



**INCIDENCIA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA EN EL DESARROLLO DE
UN GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

Angélica Julieth Madariaga Guevara

Trabajo de Grado presentada(o) como requisito para optar al título de: Tecnóloga en
Mantenimiento de Equipos Biomédicos

Director:

M.Sc. Hermann Dávila

UNIVERSIDAD ECCI

FACULTAD DE INGENIERÍA

DIRECCIÓN DE INGENIERÍA BIOMÉDICA

PROGRAMA DE TECNOLOGÍA EN MANTENIMIENTO DE EQUIPOS

BIOMÉDICOS

BOGOTÁ, D.C.

2023

Resumen

La presente monografía consiste en la descripción del desarrollo de un glioblastoma multiforme, tratamiento actuales que se manejan para su tratamiento, que tipo de población es más vulnerable a su desarrollo. De igual modo, se interviene en la descripción de la barrera hematoencefálica, su formación y su localización en el sistema nervioso.

Se realizó una revisión literaria de diferentes fuentes de información y una recopilación de información con el objetivo de que el lector tenga las herramientas necesarias para su completa comprensión.

Universidad ECCI, Junio 2023

Contenido

Tabla de contenido

Resumen	2
Introducción	4
Antecedentes	5
Definición del problema	6
Objetivos	7
General	7
Específicos	7
Marco teórico	8
Glioblastoma multiforme	8
Características evolutivas	8
Desarrollo del Glioblastoma Multiforme	9
Tratamientos actuales	9
Población	11
Barrera hematoencefálica	13
Técnica de diagnóstico	13
Características fisiológicas	13
Transporte transmembranal	14
Marco Conceptual	16
Metodología	23
Scielo	24
ScienceDirect	24
Google Académico	24
Discusión	27
Conclusiones	29
Bibliografía	31

Introducción

La relevancia de abordar este tema, tumores cerebrales, viene dado por el aumento de casos sometidos a tratamientos oncológicos a causa del desarrollo de algún tumor cerebral. Por lo que la preocupación de casos en pacientes que padecen algún tipo de tumor con un alto grado de malignidad enfoca nuestro tema de investigación, tomando como punto de partida el Glioblastoma Multiforme (GBM).

En el transcurso del documento, se explora qué beneficia la formación de un GBM y cuáles son los tratamientos actuales, manejados para su adecuado tratamiento. Abordando la problemática de su desarrollo se destaca como principal afectador una estructura fisiológica conocida como, barrera hematoencefálica (BHE), por lo que conocer como viene formada y cuál es su principal función en el sistema nervioso central será fundamental para dar cabalidad a nuestro estudio del cómo incide la barrera hematoencefálica en el desarrollo de un glioblastoma multiforme.

Antecedentes

El presente trabajo reconoce que el Glioblastoma multiforme es uno de los gliomas con mayor incidencia en la población que presenta algún tipo de tumor cerebral. Afecta directamente la calidad de vida y su tasa de mortalidad es alta. Además, al tratarse de un glioma maligno las terapias disponibles son de tipo paliativo.

El glioblastoma representa más del 70% de los gliomas de alto grado diagnosticados. No se ha identificado claramente cómo se originan pero existen 2 teorías que explican la posible conformación en el sistema: La primera, siendo la más aceptada, deduce que su origen proviene de las células progenitoras que sufren eventos de transformación durante su desarrollo. Mientras que la segunda teoría da razón de que su origen es dado a partir de células gliales maduras como lo son los astrocitomas y los oligodendrogliomas que sufren mutaciones en oncogénesis y genes supresores de tumores, lo que conduce a la desdiferenciación celular y posteriormente al desarrollo del tumor.

A mediados del siglo XIX no se conocía el concepto de tumor; es hasta que Mallory, quién se dedicó a estudiar los sarcomas, popularizó este concepto en 1914. (Baldi et al., 2010). Más adelante en 1926 Bailey y Cushin presentan una tabla de clasificación de tumores cerebrales. Como resultado de esta clasificación, se inician estudios en la medicina nuclear motivados por la investigación de tumores que tienen como misión hallar un radiofármaco que presente afinidad a los tumores, sin importar su histología ni del tejido que lo origina. (Torres y Miranda, 1985)

El descubrimiento de una barrera vascular entre la circulación sanguínea y el sistema nervioso central o la barrera hematoencefálica (BHE), se remonta a hace más de 100 años. En 1880 Paul Ehrlich descubrió que cuando se inyectaba en el sistema vascular

ciertos tintes, estos llegaban a todos los órganos, excepto al cerebro y a la médula espinal, Ehrlich interpretó estos resultados como una falta de afinidad del sistema nervioso por estos colorantes. Sin embargo, poco después, Goldmann demostró que cuando los mismos tintes se inyectaban en el líquido cefalorraquídeo (LCR) llegaban fácilmente al tejido nervioso, pero no a cualquier otro tejido, lo que sugiere que, una vez dentro del Sistema Nervioso Central (SNC), los tintes no pasaban a la circulación sanguínea. A partir de estudios adicionales se demostró que agentes neurotóxicos afectan la función cerebral solo cuando se inyectan directamente en el cerebro, pero no cuando se inyectaban en el sistema vascular, por lo que con el avance de la microscopía electrónica fue posible correlacionar la localización ultraestructural de la BHE con las células endoteliales de los vasos cerebrales. (Norman et al., 2004)

Tratamientos como la radioterapia y quimioterapia son las técnicas utilizadas hasta el día de hoy sin embargo, para el GBM presenta una desventaja frente a las terapias convencionales ya que posee una barrera fisiológica que disminuye la eficiencia en el tratamiento sin lograr mejorar la calidad de vida en el paciente.

Definición del problema

Por lo que la interrogante radica en: ¿Por qué la barrera hematoencefálica es el principal problema en el tratamiento del glioblastoma multiforme?

Objetivos

General

Comprender la función de la barrera hematoencefálica y su influencia en el desarrollo del glioblastoma multiforme.

Específicos

- Explicar la formación primaria del glioblastoma multiforme para comprender la función que tiene respecto a la barrera hematoencefálica.
- Describir los mecanismos de protección de la barrera hematoencefálica que impide la eficacia del tratamiento.
- Identificar los factores que inciden en la formación de un glioblastoma multiforme que permitan sugerir dianas terapéuticas.

Marco teórico

Glioblastoma multiforme

Los tumores cerebrales según su origen de formación son clasificados de dos formas: tumores cerebrales principales y tumores cerebrales secundarios.

Un GBM es un tumor cerebral de carácter primario convirtiéndose en común y letal. En su mayoría se encuentra conformado por células neuronales conocidas como astrocitos, encargados de dar soporte al sistema neuronal.

Características evolutivas

El glioblastoma presenta características para su diagnóstico como: hipercelularidad, diversidad citomorfológica, pleomorfismo celular, atipia nuclear y descontrol en la división celular. En el caso de la angiogénesis, factor que influye en la diferenciación de nuevos vasos sanguíneos, permite el crecimiento de tumores cancerígenos ya que aporta sangre al tumor. Algunas células del GBM presentan mayor sensibilidad a las terapias que inducen a otros mecanismos de muerte celular como: autofágicos, catástrofe mitótica y senescencia.

Por tanto, existen varias mutaciones genéticas asociadas a los astrocitomas

- Pérdida de la heterocigosidad en el cromosoma 10q.
- Mutaciones activadoras del promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa.
- Mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- Mutaciones en la isocitrato deshidrogenasa (IDH).

- Metilación del promotor de la 0-6metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT).
- Inactivación de las mutaciones de p53
- Sobreexpresión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa.

Desarrollo del Glioblastoma Multiforme

El GBM surge de la desregulación de numerosas vías de señalización intracelular y tiene características estándar, como el aumento de la proliferación celular, la supervivencia y la resistencia a la apoptosis. (María et al, 2020)

Tratamientos actuales

La extracción parcial o completa del tumor, la quimioterapia y la radioterapia son algunos de los procedimientos normalmente utilizados para el tratamiento de glioblastoma multiforme. En el caso del tratamiento quirúrgico su consecuencia prevalente es la alteración de la circulación arterial. (National Cancer Institute, 2023)

La radioterapia no debe confundirse con la quimioterapia ya que es un tratamiento que utiliza haces de fotones externos, teniendo como finalidad la destrucción de células cancerosas mediante la generación de apoptosis por lo que, modifica la vascularización de las áreas tratadas, dejando a los residuos tumorales en estado de anoxia. Además la radioterapia, tiene un efecto inmunosupresor, previendo alteraciones alimentarias en el paciente. (National Cancer Institute, 2023)

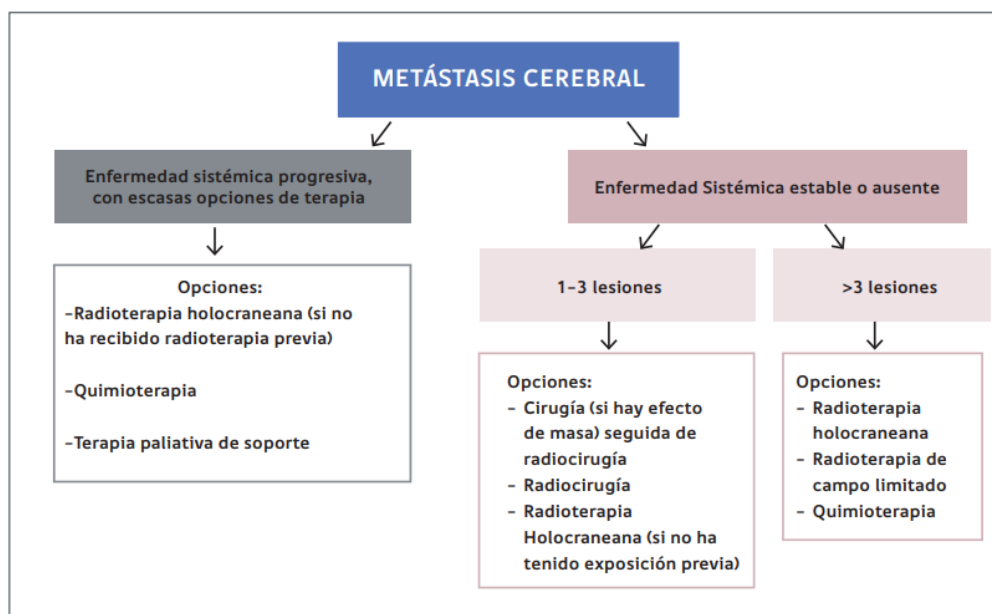
En el caso de la quimioterapia como tratamiento, actúa de manera sistémica mediante el uso de fármacos que utilizan tecnología de direccionamiento; la temozolomide, es el nombre del agente alquilante utilizado en tumores que necesitan tratamientos concomitantes por su alto grado de malignidad y metastásico. La dosis por administrar

será de $200\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ cada 28 días. En caso de haber recibido RT previa, el primer ciclo es recomendable iniciarlo a dosis de $150\text{mg}/\text{m}^2$ después de un mes de haber finalizado la radioterapia, en caso de no presentar toxicidad hematológica/no hematológica superior a grado 2, se puede aumentar la dosis a $200\text{mg}/\text{m}^2$ en los posteriores ciclos manejando en conjunto 6000 cG en radioterapia (Urtasun et al, S. A.).

Al mitigar las células caracterizadas como tumorales lo convierte en un tratamiento paliativo, por lo que su objetivo principal es la prolongación de vida del paciente, teniendo como resultado la disminución de la calidad de vida.

Figura 1

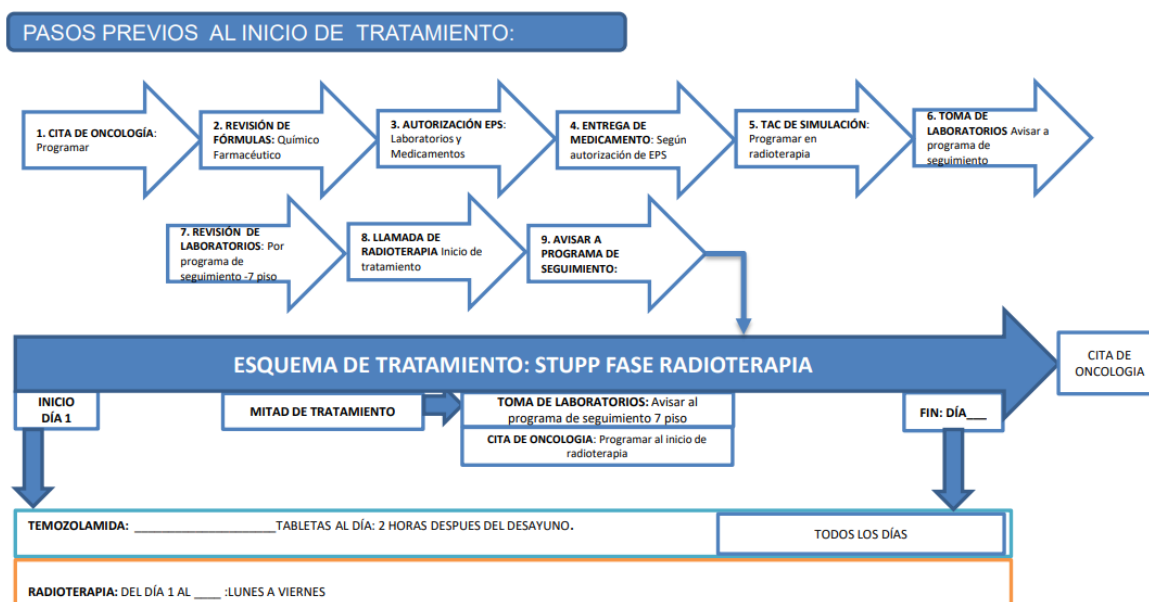
Recomendaciones para el tratamiento específico de las metástasis cerebrales



Nota: La figura nos muestra opciones de tratamiento según si la metástasis aún es considerada estable o no. Tomado de: (Marín A. y Renner A., 2017)

Figura 2

Esquema de tratamiento del tratamiento concomitante en el instituto nacional de cancerología.



Nota: La figura nos muestra los pasos que debe seguir un paciente para iniciar su tratamiento concomitante con la institución nacional de cancerología. No se registra topología ya que estos serán designados por el oncólogo asignado según sea el caso.

Tomado de: (Quimioterapia 24/7 Instituto nacional de cancerología, 2021)

Población

La población que mayormente se ve afectada con tumores cerebrales primarios son las personas mayores de 60 años (Newton, s.f.). Este tipo de tumor presenta una sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Mientras tanto, en el caso de los tumores cerebrales secundarios su población mayormente es juvenil y a menudo contienen mutaciones del gen p53 y sobre expresan el ligando del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Kleihues & Ohgaki, 1999), factor de

crecimiento o proteína conocida por regular el crecimiento y división celular. (Hannink & Donoghue, 1989)

Un GBM primario tiene el 70% de probabilidad de formarse en el área supratentorial, y en menor medida demarca la zona infratentorial. Para los tumores cerebrales no aplica ya que su formación proviene de otras áreas diferente a la cerebral (de Cirugía et al., s.f.).

Figura 3.

Tipos de tumores cerebrales según edad y sitio.

Edad	Hemisferio cerebral	Intrasillar y parasillar	Fosa posterior
Niñez y adolescencia	Ependimomas; menos comúnmente, astrocitomas	Astrocitomas, gliomas mixtos, ependimomas	Astrocitomas, meduloblastomas, ependimomas
Edad 20–40 años	Meningiomas; astrocitomas; con menor frecuencia, tumores metastásicos	Adenomas hipofisarios; menos comúnmente, meningiomas	Neuromas acústicos, meningiomas, hemangioblastomas; menos comúnmente, tumores metastásicos
Mayores de 40 años	Glioblastoma multiforme, meningiomas, tumores metastásicos	Adenomas hipofisarios; menos a menudo, meningiomas	Tumores metastásicos, neuromas acústicos, meningiomas

Nota: se puede dar un esquema de la población que es afectada por el glioblastoma multiforme respecto a otros gliomas y en qué zona del cerebro se encuentran.

Tabla tomada de (Waxman S.,2010)

Algunos síntomas que presentan los pacientes que padecen de GBM son los siguientes: cefaleas, náuseas, vómitos, somnolencias, fatiga, alteración de la conciencia y confusión mental.

Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica es una barrera fisiológica en la parte cerebro neuronal, tiene el objetivo de dar paso a moléculas solubles mediante difusión pasiva y retiene moléculas que sean extrañas o que la barrera no reconozca como algún metabolito o agente activo como la glucosa, regulando el tráfico de moléculas hacia y desde el cerebro. (Castillero, 2016)

Técnica de diagnóstico

La resonancia magnética contrastada con gadolinio es la técnica de diagnóstico más adecuada cuando existe una alta sospecha clínica de la presencia de metástasis cerebrales, otro método utilizado normalmente es la tomografía computarizada sin contraste con método de *screening*, ya que permite la identificación de hemorragias cerebrales. Teniendo en cuenta que un paciente con GBM ya presenta hemorragias cerebrales no será de utilidad para este tipo de diagnósticos. (Marín A. et al, 2017)

Características fisiológicas

La BHE se localiza al nivel de las células endoteliales en la microvasculatura del encéfalo, responsable de mantener la homeostasis ubicada entre el parénquima cerebral y el sistema vascular. Difiere morfológica y metabólicamente de otros endotelios capilares de mamíferos, a partir de la variación de concentración de mitocondrias y carencia de fenestraciones, por lo que se encuentra compuesta por endotelio no fenestrado con uniones intercelulares de oclusión, que recubre la microvasculatura del cerebro y limita la entrada de macromoléculas y células del parénquima encefálico. Además posee una gran incrustación de pericitos, células presentadoras de antígeno perivascular y un revestimiento de terminales astrocitarias, asociados a la participación

directa en la transmisión sináptica ya que los astrocitos poseen la cualidad de ser células excitables y a la membrana basal parenquimatosa (Guillamón, 2012; Engelhardt & Sorokin, 2009).

Las células neoplásicas poseen 2 mecanismo para atravesar la BHE que son: atravesando de manera para-celular (entre las células de la barrera) y transcelular, causando la muerte directa de células de la barrera. En el caso de la entrada para-celular, las células neoplásicas deben destruir las uniones de oclusión existentes entre las células del endotelio por lo que deben tener la capacidad de expresar proteasas y mediadores inflamatorios (Marín A. et al, 2017). Por lo tanto, sólo las moléculas lipofílicas, eléctricamente neutras, con un tamaño entre 400- 600 nm pueden difundirse pasivamente a través de la BHE y alcanzar el parénquima cerebral (CHENG et al., 2014)

Transporte transmembranal

La BHE, cuenta con 5 vías fisiológicas para ser atravesada, estos mecanismos son los siguientes: mediado por transportadores, transporte de iones, transporte activo de salida, transporte mediado por receptor y mediado por caveolas. (Como se cita en, Holtzman & Zlokovic, 2007)

- Mediado por transportadores: está mecanizado en sentido sangre-cerebro con la finalidad de obtener nutrientes de hexosas, aminoácidos de diferentes cargas, ácidos mono-carboxílicos, nucleósidos, aminas o vitaminas.
- Transporte de iones: mediante el uso de la bomba sodio-potasio permite el paso de los diferentes gradientes de concentración de iones de un lado de la membrana celular respecto al otro lado de la membrana, por lo que para este

canal de transmisión es necesaria la utilización de ATP por ir de concentraciones iónicas bajas a concentraciones iónicas altas.

- Transporte activo de salida: genera expulsión de moléculas como las glicoproteínas expresadas en los microvasos del endotelio cerebral.
- Transporte mediado por receptor: genera expulsión de encefalinas en sentido cerebro-sangre, este es uno de los sistemas en que se ha intentado introducir fármacos en el endotelio cerebral a partir de la conjugación de moléculas con anticuerpos monoclonales.
- Mediado por caveolas: las caveolas mediante el control de la permeabilidad transcelular son partícipes al momento del transporte de sustancias por la BHE (Torrado, 2016).

Marco Conceptual

6.1. Definición Gliomas

Los gliomas son tumores cerebrales malignos, se presentan más comúnmente en adultos (Kleihues et al., 2002). La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó 4 grados distintos de gliomas, en los cuales el más maligno es el glioblastoma multiforme IV -GBM-.

6.1.1. Clasificación de Gliomas

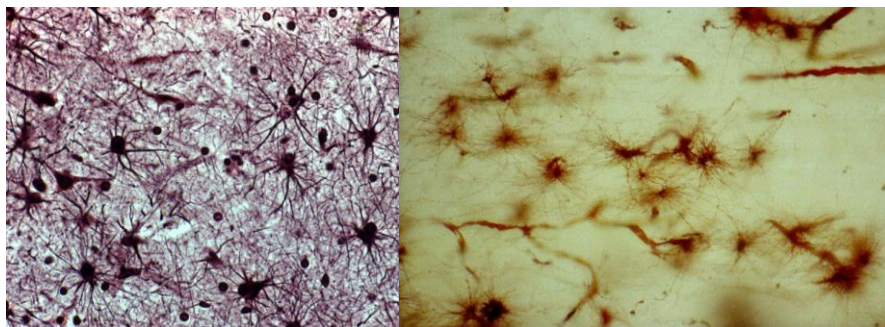
El glioblastoma se puede desarrollar rápidamente sin evidencia clínica e histopatología (Karcher et al., 2006). Según si es un tumor primario o secundario influirá el método de captación y desarrollo en el sistema.

6.1.2. Morfología en Gliomas

Los gliomas se clasifican en: astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, oligoastrocitomas, este último posee características mixtas entre los astrocitomas y los oligoastrocitomas. Según la OMS, los gliomas, astrocitomas y oligodendrogliomas representan aproximadamente el 90% de los casos de GBM.

Figura 4.

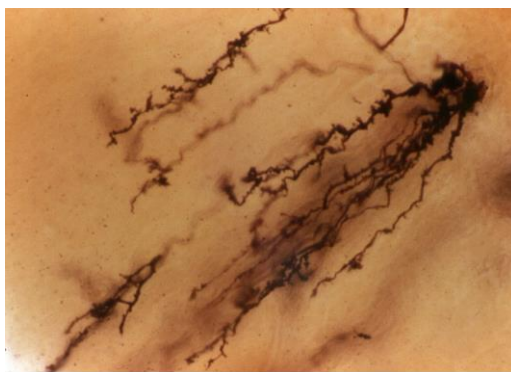
Astrocitos fibrilares



Nota: en la figura 4, se puede ver el aspecto de los astrocitos fibrilares captados mediante impregnación metálica. Tomado de: Atlas de histología UNAM

Figura 5.

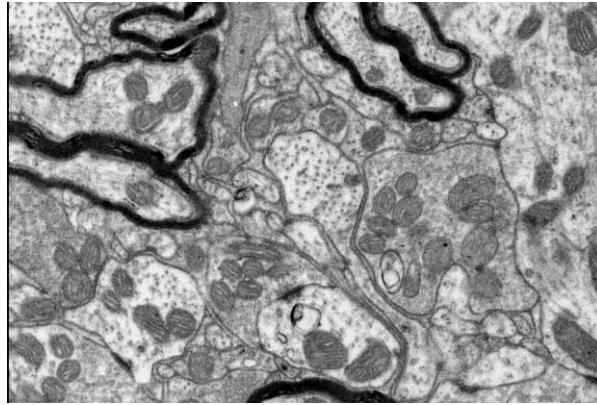
Astrocitoma pilocítico



Nota: Estructura de un astrocitoma pilocítico.

Figura 6.

Bandas de mielinización



Nota: Se puede visualizar algunas líneas negras, estas representan las bandas de mielinización, en donde se encuentran los oligodendrocitos, células gliales encargadas de producir mielina en el sistema nervioso.

Figura 7.

Oligodendrocitos

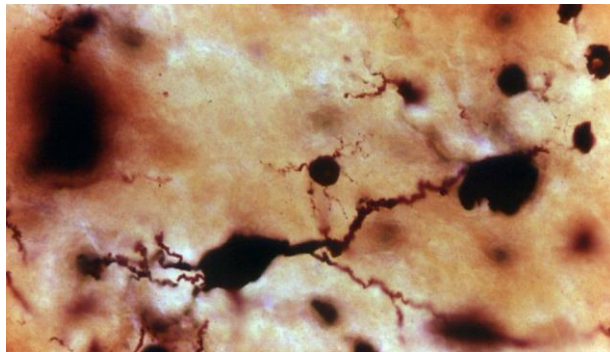


Figura 8.

Corte transversal en el cerebelo



Nota: Podemos ver en la imagen que la zona que se indica como médula es la sustancia blanca presente en el cerebelo; la zona indicada como corteza es la sustancia gris presente en el cerebelo. Los astrocitos fibrosos se forman normalmente en la sustancia blanca del cerebelo.

6.1.3. Localización

Pueden clasificarse como supratentoriales e infratentoriales. En el primer caso se da por el desarrollo encima del tentorio, conocido como cerebelo y para el segundo caso se desarrolla por debajo del tentorio (Brat et al. 2007; Fuller y Scheithauer 2007; Louis et al. Nakazato 2008).

6.1.4. Malignidad

Según la OMS la clasificación de malignidad para el glioma se ha establecido de la siguiente forma:

Tabla 1

Clasificación de gliomas de bajo nivel y de alto nivel.

Clasificación	Subclasificación
Gliomas de bajo nivel	Astrocitoma difuso
	Astrocitoma pilocítico
	Oligodendroglioma
	Gangliogliomas
	Glioma mixto
Gliomas de alto grado	Astrocitoma Anaplásico
	Glioblastoma multiforme

Nota: podemos visualizar la construcción de una tabla de clasificación de malignidad para gliomas según la OMS, dependiendo de su alto o bajo grado de malignidad, se les adjudicará un nombre respectivamente en relación con la desdiferenciación de la célula progenitora.

6.1.5. Factores de crecimiento

Se han encontrado datos en donde los gliomas con alto grado de incidencia tienen sobre expresado el receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR dando un mal pronóstico al tener una sobreexpresión ya que afecta directamente en el crecimiento del tumor (Palacios, 2020).

6.1.5.1. Factores de crecimiento derivado de plaquetas

Los factores de crecimiento derivado de plaquetas, se compone por 2 cadenas polipeptídicas unidas por disulfuro designadas como A y B, (Johnsson et al., 1984) que se dimerizan en todas las combinaciones posibles a PDGF-AA, PDGF-BB y PDGF-AB. Según estudios realizados se sabe que el PDGF se almacena en plaquetas y se expresa en fagocitos mononucleares, células endoteliales, células de músculo liso, megacariocitos y también en células tumorales. (Skobe & Fusenig, 1998)

6.1.5.2 Otros factores de crecimiento

Además del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y PDGF, se han podido identificar citoquinas angiogénicas, que son liberadas por las células del glioma, capaces de inducir a las células endoteliales a proliferar y migrar hacia el tumor, como el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), el crecimiento de hepatocitos (HGF), factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). (Gospodarowicz et al., 1989)

6.1.6. Datos epidemiológicos

Los datos epidemiológicos muestran que el número de casos de GBM registrados en Europa y América del norte es de 2 a 3 por cada 100 000 adultos cada año (Arnesi et al., 2015) y la tasa de incidencia en hombres en comparación con las mujeres es de 1,26:1.

6.1.7. Incidencia

La incidencia de GBM es mayor entre los caucásicos, especialmente en aquellos que viven en áreas industriales (Ohgaki & Kleihues, 2005). Además, se demostró una relación entre el genotipo y una mayor susceptibilidad al desarrollo de este tipo de tumor.

6.1.8. Etiología

La etiología de GBM no se ha dilucidado completamente. Se cree que el glioblastoma es un tumor espontáneo, a pesar de que el historial médico describe el desarrollo de gliomas en personas relacionadas (Y. Liu et al., 2007). Aunque existen algunas teorías sobre su origen, se recolectó las 3 principales:

La célula glial se desdiferencia para adquirir la propiedad de parecerse a una célula madre no regulada, a través de las mutaciones o lesiones epigenéticas

Generación de progenitores neurales con limitado potencial de autorrenovación, por lo que necesitan adquirir mutaciones que le llevan a ganar propiedades de las células madre no reguladas.

Células madre neurales con estrecha regularización de su potencial proliferativo y de diferenciación, por lo que adquieren mutaciones que le transforman en tumorigénicas.

Metodología

La siguiente monografía fue desarrollada como trabajo exploratorio y clasificada como investigación de carácter cualitativo. Para la recolección de datos se utiliza el motor de búsqueda Google académico, libros electrónicos y en sitios web especializados. Algunas palabras claves utilizadas para recuperar la información fueron las siguientes:

- “Tumores del sistema nervioso”
- “*Glioblastoma Multiform Therapy*”
- “Barrera hematoencefálica en un GBM”
- “Pericitos en la barrera hematoencefálica”
- “Astrocitos en la BHE”

Las siguientes son algunas páginas que se utilizaron: Scielo, Sciencedirect, CienciaUANL, Revistas de trabajo académico, Google académico, Proceedings of the National Academy of sciences of the united States of America PNAS, National library of medicine PUBMED, base de datos del INC.

Tabla 2

Relación de selección de información con los diferentes motores de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados obtenidos
Scielo	Tumores del sistema nervioso	85
	<i>"Glioblastoma Multiform Therapy"</i>	2
	Barrera hematoencefálica en un glioblastoma multiforme	2
	Pericitos en la barrera hematoencefálica	0
	Astroцитos en la BHE	1
ScienceDirect	<i>"Tumores del sistema nervioso"</i>	65
	<i>Glioblastoma Multiform Therapy</i>	49
	<i>"Barrera hematoencefálica en un GBM"</i>	1
	Pericitos en la barrera hematoencefálica	3
	<i>"Astrocitos en la BHE"</i>	16
Google Académico	<i>"Tumores del sistema nervioso"</i>	190
	<i>"Glioblastoma Multiform Therapy"</i>	3
	Barrera hematoencefálica en un GBM	26
	<i>"Pericitos en la barrera hematoencefálica"</i>	37
	<i>"Astrocitos en la BHE"</i>	74

Con la anterior tabla se tomo en cuenta las siguientes características:

ScienceDirect: se señaló que estuviesen entre las fechas del 2000 al 2023 y que fueran artículos de libre acceso

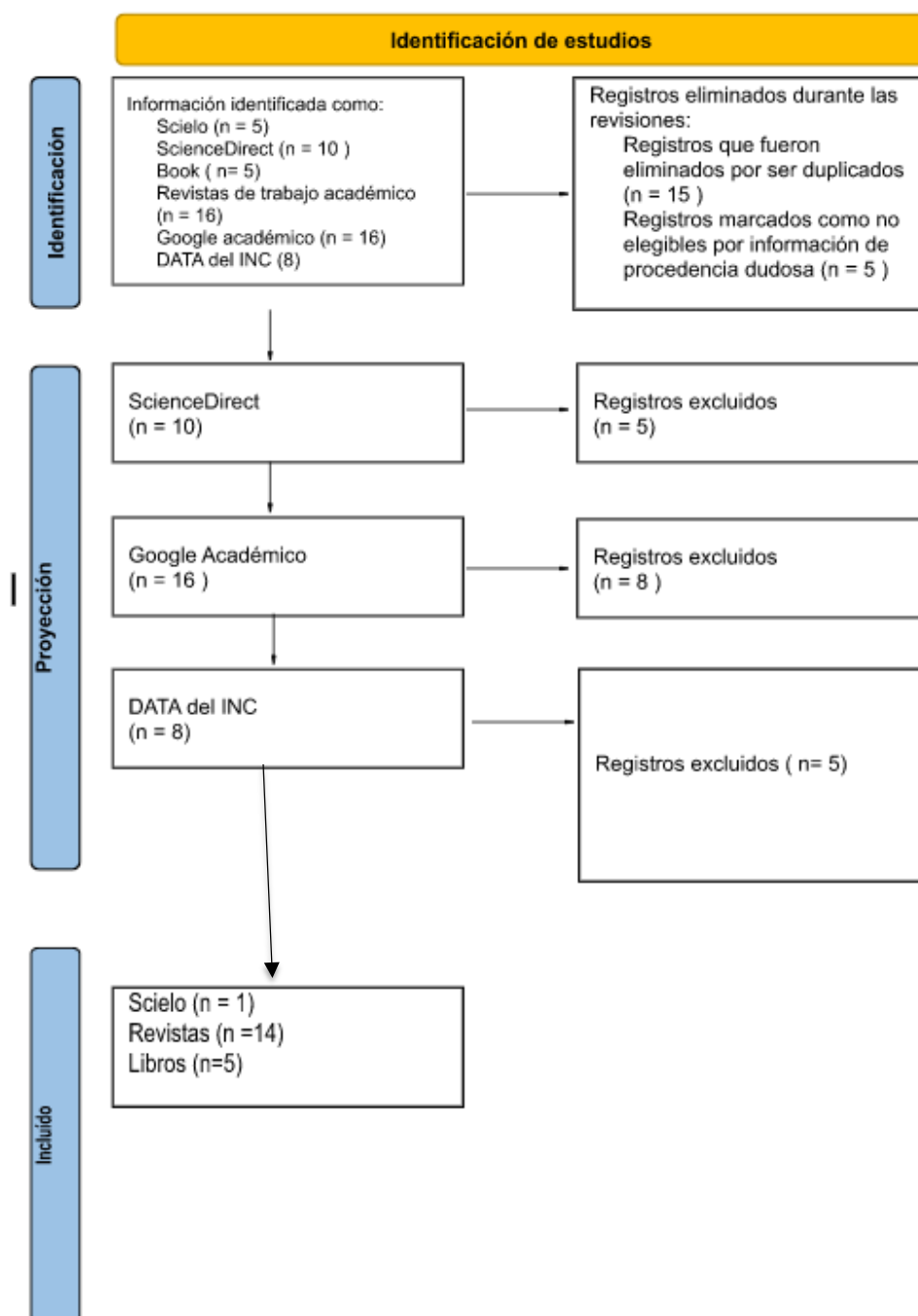
Scielo: se señaló que estuviesen entre las fechas del 2000 al 2023 y que fueran únicamente artículos que estuvieran relacionados con el área de las ciencias de la salud.

Google Académico: se señaló que estuviesen entre las fechas del 2000 al 2023 y que fueran artículos que estuvieran en revisión.

En algunos casos se tuvo que eliminar las comillas ya que hacía que no nos saliera información en la base de datos correspondiente, para algunos casos se modificó la palabra "GBM" ya que en la mayoría de los artículos se encontraban como Glioblastoma multiforme. Luego de encontrar los diferentes artículos, se revisaron paso a paso, procurando que la información fuera válida para nuestra investigación. Posteriormente, se realiza un flujograma para visualizar la cantidad de artículos revisados y posteriormente eliminados.

Tabla 2

Flujograma con filtración de selección



Se descartan alrededor de 50 documentos ya que no cumplían, ya sea porque la información era duplicada o no era relevante según nuestro objetivo de investigación.

De esta forma, se concluye que los instrumentos de investigación utilizados son fuentes de comunicación que utilizan la comunidad científica e investigadora. Por lo que cada una de ellas es referenciada para dar apoyo a la investigación.

Discusión

Se encuentra información que va de la mano con nuestra premisa inicial, pudiendo confirmar que la BHE sí dificulta los tratamientos de radioterapia y quimioterapia. En el caso de la quimioterapia ya que es necesario la utilización de canales característicos si la estructura de la temozolomide no es lo suficientemente lipofílica no será tan permeable lo que resulta en que las concentraciones de temozolomide que sean administradas no pasarán por completo y se necesitará de más sesiones quimioterapéuticas de tratamiento concomitante. La idea de estas terapias es exponer al paciente la menor cantidad de tiempo posible ya que son terapias agresivas, por consiguiente deterioran la calidad de vida. (Miller, 2022)

También se destaca que la sustancia gris posee un alto metabolismo y consumo de glucosa por lo que cuando se utiliza el PET presenta limitaciones para diferenciar entre neoplasias y tejido cerebral sano.

Además, se puede concluir que mediante el uso de transportadores endógenos es posible cruzar la BHE, esto significa que puede a futuro hacerse uso de nanopartículas que cumplan con estas características, como por ejemplo la nanopartícula polimérica que

tiene alrededor de 500 nm, por lo que sería un buen candidato para realizar difusión pasiva por medio de la BHE.

Resultados

Para la recolección de la información, se utilizó la base de datos de la universidad mediante la cual se evaluó qué documentos estaban directamente relacionados y cuáles podrían tener ideas relacionadas al momento de organizar el documento. La metodología que se utilizó se basó en la revisión de registros existentes. Las ideas obtenidas fueron guardadas en un documento externo, siendo posteriormente enumeradas por orden de prioridad. Al relacionarlas se incluyeron al documento principal con sus bibliografías correspondientes.

Aunque la información parecía trivial y los conceptos eran repetitivos, se logró integrar los conceptos permitiendo contestar a la pregunta de investigación. La redacción fue una de las problemáticas principales ya que había mucha información repetitiva, lo cual me llevó a puntos muertos o sin sentido. Mucha de la información encontrada inicialmente no fue recuperada ya que las páginas no estaban disponibles. Para finalizar, las conclusiones fueron desarrolladas de acuerdo con los objetivos específicos para dar mayor comprensión al lector.

Agradezco la guía ofrecida por mi tutor, profesores que me acompañaron pese a no encontrarse incluidos a la institución y amigos que me escucharon al tratar de explicar a qué venía la cuestión de realizar una monografía.

Conclusiones

- Según las dos teorías que explican el origen del GBM, se puede concluir que la teoría más certera de la formación primaria del glioblastoma multiforme surge a partir de la transformación de células progenitoras como las células astrocitarias que incluyen mutaciones que favorecen una neovascularización, acelerando el desarrollo de gliomas malignos como el glioblastoma multiforme.
- La barrera hematoencefálica le proporciona al cerebro protección significativa a la entrada de muchos fármacos y microorganismos, pero eventualmente no es capaz de impedir la entrada de las células neoplásicas. Se sabe que posee 2 rutas de entrada fisiológicas, que permiten el paso de sustancias desde afuera de la BHE hacia adentro, por lo que son usadas como medio para transportar células neoplásicas hacia otros tejidos, solo que a diferencia de abrir paso como lo haría una glucosa, las células neoplásicas al pasar destruyen las rutas y estructuras por vía para-celular generando ruptura en las oclusiones fenestradas en la membrana o por vía trans-celular destruyendo a los astrocitos que son las células encargadas de conformar la BHE.
- Los pericitos son células elongadas que cubren el 99% de la superficie abluminal de la membrana basal de los capilares en el cerebro. Se ha tenido evidencia que por falta de pericitos se encuentra una inmunoreactividad del factor β en PDGF, (Engelhardt & Sorokin, 2009) influyendo en los agentes vasoactivos, lo que explicaría el crecimiento acelerado de microvascularización que alimenta los tumores incluido el glioblastoma multiforme. En la literatura se ha podido visualizar

que hay trabajos que proponen el uso de la nanotecnología como una alternativa de tratamiento, en cuyo caso, se recomienda la investigación de nanopartículas de tipo poliméricas. Según nuestro trabajo, ha sido una de las nanopartículas que por sus características lipofílicas sería de utilidad para tratamientos en estructuras fisiológicas en donde el intercambio de partículas por un medio acuoso depende de sus propiedades físicas permeables.

Bibliografía

- Arnesi, N., Hachuel, L., & Prunello, M. (2015). Uso del enfoque bayesiano para la estimación y proyección de tasas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 286–291.
- Astrocitoma: tipos, síntomas, causas y tratamiento*. (s.f.). Revisado el 17 de enero del 2023, Tomado de: <https://psicologiaymente.com/clinica/astrocitoma>
- Baldi, I., Huchet, A., Bauchet, L., & Loiseau, H. (2010). Épidémiologie des glioblastomes. *Neurochirurgie*, 56(6), 433–440. Tomado de: <https://doi.org/10.1016/J.NEUCHI.2010.07.011>
- Beyzadeoglu, M., Ozyigit, G., & Ebruli, C. (s.f.). *Basic Radiation Oncology Second Edition*.
- Brown, L. F., Berse, B., Jackman, R. W., Tognazzi, K., Guidi, A. J., Dvorak, H. F., Senger, D. R., Connolly, J. L., & Schnitt, S. J. (1995). Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Human Pathology*, 26(1), 86–91. Tomado de: [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(95\)90119-1](https://doi.org/10.1016/0046-8177(95)90119-1)
<https://psicologiaymente.com/neurociencias/barrera-hematoencefalica>
- Castillero, O. (2016). Barrera hematoencefálica: la capa protectora del cerebro. Tomado de: (psicologiaymente.com)
- Cohen-Inbar, O., Xu, Z., & Sheehan, J. P. (2016). Focused ultrasound-aided immunomodulation in glioblastoma multiforme: A therapeutic concept. *Journal of Therapeutic Ultrasound*, 4(1), 1–9. Tomado de: <https://doi.org/10.1186/S40349-016-0046-Y/FIGURES/1>
- Cheng, Y. et al. Nanopartículas multifuncionales para imágenes y terapia de tumores cerebrales. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 66, pág. 42–57, feb. 2014
- de Cirugía, D., Especialidades, Y., Multiforme, G., Clínica, C., Patológica, R. Y., Kelvin, D., Piña, M., directores, B., Astudillo Gonzáles, A., Cesar, J., & Morales, G. (s.f.). Universidad de Oviedo “Implicaciones pronósticas de la relación subventricular en el glioblastoma multiforme: característica clínica, radiológica y patológica.” Tesis doctoral.
- Engelhardt, B., Sorokin L. (2009). *The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction*. Tomado de: <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0177-0>

Glioblastoma multiforme - Investigación de tumores cerebrales. (s.f.). Revisado el 22 de enero del 2023. Tomado de: <https://www.braintumourresearch.org/info-support/types-of-brain-tumour/glioblastoma-multiforme>

Gospodarowicz, D., Abraham, J. A., & Schilling, J. (1989). Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary-derived folliculo stellate cells.

Guillamón-Vivancos, T. Gómez-Pinedo, U. Matías-Guiu, J. (2015). *Astroцитos en las enfermedades neurodegenerativas (I): función y caracterización molecular.* Tomado de: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.12.007>.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 86(19), 7311–7315. Tomado de: <https://doi.org/10.1073/PNAS.86.19.7311>

Hannink, M., & Donoghue, D. J. (1989). *Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins.* *Biochim. Biophys. Acta*, 989(1), 1–10. Tomado de: [https://doi.org/10.1016/0304-419x\(89\)90031-0](https://doi.org/10.1016/0304-419x(89)90031-0)

Holtzman, D. M., & Zlokovic, B. (2007). *Role of a β Transport and clearance in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease.* *Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Molecular and Cellular Biology*, 179–198. Tomado de: https://doi.org/10.1007/978-0-387-35135-3_11

Huertas, J. U., Castle, M., Arrazola, M., Ruiz, I., Urculo, E., & Pendleton, C. (2015). *Metástasis extraneurales múltiples de glioblastoma multiforme.* *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 38(1), 157–161. Tomado de: <https://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272015000100022>

Instituto Nacional de Cancerología, (2021)

Tomado de: Presentación de PowerPoint (cancer.gov.co)

Jena, L., McErlean, E., & McCarthy, H. (2020a). *Delivery across the blood-brain barrier: nanomedicine for glioblastoma multiforme.* *Drug Delivery and Translational Research*, 10(2), 304–318. Tomado de: <https://doi.org/10.1007/S13346-019-00679-2/FIGURES/2>

Jena, L., McErlean, E., & McCarthy, H. (2020b). *Delivery across the blood-brain barrier: nanomedicine for glioblastoma multiforme.* *Drug Delivery and Translational Research*, 10(2), 304–318. Tomado de: <https://doi.org/10.1007/S13346-019-00679-2/FIGURES/2>

Johnsson, A., Heldin, C. H., Wasteson, A., Westermark, B., Deuel, T. F., Huang, J. S., Seeburg, P. H., Gray, A., Ullrich, A., & Scrace, G. (1984). *The c-sis gene encodes a*

precursor of the B chain of platelet-derived growth factor. *The EMBO Journal*, 3(5), 921–928. Tomado de: <https://doi.org/10.1002/J.1460-2075.1984.TB01908.X>

Karcher, S., Steiner, H. H., Ahmadi, R., Zoubaa, S., Vasvari, G., Bauer, H., Unterberg, A., & Herold-Mende, C. (2006). *Different angiogenic phenotypes in primary and secondary glioblastomas*. *International Journal of Cancer*, 118(9), 2182–2189. Tomado de: <https://doi.org/10.1002/IJC.21648>

Kleihues, P., Louis, D. N., Scheithauer, B. W., Rorke, L. B., Reifenberger, G., Burger, P. C., & Cavenee, W. K. (2002). *The WHO Classification of Tumors of the Nervous System*. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 61(3), 215–225. Tomado de: <https://doi.org/10.1093/JNEN/61.3.215>

Kleihues, P., & Ohgaki, H. (1999). *Primary and secondary glioblastomas: From concept to clinical diagnosis*. *Neuro-Oncology*, 1(1), 44–51. Tomado de: <https://doi.org/10.1093/NEUONC/1.1.44>

Liu, H. L., Huang, C. Y., Chen, J. Y., Wang, H. Y. J., Chen, P. Y., & Wei, K. C. (2014). *Pharmacodynamic and Therapeutic Investigation of Focused Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening for Enhanced Temozolomide Delivery in Glioma Treatment*. *Journal pone*, 114311 9(12). Tomado de: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0114311>

Liu, Y., Zhang, H., Zhou, K., Chen, L., Xu, Z., Zhong, Y., Liu, H., Li, R., Shugart, Y. Y., Wei, Q., Jin, L., Huang, F., Lu, D., & Zhou, L. (2007). *Tagging SNPs in non-homologous end-joining pathway genes and risk of glioma*. *Carcinogenesis*, 28(9), 1906–1913. Tomado de: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm073>

María & Daniela. (2020). Glioblastomas: clasificación, caracterización molecular y vías de señalización comúnmente alteradas. *Revista Ciencia y Salud Integrando conocimientos*. Tomado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/d532/0d29f08ba436ecf3e52b9c4d3ed02bf51662.pdf>

Marín, A. y Renner A. (2017) *Metástasis cerebrales: una mirada biológica y clínica*. Tomado de: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.010>

Martinez, M. L. (2018). *Nano gold properties*.

Tomado de: <https://www.sepmag.eu/blog/properties-of-nano-gold>

Miller, R. E. (2022). Efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia. Tomado de: <https://kidshealth.org/es/teens/side-effects-chemo-radiation.html>

National Cancer Institute website. Types of cancer treatment. Tomado de:

<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>

Newton, H. B. (s.f.). *Handbook of neuro-oncology neuroimaging* (Newton Herbert B., Ed.; Second).

Norman, Jean-Jacques Dreifuss² Katarzyna M. Dzięgielewska, Pia A. Johansson, Mark D. Habgood¹, Kjeld Møllgård, Hans-Christian Bauer (2004). *The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history*. Tomado de: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00404>

Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2005). Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathologica*, 109(1), 93–108. Tomado de: <https://doi.org/10.1007/S00401-005-0991-Y/METRICS>

Palacios, L. F. (2020). Gliomas de Alto grado del Adulto: Biología molecular (Parte I).

Tomado de: <https://doi.org/10.33821/494>

Senger, D. R., van de Water, L., Brown, L. F., Nagy, J. A., Yeo, K. T., Yeo, T. K., Berse, B., Jackman, R. W., Dvorak, A. M., & Dvorak, H. F. (1993). Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer and Metastasis Reviews*, 12(3–4), 303–324. Tomado de: <https://doi.org/10.1007/BF00665960/METRICS>

Skobe, M., & Fusenig, N. E. (1998). Tumorigenic conversion of immortal human keratinocytes through stromal cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 1050–1055. Tomado de: <https://doi.org/10.1073/PNAS.95.3.1050>

Torres y Miranda (1985). *Oncología Básica. Medicina nuclear en oncología*.

Torrado, M. R. (2016). *Facultad de Farmacia Universidad Complutense Trabajo fin de grado Título: Nanopartículas funcionalizadas para favorecer su paso por la BHE (II)*.

Urtasun et al. (S.A.). *Protocolo en el tratamiento de los gliomas malignos*.

Tomado de: Protocolo21GliomasMalignos.pdf (euskadi.eus)

Waxman S., (2010). Neuroanatomía clínica. 26 edición.

Zarnegar, R., & Michalopoulos, G. K. (n.d.). *Mini-Review the Many Faces of Hepatocyte Growth Factor*. Tomado de: *Hepatopoiesis to Hematopoiesis*.

Zazpe, I., Vázquez, A., Guridi, J., Azcona, J., Gallo-Ruiz, A., Portillo, E., Tuñón, T., & Amat, I. (2001). 13. *Prolongada supervivencia de un caso de glioblastoma multiforme*. *Neurocirugía*, 12(3), 253. Tomado de: [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(01\)70839-1](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(01)70839-1)