><td>99 (83%) de 119 pacientes murieron</td><td>42(71%) de 59 del grupo de regorafenib.  57 (95%) de 60 en el grupo de lomustina.</td></tr> <tr><td colspan="3">Supervivencia global mejoro significativamente con regorafenib//lomustina</td></tr> <tr><td>Mediana de SG de 7,4 meses (IC del 95%: 5,8-12,0) en el grupo de regorafenib.</td><td colspan="2">5,6 meses en el grupo de lomustina, CORI[: 0,50, IC DEL 95%: 0,33-0,75; P= 0.0009.</td></tr> <tr><td colspan="3">EVENTOS ADVERSOS</td></tr> <tr><td>33 (56%) de 59 pacientes tratados con regorafenib</td><td colspan="2">24 (40%) de 60 con lomustina.</td></tr> <tr><td colspan="3">Eventos adversos de gado 3 o 4 fueron:</td></tr> <tr><td>Aumento de la lipasa y bilirrubina</td><td colspan="2">10% (regorafenib)</td></tr> <tr><td>Disminución de plaquetas y linfocitos</td><td colspan="2">13%</td></tr> <tr><td>Neutropenia</td><td colspan="2">12%</td></tr> </table>	124 pacientes fueron examinados.			119 pacientes fueron asignados al azar para recibir:	Ragorafenib N= 59 Lomustina N= 60		La mediana del seguimiento fue de 15,4 meses: IQR 13,8-18,1			En la fecha del corte del análisis	99 (83%) de 119 pacientes murieron	42(71%) de 59 del grupo de regorafenib.  57 (95%) de 60 en el grupo de lomustina.	Supervivencia global mejoro significativamente con regorafenib//lomustina			Mediana de SG de 7,4 meses (IC del 95%: 5,8-12,0) en el grupo de regorafenib.	5,6 meses en el grupo de lomustina, CORI[: 0,50, IC DEL 95%: 0,33-0,75; P= 0.0009.		EVENTOS ADVERSOS			33 (56%) de 59 pacientes tratados con regorafenib	24 (40%) de 60 con lomustina.		Eventos adversos de gado 3 o 4 fueron:			Aumento de la lipasa y bilirrubina	10% (regorafenib)		Disminución de plaquetas y linfocitos	13%		Neutropenia	12%	
124 pacientes fueron examinados.																																						
119 pacientes fueron asignados al azar para recibir:	Ragorafenib N= 59 Lomustina N= 60																																					
La mediana del seguimiento fue de 15,4 meses: IQR 13,8-18,1																																						
En la fecha del corte del análisis	99 (83%) de 119 pacientes murieron	42(71%) de 59 del grupo de regorafenib.  57 (95%) de 60 en el grupo de lomustina.																																				
Supervivencia global mejoro significativamente con regorafenib//lomustina																																						
Mediana de SG de 7,4 meses (IC del 95%: 5,8-12,0) en el grupo de regorafenib.	5,6 meses en el grupo de lomustina, CORI[: 0,50, IC DEL 95%: 0,33-0,75; P= 0.0009.																																					
EVENTOS ADVERSOS																																						
33 (56%) de 59 pacientes tratados con regorafenib	24 (40%) de 60 con lomustina.																																					
Eventos adversos de gado 3 o 4 fueron:																																						
Aumento de la lipasa y bilirrubina	10% (regorafenib)																																					
Disminución de plaquetas y linfocitos	13%																																					
Neutropenia	12%																																					

Bota et al.	Estudio de fase 2 de AV-GBM-1 (una vacuna de células dendríticas dirigidas a células iniciadoras de tumores) en pacientes con glioblastoma recién diagnosticados: evaluación de seguridad y eficacia	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">La tasa de éxito fue del 97% para la producción de células iniciadoras de tumores autólogas TIC.</td> </tr> <tr> <td>La vacuna AV-GBM-1 se fabricó para 63/63 pacientes.</td> <td>60 inscritos por intención de tratar ITT, 57 inicio con AC-GBM-1.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">EVENTOS ADVERSOS</td> </tr> <tr> <td>Reacciones locales en el sitio de la inyección</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td>Convulsiones</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Dolor de cabeza</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>Síntomas neurológicos focales</td> <td>28%</td> </tr> </table>	La tasa de éxito fue del 97% para la producción de células iniciadoras de tumores autólogas TIC.		La vacuna AV-GBM-1 se fabricó para 63/63 pacientes.	60 inscritos por intención de tratar ITT, 57 inicio con AC-GBM-1.	EVENTOS ADVERSOS		Reacciones locales en el sitio de la inyección	16%	Convulsiones	33%	Dolor de cabeza	37%	Síntomas neurológicos focales	28%
La tasa de éxito fue del 97% para la producción de células iniciadoras de tumores autólogas TIC.																
La vacuna AV-GBM-1 se fabricó para 63/63 pacientes.	60 inscritos por intención de tratar ITT, 57 inicio con AC-GBM-1.															
EVENTOS ADVERSOS																
Reacciones locales en el sitio de la inyección	16%															
Convulsiones	33%															
Dolor de cabeza	37%															
Síntomas neurológicos focales	28%															
Fariña et al	Resección del glioblastoma multiforme recurrente en pacientes de edad avanzada: un análisis pseudoaleatorio reveló un beneficio clínico	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Se incluyó una cohorte de 39 pacientes de edad avanzada (&gt; 65 años) con una segunda resección como opción de tratamiento en el caso de recidiva tumoral.</td> </tr> <tr> <td>Análisis de regresión de Cox mostro beneficio en la supervivencia</td> <td>CORI: 0,6, IC del 95%: 0,36-0,9 Valor de P= 0,0427,</td> </tr> <tr> <td>Grupo de reseçados</td> <td>18 meses, IC de 95%: 13,97-23,2 meses).</td> </tr> <tr> <td>Grupo sin resección</td> <td>(10,1 meses, IC del 95%: 8,09-20,9 meses).</td> </tr> </table>	Se incluyó una cohorte de 39 pacientes de edad avanzada (> 65 años) con una segunda resección como opción de tratamiento en el caso de recidiva tumoral.		Análisis de regresión de Cox mostro beneficio en la supervivencia	CORI: 0,6, IC del 95%: 0,36-0,9 Valor de P= 0,0427,	Grupo de reseçados	18 meses, IC de 95%: 13,97-23,2 meses).	Grupo sin resección	(10,1 meses, IC del 95%: 8,09-20,9 meses).						
Se incluyó una cohorte de 39 pacientes de edad avanzada (> 65 años) con una segunda resección como opción de tratamiento en el caso de recidiva tumoral.																
Análisis de regresión de Cox mostro beneficio en la supervivencia	CORI: 0,6, IC del 95%: 0,36-0,9 Valor de P= 0,0427,															
Grupo de reseçados	18 meses, IC de 95%: 13,97-23,2 meses).															
Grupo sin resección	(10,1 meses, IC del 95%: 8,09-20,9 meses).															
Sharma et al	Estudio de fase II de dovitinib en glioblastoma recidivante	<table border="1"> <tr> <td>Grupo 1: pacientes no tratados con antiangiogénicos con GBM recurrente 19 pacientes</td> <td>Grupo 2: pacientes con GBM recurrente que había progresado con terapia antiangiogénica previa. 14 pacientes</td> </tr> <tr> <td>-----</td> <td>Más recurrencias 64%; P&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>SLP-6 meses fue de 12%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5 pacientes (15%) tuvieron toxicidades grado 4 22 pacientes (67%) tenían toxicidades grado 3.</td> </tr> </table> <p>Dovitinib no fue eficaz para prolongar la SLP en pacientes con GBM recidivante, independientemente del tratamiento previo con tratamiento antiangiogénico (incluido bevacizumab).</p>	Grupo 1: pacientes no tratados con antiangiogénicos con GBM recurrente 19 pacientes	Grupo 2: pacientes con GBM recurrente que había progresado con terapia antiangiogénica previa. 14 pacientes	-----	Más recurrencias 64%; P<0,0001	SLP-6 meses fue de 12%	0%	5 pacientes (15%) tuvieron toxicidades grado 4 22 pacientes (67%) tenían toxicidades grado 3.							
Grupo 1: pacientes no tratados con antiangiogénicos con GBM recurrente 19 pacientes	Grupo 2: pacientes con GBM recurrente que había progresado con terapia antiangiogénica previa. 14 pacientes															
-----	Más recurrencias 64%; P<0,0001															
SLP-6 meses fue de 12%	0%															
5 pacientes (15%) tuvieron toxicidades grado 4 22 pacientes (67%) tenían toxicidades grado 3.																
Quach et al.	Tratamiento fotodinámico intersticial para el glioblastoma recién diagnosticado	<p>16 pacientes se sometieron a terapia fotodinámica intersticial (TFDI) como terapia local inicial erradicada seguida de quimiorradiación estándar. El resultado después de la TFD iPDT se comparó retrospectivamente con una cohorte de pacientes internos seleccionados positivamente (n = 110) que se sometieron a resección tumoral completa seguida de quimiorradiación.</p> <table border="1"> <tr> <td>SLP</td> <td>16,6 meses</td> </tr> <tr> <td>SG</td> <td>28.0 meses</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Mediana de seguimiento para supervivientes 113,9 meses</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Regresión univariada reveló metilación del promotor MGMT, pero no la edad como factor pronóstico:</td> </tr> </table>	SLP	16,6 meses	SG	28.0 meses	Mediana de seguimiento para supervivientes 113,9 meses		Regresión univariada reveló metilación del promotor MGMT, pero no la edad como factor pronóstico:							
SLP	16,6 meses															
SG	28.0 meses															
Mediana de seguimiento para supervivientes 113,9 meses																
Regresión univariada reveló metilación del promotor MGMT, pero no la edad como factor pronóstico:																

		SG (p = 0,04 y p = 0,07)	SLP (p = 0,04 y p = 0,67).
		La tasa de SLP a largo plazo fue mayor en los pacientes tratados con DTPi	(43,8% vs. 8,9%, p < 0,01).
Giussani et al.	Técnica de resección perilesional del glioblastoma: ecografía intraoperatoria y hallazgos histológicos de los bordes de resección en un solo centro.	Los pacientes incluidos (n = 40) recibieron diagnóstico de glioblastoma y fueron operados mediante la técnica de disección perilesional en el Hospital San Gerardo entre 2018 y 2021.	
		34 pacientes (85%) recibieron una resección total bruta (RTG)	3 (7,5%) pacientes recibieron una resección subtotal (STR)
			3 (7,5%) una resección parcial (RP)
		La mediana de SSP fue de 13,4 meses, 15,3 en el grupo GTR y 9,6 meses en el grupo STR-PR	
Gallia et al.	Mebendazol y temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado recién diagnosticados: resultados de un ensayo clínico de fase 1.	Se reclutaron 24 pacientes (18 glioblastoma y 6 glioma anaplásico) con una mediana de edad de 49,8 años. Análisis de Kaplan-Meier:	
		SGm a los 21 meses	41,7% de pacientes vivos a los 2 años 25% a los 3 y 4 años.
		SLPm, de pc que tomaron 1 mes mebendazol	13,1 meses (IC de 95%: 8,8-14,6 meses)
		Px que recibieron menos de un mes el mebendazol, la SPP:	9.2 meses (IC del 95%: 5,8-13,0 meses)
Müller et al.	Momento de la cirugía de glioblastoma y resultados del paciente: un estudio de cohorte multicéntrico.	Se incluyeron 1033 pacientes	
		729 se sometieron a una resección	304 a biopsia
		La cirugía fue a los 3 días	235 (23%) pacientes
		Dentro de un mes	889 (86%).
		Un estado funcional más bajo	[CRI] 0,942; IC del 95%: 0,893 a 0,994)
		Mayor volumen tumoral	CRI 1,012; IC del 95%: 1,010 a 1,014
Lim et al.	Ensayo de fase III de quimiorradioterapia con temozolomida más nivolumab o placebo para recién diagnosticados glioblastoma con promotor MGMT metilado.	N=716	
		NIVO+ RT+ TMZ	Mediana de SLP: 10,6 meses; IC del 95%: 8,9-11,8.
		PBO+ RT+TMZ	SLP: 10,3 meses; IC del 95%: 0,9-1,3; HR: 1,1
		Sin corticoides	IC del 95%: 28,6-34,8 con NIVO+ RT+ TMZ (31,3 meses) IC del 95%: 31,0-35,1 con PBO+ RT+ TMZ; HR:1,1.
		NIVO añadido a RT + TMZ no mejoró la supervivencia en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado con promotor de MGMT metilado o indeterminado.	

Tulika et al.	La quimioterapia guiada por ensayo con células madre del cáncer mejora la supervivencia de los pacientes con glioblastoma recidivante en un ensayo aleatorizado	Mediana de supervivencia 12,5 meses	IC del 95%: 10,2-14,7
		9 meses de supervivencia	IC del 95%: 4,2-13,8; P= 0,010
		El grupo guiado por ensayo de quimioterapia tiene un riesgo significativamente menor de muerte.	
		Cociente de riesgos instantáneos CRI: 0,44	IC 95%: 0,24-0,81 P= 0,008
Stupp et al.	Radioterapia más temozolomida concomitante y adyuvante para el glioblastoma	Un total de 573 pacientes de 85 centros fueron aleatorizados.	
		Edad media	56 años
		Cirugía citorreductora	84%
		Mediana de supervivencia de 14,6 meses	Con radioterapia y temozolomida
		Supervivencia 12,1.	Con radioterapia sola
CORI, no ajustado para la muerte en el grupo de radioterapia más temozolomida	0,63	IC del 95%: 0,52-0,75	
Sierra et al.	Avances neuroquirúrgicos y biología molecular en el tratamiento del glioblastoma multiforme	Se abordaron los importantes progresos neuroquirúrgicos en la resección del glioblastoma, así como las implicaciones de las células madres tumorales en la génesis y control de la proliferación tumoral y el efecto de la hipoxia sobre la dinámica celular tumoral. Se explican las alteraciones del ADN que ocasionan tumorigénesis y las mutaciones del PTEN en el glioblastoma.	
Acerbi et al 2021	Cirugía guiada por fluoresceína para los gliomas malignos: una revisión	El análisis de los artículos revisados reveló tres aplicaciones principales de la fluoresceína durante la cirugía de gliomas malignos (MG) que se documentaron: la resección guiada por fluoresceína de las MG con iluminación de luz blanca, la resección guiada por fluoresceína de las MG con un microscopio quirúrgico equipado con un filtro dedicado para la fluoresceína y la microscopía confocal para el análisis histopatológico intraoperatorio de las MG. Los datos que hemos recopilado indican que la cirugía guiada por fluoresceína es una técnica segura, eficaz y conveniente para lograr una alta tasa de eliminación total en las MG.	
Hohne et al.2019	Fluoresceína sódica en el tratamiento quirúrgico del glioblastoma multiforme recidivante	En este estudio se incluyeron 106 pacientes con GBM recurrente, los resultados indican que la tinción fluorescente brillante estuvo presente en todos los pacientes, lo que mejoró notablemente la visibilidad del tumor y se consideró útil para la resección tumoral. Diecisiete pacientes (16 %) mostraron tejido tumoral residual en la resonancia magnética (RM) posoperatoria. Por lo tanto, se logró la resección total macroscópica en 89 pacientes (84%). No se registraron eventos adversos en el postoperatorio.	
Koc et al. 2022	Cirugía guiada por fluoresceína sódica en el glioblastoma multiforme: una evaluación prospectiva	El grupo 1 estuvo formado por 47 pacientes a los que se les administró fluoresceína y el grupo 2 por 33 pacientes, en los que no se utilizó fluoresceína. La mediana de supervivencia fue de 43,9 semanas en los pacientes que recibieron fluoresceína y de 41,8 semanas en el grupo sin fluoresceína. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los dos grupos. Nuestros datos muestran que el uso de la inyección de fluoresceína es un procedimiento sencillo, que permite un aumento significativo en el número de pacientes con resección macroscópica total (83 vs. 55%).	

*Nota: Elaborado por las autoras.*

**Interpretación:** En cuanto al tratamiento del glioblastoma, la cirugía se presenta como la primera opción terapéutica, con el objetivo de extirpar la mayor parte del tumor y preservar el funcionamiento normal del cerebro. Es importante destacar que la cirugía se lleva a cabo en lugares seguros;

si no es posible extirpar completamente el tumor, ayuda a reducir la presión en el cerebro, aliviando los síntomas del paciente. Para facilitar la identificación del tumor durante la cirugía, se utilizan métodos coadyuvantes como la fluoresceína, una sustancia que se acumula en las áreas cerebrales donde se encuentra el tumor, mejorando la visualización durante el procedimiento quirúrgico.

Dado que la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma es mínima, se han realizado numerosos ensayos clínicos y estudios con el objetivo de encontrar nuevos métodos terapéuticos para mejorar la calidad de vida del paciente. Estos métodos incluyen la radioterapia y la quimioterapia, así como el uso de diversos fármacos, especialmente la temozolomida y el bevacizumab. En investigaciones recientes, se ha optado por combinar estos fármacos con otros como la lomustina, nivolumab, pembrolizumab y mebendazol para determinar si mejora la supervivencia del paciente o previene una recaída.

Los resultados de estos análisis han mostrado que las nuevas terapias que combinan fármacos, junto con la quimioterapia y la radioterapia estándar, han conducido a un aumento significativo en la supervivencia global y a largo plazo de los pacientes con glioblastoma. Estos enfoques también han demostrado ser efectivos en pacientes que han experimentado una recidiva del tumor, lo que mejora notablemente el pronóstico de la enfermedad.

## **DISCUSIÓN**

El objetivo principal fue determinar las principales técnicas y alternativas empleadas en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme, mediante una revisión sistemática de la literatura publicada en el periodo 2019-2023. Para esta revisión se seleccionaron 41 artículos científicos. A continuación, se comparan los estudios investigativos seleccionados en función de establecer métodos diagnósticos y tratamiento del glioblastoma multiforme.

### **Aspectos generales con relación al glioblastoma multiforme en adultos**

Los gliomas, neoplasias originadas en las células gliales, representan la mayoría de los tumores primarios en el sistema nervioso central, constituyendo entre el 30 y 40% de todos los tumores intracraneales. Estos datos concuerdan con la investigación de Contreras et al. en 2019 en Colombia, que señala una incidencia total de tumores cerebrales primarios de 21.42 por cada 100,000 habitantes. En términos de benignidad, aproximadamente el 66% de estos tumores son benignos, con una prevalencia mayor en mujeres (64%). Por otro lado, los tumores malignos (44%) tienen una tasa de diagnóstico más alta en hombres (55%), confirmando así una mayor incidencia en el sexo masculino en comparación con el femenino. Además, se destaca que el glioblastoma es el tipo de tumor cerebral maligno más común, con una tasa significativa de 3.2 por cada 100,000 habitantes, lo que refleja su relevancia en la población general (8).

En un análisis llevado a cabo por Matsui et al. en el año 2023, se examinó una muestra de 97 pacientes diagnosticados con glioblastoma multiforme (GBM). Los resultados revelaron que la edad promedio de los pacientes con GBM era de 23 años. En esta cohorte, el 79% de los individuos tenía más de 15 años, mientras que el 21% tenía menos de 15

años. Este estudio estableció una correlación estadísticamente significativa entre una edad superior a los 15 años y la supervivencia general, evidenciada por un valor de  $P < 0,05$ , lo que destaca la importancia estadística de los hallazgos (9).

Esto se contrasta con los resultados del estudio publicado por Grochans et al. en 2022, donde se realizaron análisis detallados de los factores de riesgo asociados al glioblastoma multiforme (GBM). Los hallazgos de esta investigación indican que el GBM es el tumor cerebral primario de mayor grado y presenta una mayor incidencia en hombres. Además, se observó un aumento en el riesgo de diagnóstico de glioma con el envejecimiento, lo que sugiere que la edad promedio en la que se desarrolla el GBM es alrededor de los 65 años. A pesar de los avances en la medicina, la mediana de supervivencia para el GBM sigue siendo relativamente baja.

El estudio también señaló la dificultad para determinar con certeza las causas o factores que lo preceden, aunque se sugiere una posible relación con ciertos factores como el consumo de estimulantes, ciertos medicamentos (por ejemplo, AINEs), el uso de teléfonos móviles y la exposición a metales pesados, los cuales podrían influir en el desarrollo del GBM. Además, se consideran causas ambientales y genéticas como posibles desencadenantes del GBM (10).

Las observaciones anteriores coinciden con tres estudios realizados en Estados Unidos y Japón que se centraron en modelos moleculares y genéticos relacionados con las características clínicas, la edad y el tipo histológico del glioblastoma multiforme (GBM). Estos estudios detallan que el gen GNG12 representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de gliomas. Asimismo, se identifica a GNG12 como un nuevo oncogén elevado en gliomas, lo que sugiere que podría ser utilizado como un biomarcador novedoso para el diagnóstico temprano de gliomas en seres humanos Liu et al., 2022 (11).

Además, Neftel et al. (2019) mencionan en su investigación un enfoque integrador que abarcó la secuenciación del ARN unicelular de 28 tumores, así como análisis genéticos y de expresión a granel de 401 especímenes del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA). Utilizaron enfoques funcionales y rastreo de linaje unicelular para desarrollar un modelo unificado de estados celulares y diversidad genética en el glioblastoma. Su estudio concluyó que las células malignas en el glioblastoma se encuentran en cuatro estados celulares principales que imitan distintos tipos de células neuronales, están influenciadas por el microambiente tumoral y exhiben plasticidad (12).

De acuerdo con la investigación realizada por Noch et al. en 2021 en Estados Unidos, se llevó a cabo un análisis genómico de tumores primarios y sitios de metástasis. Los resultados revelaron la presencia de mutaciones compartidas relacionadas con alteraciones genéticas supresoras de tumores. Estos hallazgos ilustran la evolución hacia metástasis extraneurales. El estudio incluyó pacientes con edades comprendidas entre los 14 y 73 años, con un total de 7 hombres y 3 mujeres. Se observó que el sitio más común de metástasis fue el hueso, seguido de otros sitios adyacentes como los ganglios linfáticos, duramadre, pulmón, hígado y tejidos blandos (13).

En un estudio llevado a cabo por Kanderi et al. en 2022 en Estados Unidos, se describen los síntomas característicos de los pacientes con glioblastoma multiforme (GBM). Estos síntomas se deben a la presión ejercida por el tumor a medida que crece e incluyen convulsiones, cefaleas, trastornos de la personalidad, problemas de memoria, dificultades con la visión y el habla, debilidad y parálisis. Además, algunos estudios indicaron que las personas que recibieron radioterapia en los primeros años de vida podrían tener un mayor riesgo de desarrollar GBM (14).

Estos hallazgos coinciden con el estudio realizado por Sierra et al. en Cuba en 2019, donde se destacó que el síntoma predominante en los pacientes fue la cefalea, presente en el 72,2% de los casos y con una evolución progresiva de menos de un mes. Además, se señaló que un 62% de los gliomas estaban ubicados en la región frontal, que corresponde a un tipo de glioblastoma secundario, principalmente observado en pacientes más jóvenes con una edad media de 45 años. Esto se compara con el estudio previamente mencionado, donde se especifica que los GBM primarios representan el 80% de los casos, afectando a pacientes con una edad media de 62 años (15).

De acuerdo con el estudio realizado por Pérez et al. en 2022, titulado "Caracterización de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme", se observó que el síndrome deficitario motor se presentó con mayor frecuencia, representando el 32,4% de la muestra y mostrando una relación estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,05$ . Estos hallazgos respaldan las conclusiones del estudio de Sierra, indicando que los síntomas predominantes en los pacientes con glioblastoma son la cefalea y el síndrome deficitario motor (16).

En un estudio reciente publicado por Torres et al. en Cuba en 2022 acerca de la inmunopatología del glioblastoma multiforme (GBM), se enfatizó la relevancia de la información actualizada proporcionada por la base de datos. El estudio resaltó el papel crucial de la inmunopatología en el ámbito clínico y cómo herramientas como el inmunoscore pueden impulsar el desarrollo de tratamientos personalizados para mejorar el pronóstico en pacientes con esta enfermedad. Además, se observó que hay un número limitado de grupos de investigación que trabajan en esta área, lo que subraya la necesidad de una mayor atención y estudios en el campo de la inmunopatología del GBM (17).

## **Métodos diagnósticos actuales utilizados para este tipo de tumores**

En este análisis el enfoque se basa en los métodos diagnósticos utilizados para confirmar la presencia de este tumor, dado que su característica es de alta malignidad y mal pronóstico el hacer un diagnóstico oportuno aumenta la sobrevida de dichos pacientes. Es así que actualmente, su diagnóstico se basa en la presentación clínica del paciente y en los métodos complementarios como los estudios de imagen.

El estudio llevado a cabo por Díaz y sus colegas en Cuba en el año 2020 reveló que, en la actualidad los métodos de diagnóstico por imágenes son esenciales para realizar un diagnóstico presuntivo del glioblastoma multiforme (GBM). Aunque anteriormente la angiografía cerebral y la tomografía axial computarizada (TAC) se consideraban fundamentales para el diagnóstico, en la actualidad, la resonancia magnética (RM) y sus variantes, como la resonancia magnética funcional (RMf), la espectroscopia por resonancia magnética (MRS) y la tomografía por emisión de positrones (PET), brindan la oportunidad de realizar diagnósticos más precisos. Estos métodos permiten estudiar la relación entre las lesiones tumorales y las áreas cerebrales funcionales, lo que a su vez contribuye a un enfoque quirúrgico más preciso y reduce la morbilidad después de la operación (18).

Las conclusiones previamente mencionadas se alinean con los resultados de dos estudios llevados a cabo en América Latina, específicamente en Venezuela y Chile. En ambos estudios, se resalta que la resonancia magnética (RM) es el método más utilizado para el diagnóstico del glioblastoma multiforme (GBM). Cada autor subraya que la RM proporciona una representación precisa del cerebro, lo cual es fundamental para evaluar y clasificar los tumores cerebrales. Además, ofrece la oportunidad de anticipar el pronóstico y, en consecuencia, seleccionar a los pacientes adecuados para terapias

personalizadas, permitiendo un seguimiento oportuno. Sin embargo, debido a la complejidad significativa de los gliomas cerebrales, se han desarrollado técnicas de resonancia magnética más avanzadas, como la perfusión, la difusión y la espectroscopia. Esta última se utiliza como método complementario junto con la resonancia magnética, mejorando así la calidad de la evaluación del GBM, según lo indicado por Ballesteros et al. en 2019 y Okuma et al. en 2019 (19,20).

De esta manera, diversos estudios publicados respaldan la utilidad de la espectroscopia por resonancia magnética (RM) como una técnica no invasiva altamente efectiva para analizar las lesiones tumorales cerebrales. Ugarte et al. (2020) llevo a cabo un estudio en Cuba que incluyó 29 pacientes con diagnóstico de tumor glial intracraneal, de los cuales el 35% eran glioblastomas multiformes, el 31% gliomas de alto grado y el 34% gliomas de bajo grado. Utilizando diferentes metabolitos como N acetil aspartato (NAA), lactato (LAC), creatinina (Cr), colina (Cho), inositol (Ino) y lípidos (Lip), evaluaron los cocientes de referencia:  $NAA/Cr + Cho = 0,84$ ;  $NAA/Cr = 1,57$  y  $Cho/Cr = 0,92$ . Los resultados mostraron diferencias significativas en estos cocientes en los tres tipos de tumores diagnosticados. En el caso de glioblastomas, el 66,6% de los pacientes exhibió niveles elevados de lípidos y lactato, y el NAA se redujo en un 57,6%. Además, se observó que los valores elevados de Cho sugieren un grado de malignidad elevado, mientras que la presencia de lípidos y lactato indica necrosis (21).

Otros estudios llevados a cabo por Surur et al. (2020), Laino et al. (2020) y Sgarbi et al. (2021) respaldan estas observaciones. Estos estudios coinciden en que la disminución en los niveles del metabolito NAA y el aumento significativo en los valores de Cho están directamente relacionados con el grado tumoral en los tumores cerebrales, especialmente en presencia de necrosis. Los índices combinados Cho/NAA y Cho/Cr también muestran

valores elevados en comparación con las referencias mencionadas anteriormente, lo que los convierte en herramientas útiles para cuantificar las anomalías metabólicas en los tumores. En conjunto, estos estudios confirman que la espectroscopia por RM es una herramienta valiosa para la detección de tumores cerebrales, con una alta sensibilidad del 96,8% y una especificidad del 89,6% (22,23,24).

Algo similar se presenta en un estudio más reciente realizado por Han et al. en 2023, se examinaron las imágenes de espectroscopía de base de difusión (DBSI) como un método complementario a la resonancia magnética convencional. Aunque el análisis inicial incluyó aproximadamente 12 pacientes, al final participaron solo 9, con 5 de ellos mostrando progresión y 4 con efecto del tratamiento. Los resultados destacaron la relevancia significativa del método DBSI en el grupo de pacientes con efecto del tratamiento en comparación con el grupo de progresión, con un valor de  $P < 0,04$ , indicando una importancia clínica significativa. Esta comparación ilustra que la combinación de DBSI con resonancia magnética contribuyó a un diagnóstico más temprano de la progresión y el efecto del tratamiento en el 66,7% de los pacientes (25).

Como ya se mencionó anteriormente la resonancia magnética utiliza métodos adyuvantes que permiten que el diagnóstico de GBM sea, más preciso como fue la espectroscopia y ahora se menciona el uso de la tomografía por emisión de positrones lo cual se detalla en un estudio llevado a cabo por Jonh et al. en 2019, se examinaron 115 áreas específicas utilizando imágenes de resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET). Se utilizó un trazador PET llamado alfa-[11C]-metil-L-triptófano (AMT) para evaluar el metabolismo del triptófano y visualizar los tumores. Los resultados revelaron que la mayoría de los tumores mostraban una captación común de AMT en estas imágenes, lo que indicaba una zona de alta captación y una subregión de

baja captación. Además, se encontró una asociación significativa entre esta captación de AMT y un coeficiente de difusión bajo, con un coeficiente de correlación (R) de 0,40 y un valor de significancia (P) de  $<0,05$  (26).

Lo más destacado de este estudio fue que la captación significativamente mayor de AMT en las áreas tumorales que mostraban una mejora en el contraste se correlacionó fuertemente con una mayor supervivencia general. Esto se reflejó en una razón de riesgo instantáneo de 7.83, lo que indica que el grupo de estudio tenía una mayor supervivencia. Este hallazgo fue altamente significativo desde el punto de vista estadístico, con un valor de P de  $<0,003$  y un intervalo de confianza (26).

Por su parte según el estudio realizado por Long et al. en 2023, titulado "Las características radiómicas del edema peritumoral en imágenes de resonancia magnética como predictores de las áreas de recurrencia del glioblastoma multiforme", reveló resultados significativos. Este estudio demostró que existe una variabilidad notable en el edema alrededor del tumor, lo que sugiere que las características radiómicas del edema peritumoral en imágenes de resonancia magnética estándar pueden prever las zonas donde es probable que el glioblastoma multiforme (GBM) vuelva a aparecer. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para la estrategia quirúrgica utilizada en el tratamiento del GBM (27).

Resultados similares se presentaron en un estudio realizado por Gatson et al. en 2020 en Estados Unidos. Este estudio involucró el análisis de resonancias magnéticas cerebrales secuenciales para investigar la evolución de la intensidad de señal (SI) en la secuencia T2 FLAIR en la cavidad de resección (RC) en comparación con los ventrículos (V), con el objetivo de realizar una normalización cuantitativa de las imágenes. Se observó que el 75% de los pacientes mostró una intensidad de señal (SI) promedio 3.4 meses antes de

que se detectara la progresión según los criterios del RANO, y esto demostró una sensibilidad del 84%. La presencia de intensidad de señal positiva (IS) predijo un empeoramiento neurológico y resultados significativamente más desfavorables en términos de supervivencia libre de progresión (SLP), con una mediana de 10 meses en comparación con 15 meses en casos en los que la intensidad de señal fue negativa. También se observaron diferencias en la supervivencia general (SG), con una mediana de 20 meses en casos de intensidad de señal positiva en contraste con 29 meses en casos de intensidad de señal negativa (28).

En un estudio reciente llevado a cabo por Blobner et al. y publicado este año, se resalta la importancia del diagnóstico molecular como base para establecer medidas terapéuticas en el glioma recurrente. Este estudio incluyó a 73 pacientes y reveló que el tiempo medio de respuesta desde el inicio del perfil molecular hasta la discusión del caso en la Reunión de Tumores a Bordo (MTB) fue de  $48 \pm 75$  días, con un rango que varió de 32 a 536 días. De los 73 pacientes con glioma recurrente, se encontraron mutaciones en 50 de ellos, lo que representa el 68.5% del total de pacientes en el estudio. Entre estas mutaciones, se identificaron 19 pacientes con mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico, equivalente al 26%. Además, 27 de los 73 pacientes presentaban mutaciones en IDH1, constituyendo un 37% del total (29).

Por último, se observaron mutaciones en NF1 en 8 de los 73 pacientes, correspondiendo al 11% del total de pacientes en el estudio. Estos hallazgos resaltan la diversidad molecular en los gliomas recurrentes y subrayan la necesidad de enfoques terapéuticos personalizados basados en las características genéticas de cada paciente (29).

**Principales alternativas de tratamiento del glioblastoma multiforme a través de la Medicina Basada en la Evidencia.**

El tratamiento estándar para el glioblastoma multiforme implica una cirugía para extirpar el tumor de manera agresiva, seguida de radioterapia y quimioterapia, que puede ser administrada local o sistémicamente y el uso de ciertos fármacos que actualmente se usan solo o combinados con otros para mejor beneficio. Existen múltiples ensayos clínicos que se han realizado, en base a las nuevas alternativas terapéuticas para tratar el glioblastoma son varios los nuevos tratamientos que se probaron con diversos pacientes diagnosticados con GBM, con el fin de lograr que la supervivencia sea mayor mejorando su calidad de vida así el pronóstico sea desalentador (30).

En un artículo publicado por Giussani et al, en el año 2023 titulado “Técnica de resección perilesional del glioblastoma: ecografía intraoperatoria y hallazgos histológicos de los bordes de resección en un solo centro”, refiere que en el tratamiento del glioblastoma consiste en la extirpación máxima del tumor, en este estudio participaron n=40 pacientes diagnosticados de glioblastoma y fueron operados mediante la técnica de disección perilesional en el Hospital San Gerardo entre 2018 y 2021. Como resultados se obtuvo que 34 pacientes correspondientes al 85% se les realizó una resección total macroscópica, y el 7,5% de los pacientes recibieron una resección subtotal y parcial, respectivamente. Durante la cirugía, se obtuvieron un total de 76 márgenes, de los cuales 51 (67.1%) estaban libres de tumor y 25 (32.9%) estaban infiltrados. La mediana de la Supervivencia Sin Progresión (SSP) fue de 13.4 meses, siendo de 15.3 meses en el grupo con resección total (GTR) y de 9.6 meses en el grupo con resección subtotal (STR-PR) (30).

A este ensayo se asemeja un estudio de cohorte multicéntrico publicado por Müller et al, en el año 2021 en el cual se incluyeron 1033 pacientes de los cuales 729 se sometieron a la resección y 304 a una biopsia ya sea porque no era un sitio seguro para extirpar el tumor completo. A 235 pacientes que representan el 23% se les practicó la cirugía a los 3 días,

en comparación con 889 (86%) que se hizo en un mes. Por otra parte Fariña et al, en el 2020 realizó un ensayo, sobre la resección del GBM recidivante en pacientes de la tercera edad en el cual incluyó un grupo de 39 pacientes >65 años con opción de segunda resección en caso de recaída (31,32).

Los resultados revelan, a través del análisis de regresión de Cox, un beneficio significativo en la supervivencia, con un cociente de riesgo de 0.6 (intervalo de confianza del 95%: 0.36-0.9, valor  $p = 0.0427$ ), lo que indica una mejora muy significativa. En particular, para el grupo que fue sometido a resección, la supervivencia media fue de 18.0 meses (intervalo de confianza del 95%: 13.97-23.2 meses), en comparación con el grupo sin resección, cuya supervivencia media fue de 10.1 meses (IC del 95%: 8,09-20,9 meses) (32).

Dentro del panorama del tratamiento para el glioblastoma multiforme (GBM), la resección quirúrgica del tumor se establece como la norma de oro. Es crucial mencionar una técnica que ha revolucionado la identificación de la localización tumoral: el uso de fluoresceína. Acerbi et al. (2021) presentó un estudio que destaca tres aplicaciones principales de la fluoresceína durante la cirugía de gliomas malignos (MG): la resección guiada por fluoresceína de las MG con iluminación de luz blanca, la resección guiada por fluoresceína de las MG con un microscopio quirúrgico equipado con un filtro dedicado para la fluoresceína y la microscopía confocal para el análisis histopatológico intraoperatorio de las MG. Los datos recopilados sugieren que esta técnica, la cirugía guiada por fluoresceína, es segura y efectiva, logrando una alta tasa de eliminación total en las MG (33).

Este hallazgo se respalda con la investigación de Hohne et al. (2019), que incluyó a 106 pacientes con GBM recurrente. Los resultados revelaron la presencia de una tinción fluorescente brillante en todos los pacientes, mejorando significativamente la visibilidad del tumor y facilitando la resección tumoral. En la resonancia magnética (RM) posoperatoria, 17 pacientes (16 %) aún mostraron tejido tumoral residual. Sin embargo, en 89 pacientes (84%) se logró una resección total macroscópica. Es importante destacar que no se reportaron eventos adversos en el período postoperatorio. Estos estudios demuestran la utilidad y seguridad de la cirugía guiada por fluoresceína como una técnica efectiva para la resección tumoral en pacientes con GBM (34).

Algo semejante ocurre en el estudio realizado por Koc et al. en 2019, se llevaron a cabo dos grupos: el grupo 1, compuesto por 47 pacientes a los que se les administró fluoresceína, y el grupo 2, con 33 pacientes a los que no se les aplicó fluoresceína. Los resultados revelaron una mediana de supervivencia de 43.9 semanas en los pacientes que recibieron fluoresceína, en comparación con las 41.8 semanas en el grupo que no la recibió. A pesar de estas diferencias, no se encontraron disparidades estadísticamente significativas en la supervivencia entre los dos grupos (35).

Los datos obtenidos en nuestro estudio refuerzan la idea de que la inyección de fluoresceína es un procedimiento sencillo y efectivo, que permite aumentar notablemente el número de pacientes sometidos a una resección total macroscópica. Nuestra revisión sistemática sobre el uso de fluoresceína en el glioblastoma multiforme (GBM) ha explorado diversas aplicaciones y modalidades de esta técnica. Los resultados indican que la cirugía guiada por fluoresceína es segura, eficaz y práctica para lograr una tasa elevada de eliminación total del tumor. No obstante, para evaluar completamente el impacto de la cirugía guiada por fluoresceína en la supervivencia libre de progresión y la

supervivencia general, se requieren ensayos comparativos prospectivos adicionales. Estos estudios futuros serán fundamentales para validar y consolidar la eficacia de esta técnica en el contexto del tratamiento del GBM (34,35).

En los estudios mencionados, se hace referencia tanto al uso de la radioterapia intraoperatoria como a la estereotáxica. La radioterapia intraoperatoria se fundamenta en la comprensión del comportamiento dosimétrico de los haces de electrones, que interactúan con el tejido para crear una distribución uniforme de la dosis en profundidad. La capacidad de penetración de estos electrones en el tejido está directamente ligada a la energía del haz de radiación empleado (34).

La radiocirugía estereotáxica implica administrar una dosis elevada de radiación a un área reducida de tejido cerebral, utilizando haces delgados de radiación generados por unidades de megavoltaje como el Acelerador Lineal o el Gamma Knife. Estos haces se aplican desde múltiples ángulos convergentes y conformados, lo que crea un alto gradiente de dosis y evita la irradiación innecesaria del tejido cerebral circundante. Esta técnica ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, en comparación, ambas técnicas no difieren mucho en términos de cambios en la calidad de vida del paciente (34).

Quach et al, en su estudio sobre el tratamiento fotodinámico intersticial para el GBM revela que, 16 pacientes fueron tratados inicialmente con terapia fotodinámica intersticial (TFDI) como terapia local, seguida de quimiorradiación estándar. Se compararon retrospectivamente los resultados después de la TFD iPDT con los de una cohorte de 110 pacientes seleccionados positivamente, internamente, que fueron sometidos a resección tumoral completa seguida de quimiorradiación. La supervivencia libre de progresión fue

de 16,6 meses con un valor  $P= 0,04$  siendo clínicamente significativo en relación con la SG que fue de 28 meses con un valor  $p= 0,07$  que no tiene relevancia clínica (36).

Como otras opciones terapéuticas que hoy en día se han venido poniendo a prueba en diversos ensayos clínicos, está el uso de fármacos principalmente la temozolomida y el bevacizumab los mismos que han demostrado una buena respuesta, pero que gracias a los avances de las investigaciones se empezó a combinar con otros fármacos como lo indica en un estudio realizado por Reardon et al. en 2020 en Boston, se evaluó la respuesta al combinar nivolumab y bevacizumab en pacientes con glioblastoma multiforme (GBM) recurrente. El estudio incluyó un total de 369 pacientes, divididos aleatoriamente en dos cohortes: 184 pacientes tratados con nivolumab y 185 pacientes tratados con bevacizumab. Además, se analizó el estado de metilación del promotor MGMT, un indicador genético del tumor que puede predecir la respuesta al tratamiento. Se encontró que el promotor MGMT estaba metilado en el 23,4% de los pacientes tratados con nivolumab y en el 22,7% de los pacientes tratados con bevacizumab, mientras que el resto de los pacientes no mostraba metilación (37).

Después de un seguimiento de 9,5 meses, se comparó la mediana de la supervivencia general entre los dos grupos. Los resultados indicaron que la tasa de respuesta fue mayor en el grupo tratado con bevacizumab en comparación con el grupo tratado con nivolumab. Estos hallazgos sugieren que la combinación de bevacizumab podría ser más efectiva en pacientes con GBM recurrente, especialmente en aquellos con ciertas características genéticas específicas, como la metilación del promotor MGMT (37).

Contrariamente se publicó un estudio aleatorizado realizado por Nayak et al. en 2021, en el cual se evaluó la eficacia del pembrolizumab, tanto como monoterapia como en combinación con bevacizumab, en pacientes con glioblastoma recurrente. El estudio incluyó un total de 80 participantes con glioblastoma recurrente, que fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: el grupo A recibió pembrolizumab junto con bevacizumab, mientras que el grupo B recibió pembrolizumab como monoterapia (38).

En el grupo A, que consistió en 50 pacientes, se observó una mediana de supervivencia general de 8,8 meses con un intervalo de confianza del 95%, y una tasa de supervivencia libre de progresión del 26%. Por otro lado, en el grupo B, compuesto por 30 pacientes, la mediana de supervivencia general fue de 10 meses, y la tasa de supervivencia libre de progresión fue del 6,7% (38).

Los resultados del estudio llevaron a la conclusión de que el pembrolizumab resultó ser ineficaz tanto como monoterapia como en combinación con bevacizumab para el tratamiento del glioblastoma recurrente. Estos hallazgos indican que esta combinación de tratamientos no proporcionó beneficios significativos en términos de supervivencia y control de la progresión del tumor en comparación con otras opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con glioblastoma recurrente (38).

En esta perspectiva se publicaron artículos que usaban temozolomida con otros biomarcadores, En el estudio de fase III realizado por Lim et al. en 2022, se encontró que la combinación de nivolumab, radioterapia (R) y temozolomida (TMZ) no produjo una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes recién diagnosticados con glioblastoma multiforme (GBM) que tenían metilación indeterminada o metilación en el promotor MGMT. Los resultados del estudio indicaron que esta combinación de

tratamiento no proporcionó beneficios significativos en términos de supervivencia para este grupo específico de pacientes con GBM (39).

Dicho de otra manera, el ensayo clínico titulado "Tratamiento combinado con lomustina-temozolomida versus tratamiento estándar con temozolomida en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado con promotor de MGMT metilado (CeTeG/NOA-09)" realizado por Herrlinger et al. en 2019, se seleccionaron aleatoriamente 129 pacientes. De ellos, 66 recibieron temozolomida sola, mientras que el resto recibió la combinación de temozolomida y lomustina ( $p=0,0492$ ). Los resultados indicaron que la quimioterapia con lomustina-temozolomida podría mejorar la supervivencia en comparación con el tratamiento estándar solo con temozolomida en pacientes recién diagnosticados con glioblastoma que presentan metilación del promotor de MGMT (40).

En comparación con el estudio anterior que evaluó el uso de lomustina, un estudio multicéntrico aleatorizado publicado por Lombardi et al. en 2019 comparó el uso de Regorafenib con lomustina en pacientes con recurrencia de glioblastoma. En total, se seleccionaron 119 pacientes para recibir estos tratamientos, con una mediana de seguimiento de 15 meses. Al final del análisis, se observó que, de los 119 participantes, el 83% había fallecido, siendo un 71% del grupo de tratamiento con regorafenib y un 95% del grupo de lomustina. Esto sugiere que el tratamiento con regorafenib se asoció con una supervivencia significativamente mayor. En cuanto a los efectos adversos, se registró un 56% en el grupo de regorafenib y un 40% en el grupo de lomustina. En resumen, ambos estudios indican que la combinación de lomustina con ciertos biomarcadores puede aumentar la supervivencia de pacientes con glioblastoma multiforme (41).

En un estudio reciente llevado a cabo por Lassman et al. en 2022, se evaluó el uso de Selinexor oral en pacientes con varios tipos de tumores sólidos y hematológicos. Se

encontró que la mediana de las concentraciones en los tumores extirpados de los pacientes que recibieron Selinexor antes de la cirugía fue de 105.4 nmol/L, con un rango que varió entre 39.7 nmol/L y 291 nmol/L. En los grupos B, C y D, se observaron tasas de supervivencia libre de progresión (SPL) del 10.7%, 7%, y 17% respectivamente, y además se registró una reducción del tumor del 28%. Sin embargo, se reportaron eventos adversos graves en 26 pacientes, representando el 34% del total de participantes, y lamentablemente, uno de estos eventos (1.3%) resultó en un desenlace fatal. Entre los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento se incluyeron fatiga (61%), náuseas (59%), disminución del apetito (43%) y trombocitopenia (43%). Afortunadamente, estos efectos se pudieron controlar mediante cuidados de apoyo y ajuste de la dosis del tratamiento (42).

El estudio realizado por Bota et al. en 2022 investiga una vacuna de células dendríticas dirigida a células iniciadoras de tumores llamada AV-GBM-1. Los resultados revelan una tasa de éxito del 97%. Esta vacuna fue administrada a un total de 63 pacientes, de los cuales 57 comenzaron el tratamiento. Entre los efectos adversos observados, la cefalea y las convulsiones fueron los síntomas más predominantes. Estos resultados sugieren un alto grado de eficacia para la vacuna AV-GBM-1 en el tratamiento de pacientes con tumores cerebrales (43).

El estudio llevado a cabo por Sharma et al. examinó el uso de Dovitinib en pacientes con glioblastoma multiforme (GBM) recurrente. Después de analizar dos grupos de participantes, aquellos tratados y aquellos que no recibieron terapia antiangiogénica, los resultados indicaron que Dovitinib no mostró eficacia en prolongar la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en pacientes con GBM recurrente, independientemente de si habían recibido tratamientos antiangiogénicos previos, incluido el bevacizumab. Estos

hallazgos sugieren que Dovitinib no representa una opción efectiva para el tratamiento de GBM recurrente en pacientes previamente tratados con terapias antiangiogénicas (44).

El estudio realizado por Gallia et al. se encuentra en la fase I de investigación y ha arrojado resultados prometedores en el tratamiento del glioblastoma. Según este estudio, la combinación de mebendazol y temozolomida ha mostrado una excelente supervivencia en pacientes con glioblastoma. La supervivencia media fue de 21 meses, con un impresionante 41.7% de los pacientes sobreviviendo a los 2 años y un 25% a los 3 y 4 años. Además, se observó que los pacientes que recibieron el tratamiento durante un período más prolongado experimentaron significativamente una mayor supervivencia libre de progresión en comparación con aquellos que recibieron el tratamiento durante un tiempo más corto. Estos resultados preliminares sugieren un posible avance en el tratamiento del glioblastoma, aunque se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos y determinar la eficacia a largo plazo de esta combinación de medicamentos (45).

El estudio llevado a cabo por Tulika et al. se enfocó en la quimioterapia guiada por células madre del cáncer para evaluar su impacto en la supervivencia de pacientes con glioma recurrente. Los resultados mostraron una supervivencia media de 9 meses, lo que indicó una mejora significativa en comparación con el grupo de control ( $p=0.010$ ). Los pacientes tratados con quimioterapia guiada por células madre del cáncer también mostraron un riesgo significativamente reducido de mortalidad en comparación con el grupo de control, lo que sugiere que este enfoque terapéutico puede ser beneficioso para los pacientes con glioma recurrente (46).

En contraste, el estudio realizado por Stupp et al. en 2019 se centró en la combinación de radioterapia y temozolomida para el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM). En

este estudio, se observó que los pacientes que fueron sometidos a cirugía citorreductora y recibieron radioterapia junto con temozolomida tuvieron una supervivencia media de 14.6 meses. Por otro lado, cuando solo se utilizó radioterapia, la supervivencia se redujo a 12 meses. Estos resultados subrayan la importancia de la combinación de radioterapia y temozolomida en el tratamiento del GBM para mejorar la supervivencia de los pacientes (47).

Ambos estudios proporcionan información valiosa sobre diferentes enfoques terapéuticos para el glioma y el glioblastoma, respectivamente, mostrando mejoras en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, es fundamental tener en cuenta que se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos para validar estos resultados y determinar la eficacia a largo plazo de estos tratamientos (46,47).

En situaciones de recurrencia en gliomas de alto grado, la radioterapia se presenta como una opción altamente efectiva, ya que se ha comprobado que incrementa la tasa de supervivencia en pacientes. Aumentar las dosis a niveles superiores a 35-60 Gy se ha vinculado con un pronóstico más favorable y una mayor supervivencia global. Por lo tanto, es esencial tener un conocimiento detallado de la dosis empleada en tratamientos previos para poder administrar la dosis máxima posible en la zona afectada por la recidiva (5,47).

En la radioterapia convencional, se utiliza un haz externo de radiación que se enfoca en toda una región del cerebro que contiene el tumor. La radiación se divide en numerosas dosis pequeñas y se administra a lo largo de un extenso período de tiempo. Su principal desventaja radica en la necesidad de irradiar áreas extensas de tejido cerebral sano, lo que puede resultar en distintos niveles de daño, al mismo tiempo que el tumor puede no recibir la dosis óptima para un tratamiento efectivo. De acuerdo con varios expertos, el empleo de radioterapia en dosis elevadas después de la cirugía se ha asociado con una reducción en la tasa de avance del tumor. Esto, a su vez, se traduce en mejoras tanto en la supervivencia global como en el período libre de progresión del paciente (47).

Finalmente, el último artículo analizado fue publicado por Sierra et al, en el año 2019 acerca de los nuevos avances neuroquirúrgicos y biología molecular como método terapéutico en el glioblastoma. En el estudio se discutieron avances neuroquirúrgicos significativos en la resección del glioblastoma, así como las implicaciones de las células madre tumorales en el origen y control de la proliferación tumoral, junto con el efecto de la hipoxia en la dinámica celular del tumor. Además, se explicaron las alteraciones del ADN que llevan a la formación del tumor y las mutaciones del gen PTEN que se encuentran en el glioblastoma (48).

## **2. CONCLUSIONES**

Al concluir esta revisión, se confirma que el glioblastoma afecta principalmente a personas de edad avanzada, con una mayor prevalencia en hombres. Los resultados presentados señalan una posible conexión entre factores genéticos y ambientales como posibles desencadenantes del glioblastoma. La gravedad de los síntomas está relacionada con el tamaño del tumor: a medida que este crece, aumentan los síntomas y empeora el pronóstico. Sin embargo, los datos epidemiológicos precisos son difíciles de determinar debido a las discrepancias en los estudios, atribuidas a diferencias en la proporción de géneros en la población, el tamaño de las muestras y los criterios de inclusión y exclusión utilizados.

Se destaca la importancia de una evaluación clínica detallada y un historial médico completo en el diagnóstico. La interpretación de las técnicas avanzadas de resonancia magnética está estrechamente vinculada al conocimiento actual sobre la biología celular y molecular de los tumores cerebrales y está en constante evolución junto con los avances en estas áreas. Tanto las imágenes por resonancia magnética convencionales como las avanzadas se han establecido como estándar en la evaluación y pronóstico de estos tumores cerebrales.

Es fundamental reconocer que el tratamiento de los tumores cerebrales requiere la colaboración interdisciplinaria y un enfoque integral para cubrir todas las necesidades del paciente. Según este análisis, el tratamiento estándar para el glioblastoma multiforme implica la extirpación máxima del tumor y la radioterapia adyuvante la misma que resulto eficaz al aplicar dosis altas de radiación aumentando la supervivencia de los pacientes con GBM recidivante luego de una cirugía. De la misma manera se demostró el beneficio en la sobrevida de los enfermos al realizar radiocirugía intraoperatoria y estereotáxica. Además, se han llevado a cabo ensayos clínicos que investigan nuevas estrategias terapéuticas, como la combinación de fármacos como temozolamida y bevacizumab, que han demostrado aumentar la supervivencia y ralentizar la progresión de la enfermedad. Se espera que en el futuro se encuentre un camino para detener la progresión tumoral y, finalmente, lograr una cura definitiva para el glioblastoma.

## RECOMENDACIONES

Seguir las siguientes recomendaciones en base a los siguientes algoritmos basados en el diagnóstico y tratamiento:

Gráfico 6. Algoritmo del diagnóstico del glioblastoma multiforme.

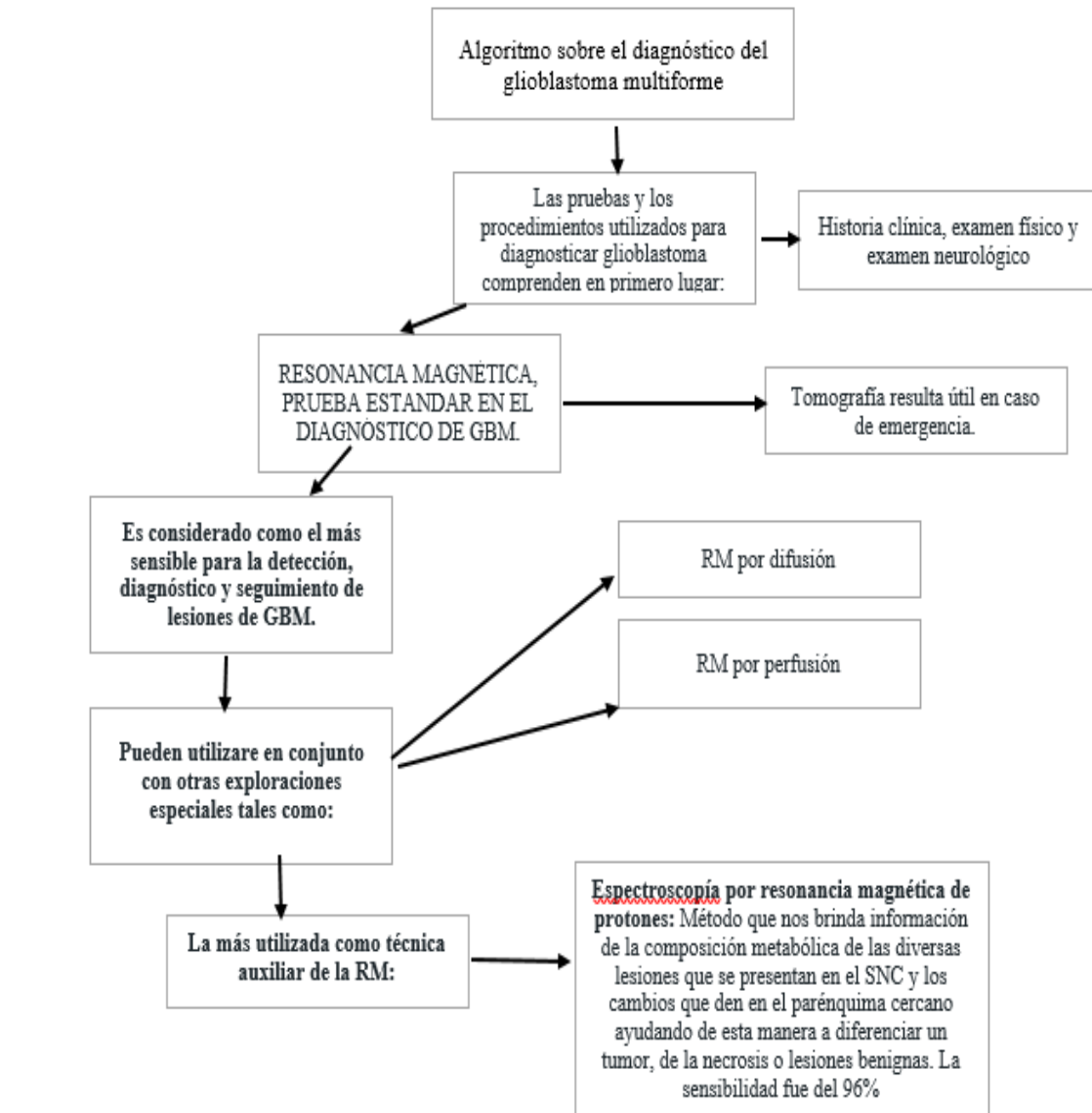
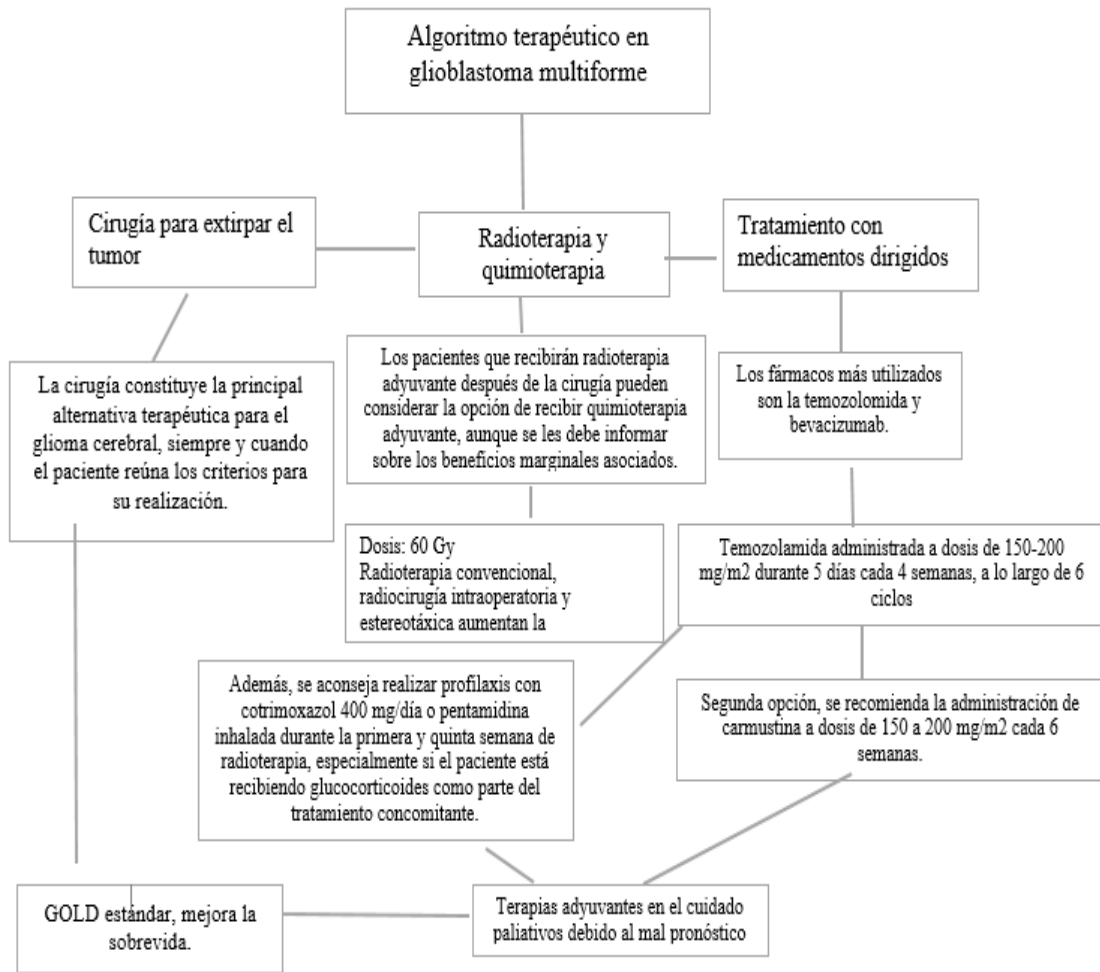


Gráfico7. Algoritmo terapéutico del glioblastoma multiforme.



## **CONFLICTO DE INTERESES**

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFIA

1. Torres Rodríguez M, Murcia García K, Cruz Baquero C, & Infante Cruz A. Inmunopatología del Glioblastoma Multiforme y su importancia en el ámbito clínico. *Rev. Cienc Bioméd.* 2022; 11(2): 163- 178. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3738>
2. Phuphanich S. Glioblastoma y astrocitoma maligno. *American Brain Tumor Association* [Internet]. 2019; 3-20. <https://n9.cl/h6w14y>
3. Coasaca-Torres J, Alzamora Jiménez A. Glioblastoma multiforme de larga sobrevida sin recurrencia, reporte de caso. [Artículo de Caso].2019;18 (2):81-87. <https://doi10.25176/rfmh.v18.n2.1290>.
4. Díaz-Ojeda J, Reyes-Tápanes M, Rodríguez-Sánchez L, Sierra-Benítez E. Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme. **Progaleño** [revista en Internet]. 2020;3(2). <https://n9.cl/6tjn3>
5. Tejada Solís S, Plans Ahicart G, Iglesias Lozano I, de Quintana Schmidt C, Fernández Coello A, Hostalot Panisello C, et al. Consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas elaborado por el Grupo de Trabajo de Neurooncología (GTNO) de la SENECS. *Neurocir (Engl Ed)* [Internet]. 2020;31(6):289–98. <https://n9.cl/3cgli>
6. Sinning O, Fariña B, Valenzuela M Raúl, Bennett C, Riveros P, Torres Francisco et al. Consenso Chileno Para el Diagnóstico y Tratamiento De Gliomas del Adulto. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* 2022; 60(1): 102-115. <https://n9.cl/ftht4>
7. González C, Martínez-Tlahuel J, Juárez A, Arellano A. Tratamiento del paciente con glioblastoma multiforme: nuevas alternativas para el abordaje multidisciplinario, enero 2020. <https://n9.cl/oiq21>
8. Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. *Rev médica Clín Las Condes.* 2017;28(3):332–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.001>
9. Matsui, J.K., Allen, P.K., Perlow, H.K. et al. Factores pronósticos para pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con gliomas de grado 4 sin GPID: una experiencia institucional conjunta contemporánea. *J Neurooncol* 163, 717–726 (2023). <https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1007/s11060-023-04386-4M>
10. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of glioblastoma multiforme—literature review. *Cancers (Basel).* 2022;14(10):2412. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14102412>

11. Liu R, Liu Z, Zhao Y, Cheng X, Liu B, Wang Y, et al. GNG12 as A novel molecular marker for the diagnosis and treatment of glioma. *Front Oncol.* 2022;12. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.726556>
12. Neftel C, Laffy J, Filbin MG, Hara T, Shore ME, Rahme GJ, et al. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. *Cell* [Internet]. 2019;178(4):835-849.e21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.024>
13. Noch EK, Sait SF, Farooq S, Trippett TM, Miller AM. A case series of extraneural metastatic glioblastoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Neurooncol Pract.* 2021 [citado el 14 de octubre de 2023];8(3):325–36. <https://academic.oup.com/nop/article/8/3/325/6127081>
14. Kanderi T, Gupta V. Glioblastoma Multiforme. En: *StatPearls* [Internet]. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558954/>
15. Sierra Benítez E, León Pérez M, Hernández, G. Comportamiento de los gliomas de alto grado en el servicio Neurocirugía de Matanzas. *Rev. Med. Electrón.* 2019; 41(5):1129-1141. <https://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3196>
16. Pérez PO, Baró AE, Suarez JE, Crespo PP, Baró AV, Rosales AE. Caracterización de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme. *Act Méd.* 2022;23(1). <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/264/pdf>
17. Torres Rodríguez MP, Murcia García KA, Cruz Baquero CA, Infante Cruz A. Inmunopatología del Glioblastoma Multiforme y su importancia en el ámbito clínico. *Rev. Cienc Bioméd.* 2022; 11(2): 163–178. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3738>
18. Díaz J, de la Caridad Reyes Tápanes M, Sánchez LR, Benítez EMS. Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme. *Progaleno.* 2020;3(2):87–102. <https://revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/article/view/165/69>
19. Ballesteros M, Espinosa J, Rodriguez J et al. Valoración mediante resonancia magnética del glioblastoma [Internet]. *Edu. co.* 2019. <https://bonga.unisimon.edu.co/bitstream/handle/20.500.12442/4562/Valoracresonamagnetglioblastoma.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
20. Okuma C, Fernández R. Evaluación de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética. *Rev médica Clín Las Condes.* 2017;28(3):360–77.

- <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-evaluacion-de-gliomas-por-tecnicas-S0716864017300627>
21. Ugarte D, Ugarte J et al. Espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con tumores gliales cerebrales. Medigraphic.com. [cited 2023 Oct 14]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cmq-2013/cmq132c.pdf>
  22. Surur Alberto, Cabral José Facundo, Marangoni Alberto, Marchegiani Silvio, Palacios Claudio, Herreras Enrique et al. Aportes de la espectroscopía por resonancia magnética en las lesiones cerebrales. Rev. argent. radiol. 2020; 74(3): 239-248.[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1852-99922010000300005](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922010000300005)
  23. Laino ME, Young R, Beal K, Haque S, Mazaheri Y, Corrias G, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging in gliomas: clinical diagnosis and radiotherapy planning. BJR Open. 2020;2(1):20190026. <http://dx.doi.org/10.1259/bjro.20190026>
  24. Sgarbi DN, Telis. O. Aportes de la espectroscopía por resonancia magnética en la diferenciación entre metástasis encefálica única y glioma de alto grado [Internet]. Webcir.org. [citado 2023 de octubre de 14]. Disponible en: <https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/septiembre13/ur>
  25. Han RH, Johanns TM, Roberts KF, Tao Y, Luo J, Ye Z, et al. Diffusion basis spectrum imaging as an adjunct to conventional MRI leads to earlier diagnosis of high-grade glioma tumor progression versus treatment effect. Neurooncol Adv [Internet]. 2023;5(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/noajnl/vdad050>
  26. John F, Bosnyák E, Robinette NL, Amit-Yousif AJ, Barger GR, Shah KD, et al. Multimodal imaging-defined subregions in newly diagnosed glioblastoma: impact on overall survival. Neuro Oncol. 2019;21(2):264–73. <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/21/2/264/5140157>
  27. Long H, Zhang P, Bi Y, Yang C, Wu M, He D, et al. MRI radiomic features of peritumoral edema may predict the recurrence sites of glioblastoma multiforme. Front Oncol. 2023;12. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.1042498>
  28. Gatson, N.T.N., Bross, S.P., Odia, Y. et al. Marcador de imágenes tempranas de glioblastoma en progresión: una ventana de oportunidad. J Neurooncol. 2020; 148: 629–640. <https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1007/s11060-020-03565-x>
  29. Blobner J, Dengler L, Blobner S, Eberle C, Weller J, Teske N, et al. Significance of molecular diagnostics for therapeutic decision-making in recurrent glioma.

- Neurooncol Adv. 2023; 5(1).  
<https://academic.oup.com/nea/article/5/1/vdad060/7160638>
30. Giussani, C., Carrabba, G., Rui, C.B. *et al.* Técnica de resección perilesional del glioblastoma: ecografía intraoperatoria y hallazgos histológicos de los bordes de la resección en una sola experiencia de centro. *J Neurooncol* **161**, 625–632 (2023). <https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1007/s11060-022-04232-z>
  31. Müller DMJ, De Swart ME, Ardon H, Barkhof F, Bello L, Berger MS, et al. Timing of glioblastoma surgery and patient outcomes: a multicenter cohort study. *Neurooncol Adv* [Internet]. 2021;3(1). <http://dx.doi.org/10.1093/nea/nl/vdab053>
  32. Fariña Nuñez MT, Franco P, Cipriani D, Neidert N, Behringer SP, Mader I, et al. Resection of recurrent glioblastoma multiforme in elderly patients: a pseudo-randomized analysis revealed clinical benefit. *J Neurooncol*. 2020;146(2):381–7. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-020-03393-z>
  33. Acerbi F, Cavallo C, Broggi M, Cordella R, Anghileri E, Eoli M, et al. Fluorescein-guided surgery for malignant gliomas: a review. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2019;37(4):547–57. <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-014-0546-6>
  34. Höhne J, Schebesch K-M, de Laurentis C, Akçakaya MO, Pedersen CB, Brawanski A, et al. Fluorescein sodium in the surgical treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *World Neurosurg*. 2019;125:58–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.024>
  35. Koc K, Anik I, Cabuk B, Ceylan S. Fluorescein sodium-guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation. *Br J Neurosurg*. 2008;22(1):99–103. <http://dx.doi.org/10.1080/02688690701765524>
  36. Quach, S., Schwartz, C., Aumiller, M. *et al.* Terapia fotodinámica intersticial para el glioblastoma recién diagnosticado. *J Neurooncol* **162**, 217–223 (2023). <https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1007/s11060-023-04284-9>
  37. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: The CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020;6(7):1003. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024>
  38. Nayak L, Molinaro AM, Peters K, Clarke JL, Jordan JT, de Groot J, et al. Randomized phase II and biomarker study of pembrolizumab plus bevacizumab versus pembrolizumab alone for patients with recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(4):1048–57. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2500>

39. Lim M, Weller M, Idbaih A et al. Ensayo de fase III de quimiorradioterapia con temozolomida más nivolumab o placebo para recién diagnosticados glioblastomas con promotor MGMT metilado. *Neuro-Oncology*. 2022; 24: 1935-1949. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac116>.
40. Herrlinger U. Tratamiento combinado con lomustina-temozolomida versus tratamiento estándar con temozolomida en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado con promotor de MGMT metilado (CeTeG/NOA-09): un ensayo aleatorizado, abierto, de fase 3 [Internet]. *Lancet Oncology*. 2019 [citado 2023 de octubre de 14]. Disponible en: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT01149109>
41. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, Eoli M, Rudà R, Faedi M, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):110–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30675-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30675-2)
42. Lassman AB, Wen PY, van den Bent MJ, Plotkin SR, Walenkamp AME, Green AL, et al. A phase II study of the efficacy and safety of oral selinexor in recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28(3):452–60. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-2225>
43. Bota DA, Taylor TH, Piccioni DE, Duma CM, LaRocca RV, Kesari S, et al. Phase 2 study of AV-GBM-1 (a tumor-initiating cell targeted dendritic cell vaccine) in newly diagnosed Glioblastoma patients: safety and efficacy assessment. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-022-02552-6>
44. Sharma M, Schilero C, Peereboom DM, Hobbs BP, Elson P, Stevens GHJ, et al. Phase II study of Dovitinib in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* [Internet]. 2019;144(2):359–68. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-019-03236-6>
45. Gallia GL, Holdhoff M, Brem H, Joshi AD, Hann CL, Bai R-Y, et al. Mebendazole and temozolomide in patients with newly diagnosed high-grade gliomas: results of a phase 1 clinical trial. *Neurooncol Adv*. 2021;3(1). <http://dx.doi.org/10.1093/noajnl/vdaa154>
46. Tulika R, Sengupta S, Glantz MJ, Green RM, Yu A, Aregawi D, et al. Cancer stem cell assay-guided chemotherapy improves survival of patients with recurrent glioblastoma in a randomized trial. *Cell Rep Med*. 2023;4(5):101025. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101025>

47. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Tumores Cerebrales y Grupos de Radioterapia; Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá. Radioterapia más temozolomida concomitante y adyuvante para el glioblastoma. *N Engl J Med.* 2019 10; 352(10):987-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
48. Sierra Benítez EM, León Pérez MQ, Morales Fuentes MA. Avances neuroquirúrgicos y biología molecular en el tratamiento del glioblastoma multiforme. *Rev medica electron.* 2019;1230–41. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1094125>

## ANEXOS

### Protocolo

#### 1. DATOS GENERALES DEL PROYECTO DE TITULACIÓN

<b>TÍTULO:</b>	
<i>Diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme. Revisión sistemática.</i>	
<b>UNIDAD ACADÉMICA:</b>	
Salud y Bienestar	
<b>CARRERA:</b>	
Medicina	
<b>RESPONSABLE(S) DEL PROYECTO:</b>	
<i>Autora: Joselyn Natalia Cárdenas Estrella Tutor: Dr. Larry Miguel Torres Criollo.</i>	
<b>TIEMPO DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO</b>	
Duración del proyecto en meses:	<i>7 meses.</i>
<b>FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO</b>	
Monto total del financiamiento para ejecutar el PROYECTO en dólares de los Estados Unidos de Norteamérica (USD)	Monto en (USD): \$205.

#### DESCRIPCIÓN DE LA PROPUESTA

##### RESUMEN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**Antecedentes:** El GBM, su incidencia se estima entre 3-4 casos por 100 000 habitantes. Es considerado un tumor de carácter agresivo con un mal pronóstico y con una tasa de supervivencia muy baja en relación con otros tipos de cánceres como en AA Y OA que se presentan en edades tempranas y con una tasa de supervivencia de 24 meses, además su índice de recurrencia también es alto. Por causas poco conocidas, su incidencia parece haber aumentado, sobre todo en la población mayor de 65 años. **Objetivo:** Describir, las principales técnicas y alternativas empleadas en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme. **Metodología:** Se realizará una investigación con un enfoque cualitativo, diseño no experimental, de tipo descriptivo y analítico de revisión bibliográfica acerca de Diagnóstico y tratamiento del

glioblastoma multiforme. Para la estructura de la investigación se utilizará la Guía Prisma 2020. Se acude a artículos científicos publicados desde el 2019, en español, portugués e inglés usando buscadores científicos como Medline, Scopus, PubMed, Google académico y Web of Science. **Resultados:** Los resultados se presentarán de acuerdo a los objetivos conforme a los objetivos planteados en la investigación.

## **PALABRAS CLAVE**

Tumores primarios, glioblastoma multiforme, neoplasias, glioma, Difusión de imágenes por resonancia magnética, resección quirúrgica.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

Los gliomas son los tumores cerebrales primarios más frecuentes, los mismos que derivan de las células gliales; aproximadamente representan un 30-40% de todos los tumores intracraneales.

En los últimos años, se ha visto un aumento considerable de casos en hombres más que en mujeres, cuyas cifras indican: que existe 5,06 por cada 100000 mujeres; mientras que en hombres hay 7,14 por cada 100000 a nivel mundial. En EE-UU, también existe una cifra considerable sobre la incidencia de los tumores cerebrales primarios se estima 18 por cada 100,000 en una proporción hombre-mujer 6:4, lo que significa que cada año hay 40,000 casos nuevos. Otro dato importante es que en relación a otros países la tasa de mortalidad está directamente relacionado con el tamaño de la población.

El GBM, su incidencia se estima entre 3-4 casos por 100 000 habitantes. Es considerado un tumor de carácter agresivo con mal pronóstico y con una tasa de supervivencia muy baja en relación con otros tipos de cánceres como astrocitoma (AA) y oligoastrocitoma (OA) que se presentan en edades tempranas y con una tasa de supervivencia de 24 meses, además su índice de recurrencia también es alto. Por causas poco conocidas, su incidencia parece haber aumentado, sobre todo en la población mayor de 65 años.

“En Ecuador, en base a estudios publicados según el registro nacional sobre tumores cerebrales se mostró que existe una prevalencia de 47 por cada 100.00 hombres afectados en comparación con las mujeres, de las cuales se evidenció una tasa de 3,7 por 100.000 mujeres estos datos entre el año 2006-2010.

Otro estudio realizado en nuestro país sobre prevalencia de los tumores cerebrales en el Hospital Naval Guayaquil del año 2010 al año 2018, con 103 pacientes que fueron diagnosticados con neoplasia cerebral demostró que, el tumor cerebral con mayor prevalencia fue el astrocitoma de grado II (27,18%), además comprobó también que existe una mayor prevalencia en pacientes en un rango de edad de 39-58 años (42,7%), de igual manera se mostró que hay mayor predominio en el género masculino con 51.45%. Dentro de lo que corresponde con el plan terapéutico y diagnóstico, el método que más se usó fue la biopsia más resección con un 85,44% y en cuanto al tratamiento coadyuvante con mayor prevalencia fue la quimioterapia con un 23,3%.

## **JUSTIFICACIÓN**

Con el paso de los años, diversas técnicas diagnósticas se han venido actualizando como es la RM, la cual abarca técnicas como difusión, perfusión y espectroscopia por RM, las cuales nos permiten evaluar distintas características fisiopatológicas de los gliomas cerebrales. Una RM convencional nos brinda una buena

aproximación diagnóstica, pero a veces esta técnica no es suficiente para determinar tumores más complejos como es el caso de los gliomas.

La base del tratamiento está orientado a la resección total del tumor, pese a las dificultades que se presenten durante el procedimiento. Pues en sí, este método quirúrgico busca reducir el déficit neurológico e intentar prolongar el tiempo de vida del paciente y su calidad de vida. Posterior a la cirugía se continúa con radioterapia y quimioterapia adyuvante. A parte de estos planes terapéuticos, existen otros tratamientos como los inhibidores del angiogénesis mostrando un beneficio en aquellos pacientes que fueron intervenidos previamente.

Hoy en día, con el avance de la tecnología se ha venido mejorando métodos tanto diagnósticos para detectar de una manera precoz la presencia de dicho tumor y poder con ello alcanzar un tratamiento oportuno, con el fin de aumentar el periodo de supervivencia del paciente. Se espera que los resultados de la investigación contribuyan con el colectivo investigativo y sean un incentivo para que en un futuro se realicen estudios de intervención acerca de este tema.

## **MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE**

### **Definición**

“El Glioblastoma (GB), llamado también astrocitoma grado IV, es un tumor agresivo que se origina de las células de la glía, poco diferenciado, con alto grado de malignidad, asociado invariablemente a un mal pronóstico. Es el tumor primario del sistema nervioso central (TPSNC) más común y devastador, a pesar de que se ha incrementado la comprensión de sus fundamentos moleculares”.

### **Epidemiología**

En general, los tumores del SNC, corresponden al 2% en relación a otros cánceres. Como se afirmará luego, se presenta desde lesiones benignas y bien diferenciadas como es el caso de los meningiomas, hasta lesiones malignas poco diferenciadas e invasivas como es el caso del GBM.

El GBM, es uno de los tumores más frecuentes y con mayor malignidad y agresividad. Representando alrededor del 50% de todos los tumores primarios que han sido diagnosticados y un porcentaje inferior del 20% de tumores intracraneales.

En la primera mitad del siglo XIX, este tumor se definió como sarcoma debido a que tenía un origen mesenquimatoso. “En 1863, Virchow demostró su origen glial y fue F.B. Mallory, en una memoria de 1914, quien propuso el término glioblastoma multiforme; pero no fue hasta el año 1925 que se obtuvo su descripción completa por parte de J. Globus e I. Strass”.

Hoy se sabe que el GBM es la forma más maligna de astrocitoma, predomina más en el sexo masculino en relación al femenino y durante la quinta y sexta década de vida. Las causas o factores que lo predisponen no están claros, pero se podría atribuir a factores genéticos y ambientales. Así también, la incidencia de GB en la etnia caucásica aproximadamente duplica la de la raza negra.

De la misma forma, otros factores asociados a su desarrollo son el estilo de vida sobre todo en base al consumo de drogas, tabaco y alcohol lo cual ha demostrado tener una relación significativa.

También, se ha relacionado con otros factores como antecedentes de alergias o atopia, al igual que el uso de ciertos antiinflamatorios como un efecto protector, especialmente en individuos sin historia previa de asma o alergia.

## **Fisiopatología**

Se sabe que el GBM tiene muchas mutaciones genéticas y epigenéticas, con referencia a su característica maligna su crecimiento, proliferación y angiogénesis son anormales gracias a estas mutaciones. Es por ello, que es de gran importancia saber primero identificar para posterior clasificar las mutaciones y de esta manera poder comprender la manera en la que se está comportando el tumor y si presentara resistencia al tratamiento a lo largo de su evolución (10).

Además de la mutación que se da en la célula madre de GBM, existe la presencia de otros tipos de mutaciones que se van desencadenando en el transcurso del tiempo; es así que en base a esto podemos clasificar al glioblastoma en primario y secundario. Los tumores primarios son aquellos que surgen de precursores de las células madre neurales, mientras que los secundarios surgen a partir de células neurales maduras, como es el caso de los astrocitos.

La alteración de esta información genética, que genera como resultado la supresión y expresión de genes en comparación con células cerebrales sanas, va a transmitir ciertos cambios a nivel tanto de la matriz celular como extracelular y a partir de esto surgen una gran variedad de formas bioquímicas. Es por esto que su nombre de multiforme se debe a esta diversidad genotípica.

## **Manifestaciones clínicas**

Se manifiestan en base a su localización, diseminación cerebral y el efecto tumoral que ejerce sobre la presión intracraneal.

De la misma forma, ciertas manifestaciones contribuirán a que el paciente presente un deterioro clínico más rápido como es: el edema, la destrucción tisular, convulsiones, ciertas crisis epilépticas. A pesar de su mal pronóstico el GB, la idea de establecer un tratamiento estándar ayuda en el intento de mejorar la calidad de vida de los pacientes y mantener la función cognitiva.

La presentación clínica puede variar, en el caso de gliomas de menor grado, no existe signos específicos de alarma lo que conlleva a un infra diagnóstico del GB, pero siempre y cuando este dentro de tiempo. Entre otros, podemos encontrar ataxia, mareos, cefalea, alteraciones visuales en forma de visión borrosa, diplopía y síncope.

Algunos pacientes con GBM, tienen de característica una cefalea holocraneal, cuya intensidad es moderada y con un predominio nocturno o en las mañanas. Esto se debe gracias al aumento de la presión intracraneal la misma que aumenta por la presencia y crecimiento del tumor. Otros síntomas debidos al aumento de presión intracraneal son mareos, fatiga y deterioro cognitivo progresivo, náuseas, vómitos.

En tumores que se localizan en la parte frontal son típicas las alteraciones de la personalidad y del humor, síntomas en muchas ocasiones de difícil identificación y fácilmente confundibles con alteraciones psicológicas propias de la edad o con trastornos psicógenos.

“Las alteraciones y déficits sensitivo-motores aparecen como síntoma de debut en aproximadamente un 20% de los pacientes con GB. Aproximadamente un 5% de los pacientes debuta con afasia debido a tumores localizados en el hemisferio dominante del habla (el izquierdo en la mayoría de la población)”.

También se puede presentar en los pacientes cuadro de afasia o deterioro sensitivo-motores a causa de una falla tisular post-ictal, y esto se manifiesta sobre todo en pacientes cuya lesión está a nivel del lóbulo temporal. Existe un porcentaje de pacientes con GBM que pueden presentar cuadros de epilepsia (24-68%).

Algunos autores, asocian la epilepsia como primer síntoma con mejor pronóstico, posiblemente debido a una correlación con la localización del tumor cortical y menor tamaño de la lesión, lo que sugiere una mayor probabilidad de resección completa y diagnóstico precoz.

### **Diagnóstico**

Luego de una correcta historia clínica y signos que se encuentra durante el examen físico, complementamos el diagnóstico con métodos de imagen radiológica que son una herramienta fundamental para su detección temprana y seguimiento de las lesiones como tal estas pueden ser una tomografía de cráneo cerebral o resonancia magnética.

Otro aspecto importante sobre los métodos diagnósticos, es que nos van a servir para realizar una valoración ante la respuesta del tratamiento que se haya aplicado al paciente y de esta manera detectar recidivas de manera precoz.

**Tomografía de cráneo (TAC):** A través de esta técnica de imagen la lesión del GBM se puede evidenciar como una lesión de bordes irregulares, hipodensa y dishomogénea debido a zonas de necrosis que tienen mayor hipodensidad y ciertas zonas sólidas hiperdensas que indican que existe mayor crecimiento y por ende mayor grado de malignidad. Hay un patrón característico que también se puede apreciar gracias a las áreas hemorrágicas que se evidencia desde focos pequeños a zonas hemáticas que como tal ya cubren toda la lesión y es la morfología en “mariposa” pero se ve cuando el tumor está en ambos hemisferios a través del cuerpo calloso.

El uso de contraste en la tomografía es específico en caso de emergencia, ya que nos brinda una imagen de mayor calidad. La Tac es el método de elección en casos de que el paciente presente hemorragias agudas, hidrocefalia o lesiones que desplacen otras estructuras cerebrales. Sin embargo, cabe recalcar el papel actual de la TC en el diagnóstico y seguimiento del GB es meramente complementario.

**Resonancia magnética (RM):** Este método es considerado como el más sensible para la detección, diagnóstico y seguimiento de lesiones de GBM, en la imagen se puede apreciar 3 patrones típicos que se van a presentar como imágenes hiperintensas a nivel de T2 e hipo- iso o hiperintensas en T1 todo esto en relación a productos de degradación de la hemoglobina, del contenido proteico, presencia de hemorragia y neovascularización rica con áreas puntiformes y serpiginosas que indica ausencia de señal de flujo, esto se va a presentar como una masa única con signos de necrosis tumoral, células con alta actividad proliferativa y un área peritumoral amplía con la presencia de edema vasogénico esto se da debido a que hay zonas de neovascularización que carecen de barrera hematoencefálica, lo que justifica tanto la abundante impregnación como el edema vasogénico perilesional debido al paso de líquido al medio extracelular.

### **Diagnóstico radiológico mediante empleo de nuevas técnicas asociadas al empleo de RMN.**

“Con el paso del tiempo se han realizado nuevos avances tecnológicos que han permitido valorar aspectos ultraestructurales, metabólicos y funcionales del SNC así aparecen “nuevas” secuencias como la difusión (DWI), tractografía (DTI), perfusión (PWI) y espectroscopia (MRS) que aportan elementos de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con tumores del SNC”.

**RNM por difusión:** Esto se explica en función de la ley de Fick, que menciona “difusión es el flujo neto de partículas de un medio de mayor concentración a uno de menor concentración lo cual indica la dirección que sigue un flujo”. Esta técnica, nos indica ciertas condiciones del SNC que limitan la difusión de moléculas de agua, como, por ejemplo, información sobre la celularidad de un tumor, el edema citotóxico

en infarto, o sobre abscesos que contienen fluido viscoso. Entonces, a través de este método podemos valorar el grado en el que se encuentra el tumor cerebral, su celularidad, estudio de los tractos de sustancia blanca cercanos a la lesión, estudiar el edema peritumoral y analizar el estado postquirúrgico sabiendo que el GBM delimita con una mayor cantidad de volumen en el medio intracelular a causa de una difusibilidad del agua causada por la reducción relativa del medio extracelular.

**Tractografía:** Dentro de otra técnica innovadora esta la tractografía, dicha técnica no va a permitir reconstruir la sustancia blanca para de esta manera poder reconocer y detectar alteraciones de los fascículos de la sustancia blanca lo cual nos va a permitir determinar la pérdida de continuidad de las fibras, además es usado principalmente para la proyección quirúrgica en tumores (14,15).

**Perfusión (PWI):** este tipo de estudio, no va a dar información hemodinámica. Además nos va a permitir evaluar el grado de neovascularización tumoral y permeabilidad capilar, para poder establecer el grado y por ende también el pronóstico de este tipo de tumores.

**Espectroscopía por resonancia magnética de protones:** Método que nos brinda información de la composición metabólica de las diversas lesiones que se presentan en el SNC y los cambios que den en el parénquima cercano ayudando de esta manera a diferenciar un tumor, de la necrosis o lesiones benignas. La sensibilidad fue del 96%.

“En conclusión, en cuanto a manifestación de metabolitos en los gliomas podemos determinar un aumento en el pico de colina lo que refleja un aumento del recambio de membrana y una disminución en el pico de N-acetil aspartato, que refleja disminución celular neuronal, así como niveles elevados de lactato por la naturaleza de este tumor de componerse además por tejido necrótico”.

## **Tratamiento**

### **Protocolos clínicos, desafíos y estrategias para el tratamiento de GBM**

El tratamiento de primera línea para el GBM consiste en la resección quirúrgica para extirpar la mayor cantidad posible de tejido tumoral y quimioterapia y radioterapia para erradicar las células tumorales restantes y prevenir la recurrencia. El tratamiento y la atención estándar para pacientes con GBM recién diagnosticados son los siguientes:

Se sospechó un diagnóstico de GBM porque el paciente presentó dolor de cabeza, náuseas y mareos. Diagnóstico inicial de GBM mediante imágenes por resonancia magnética (IRM) y tomografía computarizada (TC) y confirmación posterior mediante análisis anatomopatológico; al paciente se le diagnostica GBM y se le da una receta optimizada teniendo en cuenta su edad, como el área de incisión y la dosis, la progresión del tumor y localización del tumor. Primero, se realiza una resección quirúrgica para extirpar la mayor parte del tumor de una sola vez, dejando márgenes mínimos determinados por imágenes de diagnóstico. La terapia adyuvante, incluida la quimioterapia y la radioterapia, se administra periódicamente como terapia adyuvante para eliminar las células tumorales residuales en los márgenes quirúrgicos o como tratamiento de segunda línea si recurre el GBM. Muchos agentes anticancerígenos se han desarrollado y utilizado clínicamente.

La temozolomida (TMZ) es el fármaco de quimioterapia estándar utilizado para el tratamiento de GBM debido a su baja toxicidad sistémica y eficacia terapéutica. Estas opciones de tratamiento postoperatorio se

consideran según la condición del paciente y si el tumor ha progresado o recidivado (16). Para superar los desafíos clínicos del tratamiento de GBM, se han explorado nuevos enfoques terapéuticos en estudios preclínicos y varios han ingresado en ensayos clínicos. Estos métodos se pueden dividir en tratamiento sintomático y radical. El tratamiento sintomático hace hincapié en devolver al paciente a su estado original mediante el alivio de los síntomas, mientras que el tratamiento radical se centra en eliminar la causa de la enfermedad para lograr una curación completa. Sin embargo, dado el mal pronóstico y la alta mortalidad. Para GBM, la mayoría de los estudios sobre el tratamiento de GBM favorecen el tratamiento curativo.

### **Cirugía**

El objetivo principal de la cirugía es reducir el número de células tumorales. La resección quirúrgica, el tratamiento de primera línea más popular para GBM, es un ejemplo clásico de tratamiento curativo porque elimina la mayor parte del tumor de una sola vez. Pero las células GBM invasivas se infiltran en áreas del cerebro.

Tejido normal adyacente al tumor, lo que desdibuja el límite entre el tumor y el tejido normal, lo que dificulta la resección completa del tumor (16). Dado que la extirpación completa de los tumores mediante resección es esencial para mejorar la supervivencia del paciente, se desarrolló la cirugía guiada por fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) para distinguir visualmente las células tumorales de las células normales y mejorar la eficiencia quirúrgica (16). Cuando el 5-ALA se administra por vía oral, se metaboliza a protoporfirina IX fluorescente (PpIX), que se acumula principalmente en las células.

Células tumorales porque las células tumorales carecen de ferroquelatasa, una enzima que metaboliza PpIX a hemo. Por lo tanto, las fuertes señales fluorescentes de PpIX de las células tumorales pueden ayudar a los cirujanos a eliminarlas de manera más eficiente, mejorando así la eficiencia de la resección del tumor en la cirugía.

**Biopsia estereotáxica:** Es una técnica utilizada en neurocirugía que requiere la introducción de un dispositivo externo para guiar una sonda u otro instrumento a un objetivo específico en el sistema nervioso central y es adecuada para tumores localizados en la zona elocuente o partes inaccesibles del cerebro, tumores pequeños con déficit neurológico mínimo y en pacientes cuyo estado clínico es inestable y la anestesia está contraindicada.

**La cirugía con Gamma knife:** GBM recurrente alternativa a la cirugía abierta, con tasas de complicaciones y beneficios significativamente más bajas tasa de supervivencia versus reintervención.

### **Radioterapia y quimioterapia**

Después de la cirugía, la progresión y la recurrencia de GBM se monitorearon continuamente, y luego los pacientes recibieron terapia adyuvante, que incluye radioterapia y quimioterapia oral. En radioterapia, una dosis de radiación de 60 a 65 Gy en el área objetivo se considera óptima para el tratamiento. Sin embargo, las células tumorales en áreas hipóxicas del cerebro tienden a resistir la radioterapia. Además, el daño colateral a las áreas cerebrales normales es inevitable, ya que la irradiación del tejido normal adyacente provoca una citotoxicidad no específica.

Por lo tanto, un nivel moderado de radioterapia con quimioterapia concomitante con TMZ (es decir, Oral) para mejorar la eficacia general del tratamiento y reducir el riesgo de efectos secundarios de la radioterapia. Los estudios muestran que los pacientes que reciben radioterapia y quimioterapia tienen una tasa de supervivencia promedio de casi el 20 % en comparación con los pacientes que reciben radioterapia sola.

Por lo tanto, un cóctel de quimioterapia y radioterapia se considera el tratamiento estándar para GBM recurrente.

**Temozolomida:** Aprobado por la FDA en 2005, es un agente alquilante activo, que agrega un grupo metilo en las posiciones de guanina O6, N3 y N7 en el ADN, lo que provoca una disfunción del sistema de reparación en lugar de un conflicto en las células tumorales, lo que lleva a la apoptosis, textos orales. El 35% de la barrera hematoencefálica, utilizada en personas con enfermedad avanzada de glioblastoma multiforme, se asocia con una mejor supervivencia dependiendo de la radioterapia y la presencia de MGMT que promueve el nivel de metilación.

## **OBJETIVOS GENERAL**

- Determinar las principales técnicas y, alternativas empleadas en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme, mediante una revisión sistemática de la literatura científica publicada en el periodo 2019-2023.

## **ESPECÍFICOS**

- Revisar los aspectos generales con relación al glioblastoma multiforme en adultos.
- Caracterizar los métodos diagnósticos actuales utilizados para este tipo de tumores.
- Analizar las principales alternativas de tratamiento del glioblastoma multiforme a través de la Medicina Basada en la Evidencia.
- Crear un algoritmo terapéutico acerca del glioblastoma multiforme.

## **DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA**

### **Diseño de revisión sistemática**

Se realizó una investigación un enfoque cualitativo, diseño no experimental, de tipo descriptivo y analítico de revisión bibliográfica acerca de Diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme. Para la estructura de la investigación se utilizará la Guía Prisma 2020.

### **Estrategia de Búsqueda**

Se empezó con la búsqueda en la plataforma de la biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca en donde se utilizaron artículos publicados los últimos 5 años, es decir, desde el 2019, los mismos estaban en idiomas como el español, francés, portugués e inglés, además las bases de datos más usadas fueron: Web of Site, Scielo, Elsevier, Scopus, Pubmed y Google Académico. Para limitar la búsqueda se utilizaron ciertos términos clave como: glioblastoma, tumor cerebral, multiforme, GBM, astrocitoma. Además, se utilizó conectores booleanos como AND, OR y NOT para simplificar la búsqueda de información.

### **Criterios de Inclusión**

Se buscará artículos de los últimos cinco años, que se encuentren en el idioma de inglés, español, francés o portugués, que dispongan de información actual sobre glioblastoma multiforme diagnóstico y tratamiento. Los artículos contarán con introducción, métodos, resultados y discusión. Los artículos deberán poseer un nivel de evidencia 1a, 1b, 1c o 2a de acuerdo a escala propuesta por "Centre for Evidence Base Medicine, Oxford". Además, se buscará que estos artículos se hayan publicado en revistas que se encuentre entre el cuartil Q1, Q2 o Q3.

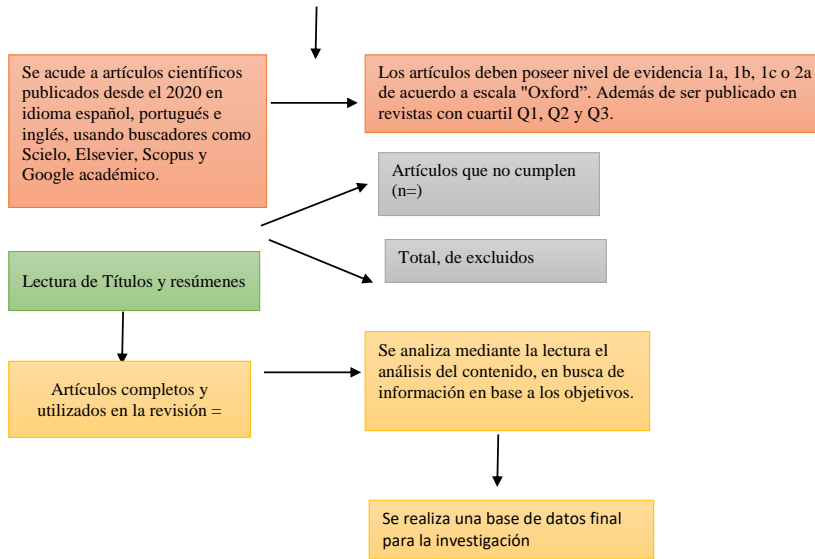




**Tabla 3.** Principales alternativas de tratamiento del glioblastoma multiforme a través de la Medicina Basada en la Evidencia.

Base de datos/revista	Autores	Título	Resultados

## ANEXO 2. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA



**Joselyn Natalia Cárdenas Estrella** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350105862**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme. Revisión sistemática”**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 31 de octubre de 2023



F: .....

**Joselyn Natalia Cárdenas Estrella**

**C.I. 0350105862.**