



EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE INTERFERONES PARA TRATAR TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Autores: Dr. Erick Abelardo Márquez García¹, MSc. Lic. María Margarita Ríos Cabrera², DrC. Lic. Iraldo Bello Rivero³, DrC. Dr. Javier Cruz Rodríguez⁴, Dr. Agustín Arocha García⁵

- 1** Doctor en Medicina. Especialista de 1^{er} grado de Neurocirugía. Profesor Instructor. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba. Correo electrónico: erickamg@nauta.cu, erickmarquezgarcia6@gmail.com
- 2** Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Investigador Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.
- 3** Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Profesor asistente. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.
- 4** Doctor en Medicina. Doctor en Ciencias de la Salud. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de 1er grado en Medicina General Integral. Especialista de 1er grado en Cirugía General. Profesor Instructor. Investigador Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.
- 5** Doctor en Medicina. Especialista de 1^{er} grado de Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La incidencia creciente de los tumores cerebrales, las tasas mayores en países desarrollados, así como la alta mortalidad en los estadios avanzados y los escasos esquemas de tratamiento, más allá de la cirugía y la radioterapia, conducen a la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento. **Objetivos:** Esta investigación pretendió determinar la eficacia del tratamiento con una combinación de interferones alfa y gamma en pacientes con tumores del sistema nervioso central. Se planteó establecer la supervivencia global, la supervivencia bajo tratamiento con el fármaco y valorar la capacidad funcional de los pacientes durante el tratamiento. **Materiales y métodos:** El estudio abarcó el periodo de septiembre 2014 a septiembre de 2018. Se realizó en el Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro de Santa Clara, Villa Clara y se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico histológico de tumor cerebral. **Resultados y discusión:** La media de Supervivencia Global para los pacientes tratados fue de 53.2 meses desde el diagnóstico de la enfermedad, y de 24.6 meses desde el inicio de tratamiento. La media de supervivencia del grupo control fue de 17.2 bajo tratamiento. **Conclusiones:** La combinación de interferones alfa y gamma resultó un tratamiento efectivo al elevar la sobrevida de los pacientes portadores de tumores gliales de alto grado de malignidad.



INTRODUCCIÓN

La incidencia de los tumores cerebrales oscila entre 10 y 17 casos por cada 100.000 habitantes/año según estadísticas de los Estados Unidos de América, además se relaciona el aumento de su prevalencia con la edad en forma constante hasta los 75-84 años¹, y representa la tercera causa de mortalidad por cáncer^{2,3}. Se ha encontrado que las tasas de cáncer cerebral primario son más altas en países desarrollados³.

En Cuba los tumores malignos son la segunda causa de muerte, con tasa de 216.3⁴. Se diagnostican 120 casos al año de los tumores cerebrales, el 60% son de alto grado de malignidad. A pesar de los avances en Neurocirugía, Radioterapia y Quimioterapia, se ha obtenido un limitado progreso en el tratamiento de los gliomas de alto grado. En más del 95% de los casos, después del tratamiento de primera línea, ocurrirá una recurrencia en el área adyacente a la resección del mismo⁵.

La supervivencia histórica de los pacientes portadores de tumores astrocíticos persistentes o recidivantes es de aproximadamente 6 meses, y menos del 10% de los pacientes sobreviven dos años. El tipo histológico del tumor es la variable más importante con relación al pronóstico^{6,7}. Se describe que los pacientes con tumores astrocitomas anaplásicos (AA) tienen relativamente mejor pronóstico que los glioblastomas multiformes (GM). La edad diagnóstica es un poderoso predictor del comportamiento de la enfermedad y el mejor pronóstico es en pacientes menores de 40 años.

La elección del tratamiento depende del tamaño y el tipo de tumor, velocidad de crecimiento, ubicación en el cerebro, y estado general de salud del paciente. Las opciones incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, agentes biológicos dirigidos o una combinación de éstas. La resección quirúrgica es por lo general la primera línea de tratamiento.

La expectativa de vida es de 3 meses únicamente con tratamiento soporte, con una supervivencia de 3% al año. Con tratamiento radiante como monoterapia se obtienen datos de supervivencia de 8 meses y una supervivencia al año del 24%. Estos resultados, procedentes del estudio Genio indican que el tratamiento radiante con o sin quimioterapia es más efectivo que el tratamiento con quimioterapia solamente. Con el tratamiento combinado de radioterapia con quimioterapia se obtienen resultados de una mediana de supervivencia de 15 meses, siendo la supervivencia al



año de 61%⁸. Estos resultados tan pobres conducen a la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas que produzcan un impacto real en la supervivencia.

Los interferones (IFNs) son un grupo de glicoproteínas que se producen naturalmente en el organismo de los mamíferos y poseen modos bioquímicos y celulares de acción, que han demostrado actividad en el tratamiento de numerosas enfermedades malignas⁹. El IFN- α ha mostrado numerosos efectos anti tumorales, incluyendo la inhibición de la progresión de ciclo celular, la inducción de apoptosis y la estimulación del sistema inmunológico para destruir las células tumorales. El IFN- α tiene fuertes efectos antiproliferativos en líneas celulares de glioblastomas en cultivo. Esto también se ha visto in vivo con una inhibición significativa del crecimiento tumoral de los gliomas de las ratas¹⁰. Estos resultados pueden ayudar a explicar la base molecular para la incrementada inmunogenicidad con el tratamiento de IFN en las células de GBM humanos y servir para el diseño de futuras vacunas antitumorales para estos.

Se ha venido probando la combinación de IFN- α y IFN- γ , en enfermedades oncológicas con evidencias de la potenciación de los efectos antitumoral y antiangiogénico. La característica principal de esta formulación es que la mezcla es sinérgica y presenta todas las propiedades biológicas descritas en la literatura para ambos tipos de interferones (antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora). Se han obtenido resultados excelentes en el carcinoma basocelular y epidermoide de la piel, entre otros¹¹. Se espera que el uso del tratamiento de la mezcla sinérgica de IFN- α y IFN- γ en los pacientes portadores de tumores del SNC, conduzca a un aumento de la supervivencia global.

OBJETIVOS

General: Evaluar la eficacia del tratamiento con la combinación de interferones alfa y gamma en pacientes con tumores del SNC.

Específicos:

1. Comparar la supervivencia global y la supervivencia bajo tratamiento en la combinación de interferones alfa y gamma en pacientes con tumores del SNC sin otras opciones terapéuticas disponibles.
2. Valorar la capacidad funcional de los pacientes con tumores del SNC que reciben tratamiento con la combinación de interferones alfa y gamma.



MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio prospectivo abarcó el periodo de septiembre 2014 a septiembre de 2018. Se realizó en el Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro de Santa Clara, Villa Clara y se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico histológico de tumor cerebral. Los pacientes, tratados con la combinación de interferones alfa y gamma, se evaluaron mensualmente durante los 6 meses de tratamiento. Después continuó el tratamiento a consideración del médico hasta el fallecimiento del paciente. Se realizaron mediciones de la lesión por tomografía axial (TC) y resonancia magnética (IRM) antes de iniciar el tratamiento, al mes, 3 y 6 meses durante el mismo así como al año en el seguimiento. Además, periódicamente se les realizó examen físico, capacidad funcional, fuerza muscular, y mediciones de laboratorio. Se esperaba en general aumentar el tiempo de supervivencia de los pacientes que se trataron, mientras no se presentara un criterio de salida.

Se incluyeron pacientes adultos, de ambos géneros y cualquier color de piel, residentes en Cuba, con diagnóstico de tumor del SNC (de cualquier grado histológico: meningiomas, epindimomas, astrocitoma difuso, oligodendroglioma, oligoastrocitoma, meningioma anaplásico, AA, oligodendroglioma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico y GM confirmados por técnicas anatomopatológicas), sin opciones terapéuticas actuales y mayores de 18 años. Los casos debían ser diagnosticados por imagenología hasta 14 días previos a la inclusión y después de recibido el tratamiento convencional que su condición de salud o disponibilidad de estos haya permitido: Biopsia; Biopsia-Radioterapia (RT); Cirugía (radio-cirugía u otra); Cirugía-RT; RT; Cirugía-RT-Imunoterapia; Cirugía-RT-Quimioterapia (QT); QT u otra terapia disponible y aprobada para este tipo de pacientes. Se contemplaron casos tumorales de cualquier tamaño y localización, con estado general por Escala de Karnofsky (EK) \geq 60%, expectativa de vida \geq 8 semanas y parámetros de laboratorio clínico normales. Los pacientes manifestaron su voluntariedad escrita de participar en el estudio.

Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico previo. Luego de una evaluación rigurosa de los criterios de selección para cada caso, los pacientes seleccionados para formar parte recibieron el tratamiento por vía intravenosa en forma de bolo. El paciente permaneció ingresado en la sala de Neurocirugía durante las primeras dos semanas de tratamiento, con atención médica y de enfermería especializada. Posteriormente se valoró el alta hospitalaria si sus condiciones físicas o de cuidado lo



permitían, continuando el tratamiento de forma ambulatoria. Si el medicamento resultó tolerable, se indicó el tratamiento hasta completar los 6 meses. El seguimiento a largo plazo se realizó mensualmente el primer año y trimestralmente en los años siguientes hasta la progresión de la enfermedad o fallecimiento del paciente.

La supervivencia bajo tratamiento con la mezcla de interferones (Stto-6; Stto-12) se calculó del total de pacientes que recibieron tratamiento, el porcentaje de pacientes que estén vivos a los 6 y 12 meses a partir del inicio de tratamiento, se consideró éxito cualquier aumento de la Stto, al compararla con los controles históricos descritos. La supervivencia global a los 6 y 12 meses (SG-6, SG-12) se calculó del total de pacientes que recibieron tratamiento, el porcentaje de pacientes vivos a los 6 y 12 meses a partir del diagnóstico hasta el fallecimiento o el cierre del estudio, se consideró como éxito cualquier aumento de la SG al compararla con los controles históricos descritos. Se estimaron las curvas de Kaplan-Meier desde el punto de vista bayesiano y se compararon las mismas con los controles históricos¹².

La capacidad funcional se evaluó mediante la EK, determinando los cambios respecto al valor basal, a la cuarta semana, 3 y 6 meses de tratamiento, y luego anualmente. La EK es reconocida y validada internacionalmente y es una de las que más se utiliza para valorar la capacidad funcional con diferentes tratamientos, además de tener valor pronóstico individual. Es una escala de 10 niveles donde las puntuaciones oscilan en un rango desde el 0 al 100 (de peor a mejor) y define la situación en que el paciente se encuentra (la situación de 100 supone al paciente con actividad normal sin limitaciones). Un cambio clínicamente significativo en las puntuaciones se definió como un cambio de ≥ 10 puntos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- Características demográficas y de base.

Se determinó realizar un corte de la investigación en Junio de 2018, considerando que 17 pacientes continúan vivos y que el objetivo principal de la investigación es un estudio de supervivencia. En el estudio se trataron 50 pacientes. En la tabla 1 se describen las características demográficas de los pacientes tratados. De forma general, la edad presentó una mediana de 45 años, predominó el sexo masculino y el color de piel blanco. El diagnóstico anatomopatológico predominante resultó el GM. Se incluyeron 21 enfermos en el estadio IV y 17 en el estadio III, lo que representa el 76% de los pacientes estudiados.



Tabla 1. Características demográficas según los estadios de los pacientes.

	Estadios	I	II	III	IV	Total
	N	5	7	17	21	50
Edad	Media	41 ± 15	41 ± 12	45 ± 12	51 ± 13	47 ± 13
	Mediana	41 ± 29	43 ± 20	44 ± 22	49 ± 16	45 ± 18
	(Min; Max)	(25; 62)	(22; 55)	(25; 63)	(24; 76)	(22; 76)
Sexo	Masculino	2 (20.0)	4 (57.1)	10 (58.8)	16 (76.2)	32 (64.0)
	Femenino	3 (60.0)	3 (42.9)	7 (41.2)	5 (23.8)	18 (36.0)
Color de piel	Blanco	4 (80.0)	3 (42.9)	9 (52.9)	12 (57.1)	28 (56.0)
	Mestizo	1 (20.0)	4 (57.1)	7 (41.2)	9 (42.9)	21 (42.0)
	Negro	0	0	1 (5.9)	0	1 (2.0)
Diagnóstico AP	Glioblastoma multiforme	0	0	0	18 (85.7)	18 (36.0)
	Astrocitoma anaplásico	0	0	8	0	8 (16.0)
	Astrocitoma fibrilar	0	6	0	0	6 (12.0)
	Meningioma maligno	0	0	3 (17.6)	0	3 (6.0)
	Oligoastrocitoma anaplásico	0	0	3 (17.6)	0	3 (6.0)
	Ependimoma	0	2 (40.0)	1 (5.9)	0	3 (6.0)
	Meningioma	2 (40.0)	0	0	0	2 (4.0)
	Astrocitoma fibrilar difuso	0	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
	Oligoastrocitoma	0	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
	Glioblastoma multiforme secundario	0	0	0	2 (9.6)	2 (4.0)
	Gliosarcoma	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.0)
	Astrocitoma gemistocítico	0	1 (14.3)	0	0	1 (2.0)
	Craneofaringeoma	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.0)

Fuente: Historias Clínicas.

- Consideraciones generales de supervivencia.

La Tabla 2 muestra el estadio de los pacientes incluidos en los momentos de evaluación de supervivencia, en función de los estadios. Al cierre del estudio, 17 pacientes continúan vivos, para un 34%, de estos, 8 casos corresponden a pacientes en estadios avanzados. Al evaluar el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico al fallecimiento o a los 24 meses, 15 pacientes que corresponden a los estadios avanzados continúan vivos. Al considerar el tiempo de supervivencia desde el inicio del tratamiento con la mezcla de interferones al fallecimiento o a los 24 meses, 11 enfermos con lesiones en los estadios III y IV, continúan vivos.

Según lo reportado en estudios anteriores, a pesar de disponer de mejores tratamientos, el curso clínico de los estadios IV es fatal, con una supervivencia media de menos de 1 año. El edema cerebral, el incremento de la presión intracraneal y la herniación del lóbulo temporal son las causas inmediatas de muerte. Los factores



pronóstico para la supervivencia son la edad, el estado de salud y la resección quirúrgica realizada. En esta investigación, 7 pacientes con estadio IV superan el año de sobrevida desde el diagnóstico, y 3 casos desde el inicio de tratamiento.

Tabla 2. Proporción de pacientes vivos en el tiempo según los estadios.

	Estadios	I	II	III	IV	Total
	N	5	7	17	21	50
Estado	Vivos	4 (80.0)	5 (71.4)	7 (41.2)	1 (4.8)	17 (34.0)
	Fallecidos	1 (20.0)	2 (28.6)	10 (58.8)	20 (95.2)	33 (66.0)
Supervivencia desde diagnóstico	Menos de 6 meses	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)	2 (4.0)
	Entre 6 y 12 meses	0	0	2 (11.8)	8 (38.1)	10 (20.0)
	Entre 13 y 18 meses	0	1 (14.3)	2 (11.8)	7 (33.3)	10 (20.0)
	Entre 19 y 24 meses	0	0	1 (5.9)	2 (9.5)	3 (6.0)
	Más de 24 meses	5 (100.0)	5 (71.4)	12 (70.6)	3 (14.3)	25 (50.0)
Supervivencia desde tratamiento	Menos de 6 meses	0	2 (28.6)	4 (23.5)	10 (47.6)	16 (32.0)
	Entre 6 y 12 meses	0	0	2 (11.8)	5 (23.8)	7 (14.0)
	Entre 13 y 18 meses	0	0	1 (5.9)	3 (14.3)	4 (8.0)
	Entre 19 y 24 meses	0	0	1 (5.9)	1 (4.8)	2 (4.0)
	Más de 24 meses	5 (100.0)	5 (71.4)	9 (52.9)	2 (9.5)	21 (42.0)

Fuente: Historias Clínicas.

Asimismo, el pronóstico de los AA está dado por una supervivencia media entre 1 y 1,5 años luego de cirugía seguida de radioterapia. Se ha determinado que los pacientes mayores de 40 años con cirugía subtotal tienen alto riesgo de peor pronóstico. En estudios precedentes, la mediana de la SG para los tumores en estadio III, es de 21 meses, según lo reportado en la literatura para este tipo de pacientes¹³. En esta investigación, 12 pacientes en estadio III de la enfermedad superan los dos años de sobrevida desde el diagnóstico, y 9 casos desde el inicio de tratamiento.

- Análisis de Supervivencia Global.

La Tabla 3 muestra la estimación de supervivencia en función de los estadios según la Prueba Log-Rank (Mantel-Cox). La media para los pacientes en estadio III es de 62 meses, y para los casos en estadio IV es de 17 meses. Ambos resultados son superiores a los controles históricos empleados, que refieren 23 meses para los estadios III y 10 meses para los pacientes en estadio IV. El análisis de la supervivencia global desde el diagnóstico llega a superar los 125 meses. Al comparar este resultado con el control histórico empleado en el que la media de supervivencia de los pacientes tratados fue de 17.2 meses, este estudio evidencia un tiempo de sobrevida ocho veces superior al control. La estimación de supervivencia agrupando los estadios según el pronóstico, donde los estadios III-IV corresponden a los



pacientes con peor pronóstico, y los estadios I-II a los más favorables, se obtiene una media para los pacientes en el grupo de peor pronóstico de 38 meses.

Tabla 3. Tiempo de sobrevida en meses desde el diagnóstico según los estadios de los pacientes.

Estadio	Cant. vivos/Total	Tiempo medio estimado	IC (95%)
I	4/5	77.250	(60.700; 93.800)
II	5/7	54.429	(32.585; 76.272)
III	7/17	62.412	(35.189; 89.635)
IV	1/21	17.810	(11.677; 23.942)
Global	17/50	53.249	(37.744; 68.754)
Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			<0.001

Fuente: Historias Clínicas.

La media de SG de uno de los grupos empleados como control¹⁴ donde se incluyeron 29 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral de alto grado tratados con Nimotuzumab, fue de SG de 17,2 meses. En este estudio se trataron con la mezcla de interferones 38 pacientes con tumores de alto grado de malignidad. Se demostró una media de SG de 38,3 meses. La tasa de supervivencia se duplicó en los pacientes que contempla esta investigación. Estos resultados evidencian un aumento de la supervivencia desde el diagnóstico para los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad al comparar con los controles históricos, lo que lleva a considerar el producto en investigación como efectivo en el aumento de la sobrevida global. El análisis global de la supervivencia desde el diagnóstico llega a superar los 50 meses.

- Análisis de Supervivencia bajo tratamiento

La Tabla 4 muestra la estimación de Stto en función de los estadios, según la Prueba Log-Rank (Mantel-Cox).

Tabla 4. Tiempo de sobrevida en meses desde el tratamiento según los estadios.

Estadio	Cant. Vivos/Total	Tiempo medio estimado	IC (95%)
I	4/5	47.000	(42.199; 51.801)
II	5/7	39.714	(22.976; 56.452)
III	7/17	27.765	(17.943; 37.586)
IV	1/21	9.381	(5.577; 13.185)
Global	17/50	24.695	(18.554; 30.835)
Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			<0.001

Fuente: Historias Clínicas.



La media para los pacientes en estadio III es de 27 meses, y para los casos en estadio IV es de 9 meses. Ambos resultados son superiores a los controles históricos empleados, que refieren 20 meses para los estadios III y 7 meses para los pacientes en estadio IV. El análisis global de la supervivencia desde el inicio del tratamiento llega a superar los 24 meses.

La estimación de supervivencia durante el tratamiento, agrupando los estadios según el pronóstico, donde los estadios III-IV corresponden a los pacientes con peor pronóstico, y los estadios I-II a los más favorables, evidenció una media para los pacientes en el grupo de peor pronóstico de 18 meses.

- Análisis de Supervivencia Global en función de los tratamientos previos.

La Tabla 5 muestra la SG por estadio, en función de los tratamientos previos recibidos por los enfermos. Los pacientes en estadio III que recibieron tratamiento quirúrgico, mostraron una media de sobrevida de 61 meses, mientras que los casos que recibieron cirugía y RT, presentaron una supervivencia de 31 meses. En el estadio III la media mayor de supervivencia la presentaron los casos que tuvieron las cuatro líneas de tratamiento, dadas por cirugía, RT, Nimotuzumab y mezcla de interferones, con 61 meses.

Tabla 5. Tiempo de sobrevida en meses desde el diagnóstico de acuerdo a tratamientos previos según los estadios de los pacientes.

Tratamientos previos	Estadio	Cant. Vivos/Total	Tiempo medio estimado	IC (95%)
Cirugía + Radioterapia	II	2/4	29.500	(8.147; 50.853)
	III	4/10	31.700	(19.497; 43.903)
	IV	1/14	19.929	(10.980; 28.877)
	Global	7/28	26.843	(19.019; 34.664)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			0.295
Cirugía	I	4/5	77.250	(60.700; 93.800)
	II	3/3	--	--
	III	1/3	61.333	(5.266; 117.401)
	IV	0/2	11.500	(10.520; 12.480)
	Global	8/13	88.330	(59.000; 117.659)
Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			0.001	
Cirugía + Nimotuzumab	IV	0/1	9.000	(9.000; 9.000)
	Global	0/1	9.000	(9.000; 9.000)
Cirugía + Radioterapia + Nimotuzumab	III	2/4	62.000	(26.713; 97.287)
	IV	0/4	15.750	(10.301; 21.199)
	Global	2/8	38.875	(14.924; 62.826)
Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			0.007	

Fuente: Historias Clínicas.



En los enfermos en estadio IV, los mayores tiempos de supervivencia correspondieron a los pacientes tratados con cirugía y radioterapia antes del tratamiento con la mezcla de interferones, con una media de 19 meses, seguidos de los casos con tratamiento quirúrgico, radioterapia, Nimotuzumab y mezcla de interferones, con 15 meses como media de supervivencia.

- Análisis de Supervivencia bajo tratamiento en función de los tratamientos previos.

La tabla 6 permite comparar los resultados anteriores al evaluar la supervivencia por estadios de la enfermedad desde el inicio del tratamiento, en función de los tratamientos previos recibidos por los enfermos.

Tabla 6. Tiempo de sobrevida en meses desde el tratamiento de acuerdo a tratamientos previos según los estadios de los pacientes.

Tratamientos previos	Estadio	Cant. Vivos/Total	Tiempo medio estimado	IC (95%)
Cirugía + Radioterapia	II	2/4	23.500	(4.377; 42.623)
	III	4/10	23.000	(11.843; 34.157)
	IV	1/14	11.786	(6.784; 16.787)
	Global	7/28	17.821	(11.798; 23.845)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			0.222
Cirugía	I	4/5	47.000	(42.199; 51.801)
	II	3/3	--	--
	III	1/3	15.000	(0; 31.242)
	IV	0/2	2.500	(0, 5.440)
	Global	8/13	37.038	(24.653; 49.424)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			0.003
Cirugía + Nimotuzumab	IV	0/1	2.000	(2.000; 2.000)
	Global	0/1	2.000	(2.000; 2.000)
Cirugía + Radioterapia + Nimotuzumab	III	2/4	38.250	(25.750; 50.750)
	IV	0/4	6.250	(0.296; 12.204)
	Global	2/8	22.250	(9.264; 35.236)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			0.007

Fuente: Historias Clínicas.

Cabe señalar que los pacientes en estadio III que recibieron tratamiento quirúrgico, mostraron una media de sobrevida de 15 meses, mientras que los casos que recibieron cirugía y radioterapia, presentaron una supervivencia de 23 meses, lo que coincide con lo reportado en la literatura. La media mayor de supervivencia desde el inicio de tratamiento con el producto de investigación, la presentaron los casos que tuvieron las cuatro líneas de tratamiento, dadas por cirugía, radioterapia, Nimotuzumab y mezcla de interferones, con 38 meses.



En los enfermos en estadio IV, al estimar la media de supervivencia desde el inicio de tratamiento con mezcla de interferones, los mayores tiempos correspondieron a los pacientes tratados con cirugía y radioterapia, con una media de 11 meses, seguidos de los casos con tratamiento quirúrgico, radioterapia, Nimotuzumab y la combinación, con 6 meses como media de supervivencia.

- Análisis de Supervivencia Global en función de la resección.

La Tabla 7 muestra la supervivencia por estadio de la enfermedad desde el diagnóstico, en función del % de resección tumoral durante el tratamiento quirúrgico. Hay que destacar que tanto para el estadio III como para el IV, la media de supervivencia resultó mayor en los pacientes cuyo tratamiento quirúrgico reportó un por ciento de resección tumoral entre 10 y 70, en lugar de lo esperado y reportado en la literatura para resecciones mayores del 80%.

Tabla 7. Tiempo de sobrevida en meses desde el diagnóstico de acuerdo a % de resección tumoral según los estadios

% resección tumoral	Estadio	Cant. Vivos/Total	Tiempo medio estimado	IC (95%)
10-70	I	2/3	67.500	(40.474; 94.526)
	III	2/5	60.600	(10.086; 111.114)
	IV	1/10	21.600	(9.621; 33.579)
	Global	5/18	47.514	(23.802; 71.226)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			
71-100	I	2/2	--	--
	II	5/7	54.429	(32.585; 76.272)
	III	5/12	43.333	(27.359; 59.307)
	IV	0/11	14.364	(10.158; 18.570)
	Global	12/32	40.258	(29.604; 50.912)
Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)				<0.001

Fuentes: Historias Clínicas.

- Análisis de Supervivencia bajo tratamiento en función de la resección.

La Tabla 8 muestra la supervivencia por estadio de la enfermedad desde el inicio del tratamiento con la mezcla de interferones en función del % de resección tumoral durante el tratamiento quirúrgico. En este escenario, la supervivencia resulta ligeramente superior para los pacientes en estadio III con resecciones tumorales amplias, y comparable la supervivencia de los estadios IV en ambos esquemas quirúrgicos. La sobrevida media de los pacientes con astrocitomas, según la clasificación de la OMS, es de 5 a 7 años para los de grado I, de 2,5 a 3 años para el grado II, de 1,5 a 2 años para el grado III, y de 1 año o menos para el grado IV ¹⁵.



Tabla 8. Tiempo de sobrevida en meses desde el tratamiento de acuerdo a % de resección tumoral según los estadios de los pacientes

% resección tumoral	Estadio	Cant. Vivos/Total	Tiempo medio estimado	IC (95%)
10-70	I	2/3	45.500	(39.263; 51.737)
	III	2/5	24.400	(5.320; 43.480)
	IV	1/10	9.500	(3.300; 15.700)
	Global	5/18	20.278	(11.007; 29.549)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			
71-100	I	2/2	--	--
	II	5/7	39.714	(22.976; 56.452)
	III	5/12	26.250	(16.695; 35.805)
	IV	0/11	9.273	(4.471; 14.074)
	Global	12/32	26.656	(18.932; 34.381)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			

Fuentes: Historias Clínicas.

- Análisis de la capacidad funcional.

La tabla 9 muestra la correlación entre la EK, la sobrevida desde el diagnóstico y los estadios de los pacientes. Se consideró una EK favorable superior a 80 y desfavorable menor o igual a 80. Como era esperado, en los pacientes estadio III el Karnofsky favorable se tradujo en una mayor supervivencia en comparación con los enfermos con Karnofsky desfavorable. Resulta significativo que en los pacientes con estadio IV, los casos con clasificación desfavorable presentaron un tiempo medio estimado de sobrevida superior desde el diagnóstico.

Tabla 9. Tiempo de sobrevida en meses desde el diagnóstico según los estadios de los pacientes considerando la clasificación de Karnofsky.

Karnofsky	Estadio	Cant. Vivos/Total	Tiempo medio estimado	IC (95%)
≤ 80	I	2/3	74.000	(53.196; 94.804)
	III	2/6	45.583	(17.169; 73.997)
	IV	0/11	19.545	(11.021; 28.070)
	Global	4/20	35.886	(21.983; 49.789)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			
> 80	I	2/2	--	--
	II	5/7	54.429	(32.585; 76.272)
	III	5/11	70.818	(38.143; 103.494)
	IV	1/10	15.400	(7.653; 23.147)
	Global	13/30	64.833	(44.030; 85.637)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			

Fuentes: Historias Clínicas.

La tabla 10 muestra la correlación entre la clasificación de Karnofsky, la sobrevida desde el inicio del tratamiento y los estadios de los pacientes. En este análisis se



corroboran los resultados del anterior, en los pacientes estadio III el Karnofsky favorable se tradujo en una mayor supervivencia en comparación con los enfermos con Karnofsky desfavorable. Sin embargo, resulta significativo que en los pacientes con estadio IV, los casos con clasificación desfavorable presentaron un tiempo medio estimado superior de supervivencia.

Tabla 10. Tiempo de sobrevida en meses desde el tratamiento según los estadios de los pacientes considerando la clasificación de Karnofsky.

Karnofsky	Estadio	Cant. Vivos/Total	Tiempo medio estimado	IC (95%)
≤ 80	I	2/3	47.000	(42.199; 51.801)
	III	2/6	22.833	(6.053; 39.614)
	IV	0/11	10.091	(5.115; 15.067)
	Global	4/20	19.425	(11.388; 27.462)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			0.022
> 80	I	2/2	--	--
	II	5/7	39.714	(22.976; 56.452)
	III	5/11	27.273	(17.371; 37.175)
	IV	1/10	8.600	(2.589; 14.611)
	Global	13/30	28.000	(19.634; 36.366)
	Prueba Log-Rank (Mantel-Cox)			0.009

Fuentes: Historias Clínicas.

CONCLUSIONES

La media de Supervivencia Global para los pacientes tratados fue tres veces superior a la media de supervivencia del grupo control. Los pacientes con Karnofsky mayor de 80 presentaron una media de supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad superior a los enfermos con evaluación desfavorable. La mezcla de interferones es un tratamiento efectivo al elevar la sobrevida de los pacientes portadores de tumores gliales de alto grado de malignidad.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ostrom, Quinn T et al. "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016." *Neuro-oncology* vol. 21, Suppl 5 2019: v1-v100. [citado 2018 Ene 08] Disponible en: <https://doi:10.1093/neuonc/noz150>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et.al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC Cancer Base No. 11 [citado 2018 Ene 08] Disponible en: <https://globocan.iarc.fr/>
3. American Brain tumor association, Facts & statistics; 2011. [citado 2012 Feb 06] Disponible en: <http://www.abta.org/sitefiles/pdflibrary/aBta-Factsandstatistics2011-FiNaL.pdf>.
4. Anuario Estadístico de Salud 2016. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana 2017. [citado 2018 Ene 08] Disponible en: https://salud.msp.gov.cu/wp-content/Anuario/anuario_2016_edici%C3%B3n2017.pdf
5. Ríos Cabrera M.M. Efectividad y seguridad del Nimotuzumab en pacientes con tumores gliales de alto grado de malignidad del Hospital Arnaldo Milián Castro. 1-18. Santa Clara, Tesis 2013. Universidad Central Marta Abreu de las Villas. [citado 2018 Ene 08]
6. Chen, B., Chen, C., Zhang, Y. *et al.* Recent incidence trend of elderly patients with glioblastoma in the United States, 2000–2017. *BMC Cancer* **21**, 54 (2021). [citado 7 de abril de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07778-1>
7. Sharma, Mayur et al. "Updated response assessment criteria for high-grade glioma: beyond the MacDonald criteria." *Chinese clinical oncology* [serie en Internet]. 2017 [citado 2021 febrero 1]; 6,4(37): [aprox. 13p.]; Disponible en: <http://doi:10.21037/cco.2017.06.26>
8. Concha E, Besa P, Gutiérrez J. Manejo de los tumores cerebrales astrocíticos y oligodendrogliales. *Revista Médica Clínica Las Condes* [serie en Internet]. 2017 [citado 2018 Ene 08] 28(3): [aprox.6p.]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.05.007>
9. Stark G. R. How cells respond to interferons revisited: from early history to current complexity. *Cytokine & growth factor reviews*, [serie en Internet]. (2007). [citado



- 2018 Ene 08] 18(5-6): [aprox.5p.]; Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.06.013>
10. Persson, A., Skagerberg, G., Salford, L. G., Englund, E., & Brain Immuno-Gene Tumour Therapy Group. Immunotreatment in patients with glioblastoma multiforme a histopathological evaluation of reactive and inflammatory changes. *Clinical neuropathology*, [serie en Internet]. (2005) [citado 2018 Ene 08] 24(5): [aprox.7p.]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16167543/>
11. Bello Rivero I, Garcia Vega Y, Duncan Roberts Y, Vazquez Blomquistc D, Santana Milian H, Besada Perez V, et al. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. *Seminars in oncology* [serie en Internet]. 2018 [citado 2021 Ene 4] 45(1-2): [aprox.6p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.007>
12. Arribalzaga E. B. Interpretación de las curvas de supervivencia. *Rev Chil Cir* [serie en Internet]. 2007 [citado 2021 Sep 08]; 59(1): [aprox.9p.]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262007000100013>
13. Wahner HCW, Träger M, Bender K, Schweizer L, Onken J, Senger C, et al. Predicting survival in anaplastic astrocytoma patients in a single-center cohort of 108 patients. *RadiatOncol* [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 16] 15(282): [aprox.9p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01728-8>
14. Solomon Pereda, M. Eficacia y seguridad del tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y Nimotuzumab en gliomas de alto grado de malignidad. Universidad Médica de La Habana [Tesis doctoral Internet] 2015, [citado 2021 Abr 16] Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=588>
15. Forjaz G, Barnholtz-Sloan JS, Kruchko C, Siegel R, Negoita S, Ostrom QT, Dickie L, Ruhl J, Van Dyke A, Patil N, Cioffi G, Miller KD, Waite K, Mariotto AB. An updated histology recode for the analysis of primary malignant and nonmalignant brain and other central nervous system tumors in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Neurooncol Adv*. 2020 Dec 8;3(1): [citado 15 de marzo de 2021]; Disponible en: <http://doi:10.1093/noajnl/vdaa175>