

Glioblastoma, un oscuro pasajero

Glioblastoma, a dark passenger

Alicia Cañas Linares¹, Monserrat Llaguno Munive²,
Patricia García López³

*Un oscuro pasajero habita silencioso, hasta
que un día, sin más, emerge con
estruendosos redobles. Es él.*

La llegada del pasajero

Fuertes dolores de cabeza, vómito, convulsiones y pérdida de memoria son algunas de las señales que muchas veces advierten un tormentoso desenlace. Una sensación de desesperanza invade el corazón de miles de familias en nuestro país cuando una persona es diagnosticada con cáncer y, específicamente, con glioblastoma, uno de los tumores cerebrales más agresivos.

Ante un diagnóstico como este, comienza la búsqueda de información: ¿cuál es el pronóstico?, ¿cuál es el tratamiento?, ¿qué tan costosa es la terapia? y, en el mejor de los escenarios, ¿mi seguro lo cubre? En la perspectiva médica, nos encontramos con páginas tras páginas de consulta y foros donde se plasman historias desgarradoras. Siempre un nudo en la garganta... ¡llegó!

El encuentro con el pasajero oscuro

Es él, el pasajero oscuro se ha hecho presente. ¿De dónde viene?, ¿por qué está aquí?, ¿es acaso un ente que siempre ha habitado en el cerebro o nació de repente por circunstancias que ignoramos?, ¿cuándo llegó?, ¿cómo se va?

Existen controversias en torno al origen del cáncer de cerebro. Se han encontrado informes que datan del siglo XVI en México, donde se reporta que desde entonces se practica-

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2024.2.126>

Recibido: 20/09/23

Aprobado: 11/02/2025

¹ Candidata a doctora, se enfoca en la investigación de fármacos de reposicionamiento para el tratamiento del glioblastoma. Instituto Nacional de Cancerología.

² Líder del laboratorio de física médica, especialista en nanomedicina. Instituto Nacional de Cancerología.

³ Líder del laboratorio de farmacología en el Instituto Nacional de Cancerología especialista en el estudio de agentes oncológicos (pgarcia_lopez@yahoo.com.mx)

ban cirugías de trepanación aparentemente con el propósito de tratar diferentes padecimientos relacionados con este órgano. Otros reportes de finales del siglo XIX en Europa y en México describen procedimientos quirúrgicos para extirpar tumores cerebrales en respuesta a síntomas específicos que presentaban ciertos pacientes. En algunos de estos casos, las personas intervenidas lograban vivir semanas después de la cirugía, pero invariablemente morían.

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud en 2021, existen alrededor de 150 tipos de tumores cerebrales, de los cuales el 30% se consideran malignos, incluido el glioblastoma. Por mucho tiempo, los tumores se clasificaron en dos categorías según el nivel de agresividad: los de bajo grado (benignos) y los de alto grado (malignos); estos últimos son los de peor pronóstico y con una esperanza de vida promedio de 15 meses. Se sabe además que los tumores de bajo grado pueden transitar a alto grado y que los diagnosticados como de alto grado, desde el inicio de la enfermedad, son los más agresivos (entre el 80 y el 90% de los casos). Actualmente, para clasificarlos, además de los criterios de histopatología, es decir, características de las células que integran el tumor, se toman en cuenta características moleculares conocidas como biomarcadores. Estas son sustancias detectables (proteínas, genes o moléculas) que se encuentran en el cuerpo y que pueden indicar la presencia de una enfermedad; además sirven como indicadores para el diagnóstico y el tratamiento de los tumores.

El cerebro es el centro de mando de nuestro cuerpo debido a su papel crucial en la regulación y coordinación de prácticamente todas las funciones corporales y actividades mentales. Un procedimiento quirúrgico en el que se remueve un tumor cerebral es delicado, ya que la encomienda es retirar el tumor sin comprometer las funciones cognitivas, motoras y visuales de los pacientes. En el mejor de los casos, la cirugía proporciona un poco de esperanza cuando el tumor puede ser extirpado. Sin embargo, en otros casos, la cirugía no es viable y además conforme pasa el tiempo los síntomas se van agravando: hay parálisis parcial del cuerpo, pérdida del habla, confusión mental, entre otros efectos. Con o sin cirugía, la radio y la quimioterapia son tratamientos médicos que sirven para eliminar los rastros de los tumores extirpados o para disminuir y detener su crecimiento, con lo cual algunas veces se logra su remoción.

La barrera hematoencefálica: un arma de doble filo

¿Te has preguntado como nuestro cerebro se mantiene a salvo de enfermedades como el cáncer? Pues bien, además de un centro de mando, el cerebro es una joya resguardada en un cofre blindado. Para mantener la seguridad de este órgano existe una muralla conocida como barrera hematoencefálica (BHE); esta fue descubierta hace más de 100 años por el científico Paul Ehrlich, quien inyectó un colorante a ratones y, junto con sus estudiantes, comprobó que cuando el colorante se inyectaba en el cerebro, este no llegaba al resto del cuerpo. Ahora se sabe que

la BHE funciona como una poderosa coraza, pero al mismo tiempo es un filtro selectivo que permite el acceso de nutrientes y de oxígeno, y evita que sustancias nocivas, parásitos, microbios y células tumorales ingresen.

Entonces, si en principio existe una barrera protegiendo al cerebro ¿el pasajero oscuro entra cual bandido a través de la BHE burlando los puntos de seguridad? o más bien ¿yace oculto bajo la superficie y su presencia es detonada por estímulos internos y externos?, ¿cuáles son las causas que propician el desarrollo de un tumor cerebral?, ¿por qué a pesar de toda la protección y rigurosa seguridad que tiene el cerebro se desarrolla el cáncer?

Son muchas las preguntas que suscita el oscuro pasajero; sin embargo, no todas se pueden responder porque se trata de una enfermedad compleja. Lo cierto es que, cuando se desarrolla un tumor cerebral maligno, este yace silencioso y no es hasta que ha invadido zonas particulares del cerebro, que los síntomas se manifiestan. Paradójicamente, la eficiente función de la BHE se vuelve un arma de doble filo, pues tal como se mencionó, este gran filtro que no permite el paso de sustancias tampoco deja entrar a los fármacos para combatir el tumor. Así que la misma barrera dificulta el tratamiento, entonces es como intentar apagar el fuego que crece en una casa con la puerta cerrada.

Los motivos por los cuales el glioblastoma es tan difícil de tratar requieren de una explicación compleja que trataremos de hacer simple. La principal dificultad radica en la naturaleza de las células tumorales que se especializan en multiplicarse y adquieren un gran potencial para diseminarse e invadir tejido sano. Además, mutan para ser más resistentes a los fármacos que logran atravesar la BHE; también expresan moléculas útiles para aumentar la irrigación sanguínea y nutrir el tumor que se hace más grande con células que se niegan a morir. Así, usando varios de estos mecanismos, el oscuro pasajero se vuelve una sombra que no desaparece.

Un pasajero indeseado

El glioblastoma suele desarrollarse en cualquier parte del cerebro. Un estudio retrospectivo realizado en 2020 por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México recabó información de tumores extirpados entre 1965 y 2014; ahí se revela que el glioblastoma se desarrolla principalmente en el lóbulo frontal (27%) y en el lóbulo temporal (19%). Otros reportes del 2020 indican que por año se diagnostican aproximadamente 300 mil casos de tumores cerebrales en todo el mundo. En nuestro país se detectan alrededor de 3.5 casos por cada 100 mil habitantes.

La edad resulta ser un factor importante, ya que la gran mayoría de los casos ocurre en personas mayores de 40 años. En algunos estudios se ha reportado que cerca del 50% de los pacientes fueron diagnosticados entre los 40 y los 64 años. Además, los hombres son más propensos que las mujeres a desarrollar tumores cerebrales en una relación tres a dos, aunque las razones de esta tendencia son controversiales. Sumado a esto, en los últimos 15 años no ha habido avances en el desarrollo de nuevos medicamentos para el glioblastoma, debido a que esta neoplasia se considera rara y su progresión es extremadamente rápida.

Actualmente, las investigaciones que estamos realizando en México y alrededor del mundo buscan alternativas para mejorar el pronóstico, la terapia y, con ello, la calidad de vida de los pacientes con tumores cerebrales malignos.

Si bien durante un tiempo los tumores yacen ocultos, hasta que los síntomas hacen ruido y el oscuro pasajero surge, es importante no alarmarse con algunos de esos síntomas, pues a menudo son confundidos con el proceso natural del envejecimiento o con otras patologías. Lo importante en estos casos es acudir al médico y confirmar el diagnóstico con una biopsia o análisis de imagen, pues mientras más rápido el oscuro pasajero sea identificado, el pronóstico puede ser más alentador.

Las técnicas de imagen molecular se han convertido en una herramienta esencial para la detección de tumores cerebrales; estas permiten, tanto a los médicos como a los científicos, saber lo que sucede dentro del cerebro a nivel celular y molecular. Con esta tecnología se puede identificar la enfermedad desde las etapas más tempranas y brindar atención al paciente antes de que aparezcan los síntomas. Además, su uso facilita a los médicos la selección de la terapia más efectiva y favorece la respuesta del paciente a fármacos más específicos. Es como tener una cámara especial dentro del tumor para ver si el tratamiento está funcionando y así decidir la mejor estrategia para eliminarlo.

Es importante subrayar que, no todos los tumores cerebrales son una muerte anunciada; no todos los oscuros pasajeros se quedan. Alrededor del 70% de los tumores son benignos, así que la comunidad científica y el gremio de la salud tienen que seguir trabajando para combatir ese 30% que causa consecuencias fatales. En seguida, se describen algunas de las nuevas estrategias utilizadas para tratar el glioblastoma.

Combatir al pasajero: avances en la terapia de un cáncer cerebral potencialmente mortal

Sin duda, cuando pensamos en cáncer, pensamos en que el tratamiento siempre es la quimioterapia; se trata de una estrategia similar a una bomba química que, en principio, debe destruir células tumorales. Sin embargo, la quimioterapia no puede operar sin dañar tejido sano y, a menudo, va acompañada de sesiones de radioterapia que es como un láser que apunta al tumor para evitar que las células continúen duplicándose. La radio y la quimioterapia son las alternativas más utilizadas para combatir tumores; no obstante, son agresivas y tienen muchos efectos secundarios que los médicos deben considerar, ya que pueden causar estragos importantes, a pesar de que son planteadas como una solución.

Actualmente, existen estrategias innovadoras que abren camino en esta lucha, por ejemplo, se ha estado trabajando en *terapias dirigidas*, es decir, tratamientos que emplean moléculas que distinguen entre una célula tumoral y una sana, lo cual, en principio, evitaría efectos secundarios. Sin embargo, las células tumorales son tan cambiantes que a la fecha es difícil realizar este tipo de abordaje, aunque ya se trabaja en inhibidores de moléculas que les confieren la resistencia a fármacos, a proteínas relacionadas con la proliferación y la muerte.

Otra estrategia que resulta prometedora es la *terapia inmunológica*. Nuestro organismo cuenta con un sistema cuya función principal es recorrer e inspeccionar cada una de nues-

tras células, y es bien sabido que el sistema inmune (SI) puede eliminar células tumorales liberando sustancias que provocan su inmediata muerte. Por eso, esta terapia busca reactivar al SI para que junto con un séquito de macrófagos, neutrófilos y células asesinas se combata el tumor.

Otra estrategia de infiltración o introducción de agentes específicos en el cuerpo para abordar el cáncer de manera más precisa funciona como un caballo de Troya con pequeños soldados entrenados para transportar medicamentos directo al sitio intratumoral. A esta tecnología se le conoce como *nanotecnología*, una rama de la nanomedicina que se basa en la manipulación de materiales a nivel nanométrico. En este caso, diminutas partículas son diseñadas para cargar en su interior diferentes fármacos y circular por el torrente sanguíneo. Debido a su tamaño extremadamente pequeño, tienen la capacidad de atravesar la BHE y llegar de forma más eficiente a un tumor cerebral. Un gran avance en el uso de la nanomedicina es la capacidad de las nanopartículas para liberar gradualmente fármacos en el sitio donde se encuentra el tumor. Esto no solo aumenta la eficacia del tratamiento, sino que también disminuye los efectos secundarios al minimizar el daño en las células sanas.

La nanomedicina ofrece nuevas posibilidades en la lucha contra los tumores cerebrales; sin embargo, aún falta camino por recorrer para saber si estos nanomateriales son completamente seguros. El futuro de la nanomedicina resulta emocionante; ahora se está investigando el uso de la nanotecnología para desarrollar terapias dirigidas y se

explora su efectividad en combinación con la inmunoterapia y la terapia génica.

También ha tenido eco la *terapia personalizada*, es decir, aquella que busca conocer al enemigo. Esta alternativa implica la toma de una pequeña muestra del tumor para crear un perfil genético con el que se pueda identificar vulnerabilidades para contraatacar. Además, también se contemplan técnicas como la administración de inhibidores de proteínas que el tumor necesita para crecer.

Ahora que está en auge el uso de la inteligencia artificial, se está usando esta tecnología para analizar cientos de datos de pacientes e identificar patrones genéticos que guían las decisiones del tratamiento.

Ciertamente, las estrategias mencionadas son poco accesibles para países como México; sin embargo, también se cuenta con recursos como la *terapia con campos magnéticos* que busca interrumpir la división celular y ralentizar el crecimiento de tumores utilizando la aplicación de campos eléctricos con ayuda de un casco magnético. Esta terapia no-invasiva permite reducir el tamaño de los tumores y ya se utiliza en nuestro país, aunque las investigaciones sobre su uso continúan.

Otro tipo de medicamentos que están siendo investigados para el tratamiento de los glioblastomas son los fármacos de reposicionamiento. En este caso, se utilizan fármacos ya existentes y cuyo uso está aprobado con otras enfermedades diferentes al glioblastoma; estos fármacos cuentan con una seguridad farmacológica y deben atravesar la BHE. Se trata de una alternativa con mayores oportunidades de aplicación a los pacientes que aquellas que involucran nuevas moléculas que están en desarrollo y que tienen que recorrer un largo camino para ser aprobadas y usarse en el tratamiento de tumores.

El desarrollo de técnicas de diagnóstico temprano, así como de mejoras en los tratamientos actuales y de estrategias para neutralizar al oscuro pasajero que muchas veces se niega a desistir es clave para combatir la enfermedad.

Referencias bibliográficas para saber más

- Valenzuela, R. (2017). Nuevas terapias en el manejo de los gliomas de alto grado. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 401–408.
- García-Lezama, et al. (2023). WHO CNS5 2021 incluye mutaciones específicas en gliomas que pueden ser identificadas con biomarcadores cuantitativos de resonancia magnética. *Gaceta médica de México*, 159(2), 164-171.
- Rojas-Aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., & González-Méndez, I. (2016). La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educación Química*, 27(4), 286–291.

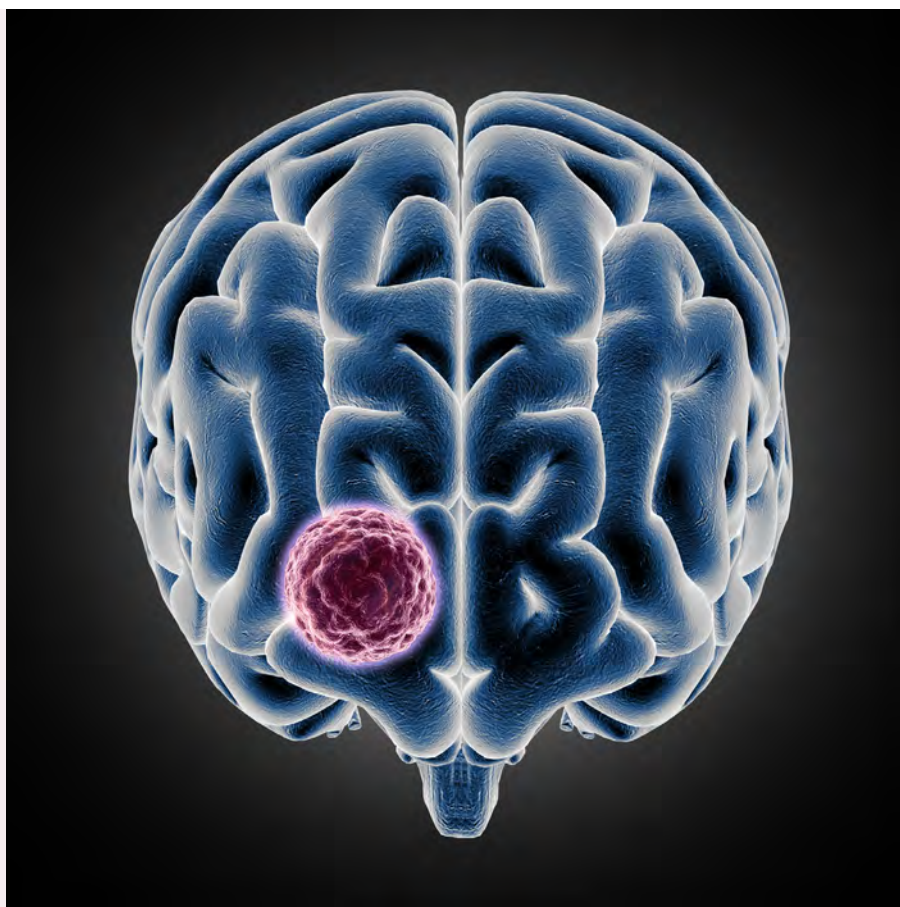


Imagen médica en 3D que muestra un cerebro con un tumor en crecimiento.
[Freepick.com](https://www.freepick.com)