

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS EN UN HOSPITAL DE
BOGOTÁ ENTRE 2007-2014**

**COLEGIO MAYOR UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA- POSGRADO DE PEDIATRÍA**

Bogotá D.C.- Colombia

Octubre de 2016

Caracterización clínica de pacientes pediátricos
con tumores cerebrales primarios en un hospital de Bogotá entre 2007 y 2014

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS EN UN HOSPITAL DE
BOGOTÁ ENTRE 2007-2014**

Dra. Mónica Maritza Carrasco De Los Ríos

Estudiante de Especialización Pediatría Universidad del Rosario

Investigador Principal

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Pediatría

Asesor temático

Dr. Daniel Ozaeta

Oncohematólogo pediatra

Asesor metodológico

Dr. Andrés Felipe Galindo Ángel

Pediatra y Epidemiólogo

Centro de Investigaciones Clínica Infantil Colsubsidio

COLEGIO MAYOR UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA- POSGRADO DE PEDIATRÍA

Bogotá D.C.- Colombia

Octubre de 2016

Autores

Mónica Carrasco De Los Ríos

Médico Universidad Nacional

Estudiante Especialización Pediatría Universidad del Rosario

email: monicardlr@hotmail.com

Grupo de investigación

Dr. Daniel Ozaeta

Oncohematólogo pediatra - Asesor temático

Dra. Martha Liliana Barragán Sabogal

Fellow de Oncohematología pediátrica

Dra. Leila Martínez

Oncóloga pediatra, Clínica infantil Colsubsidio

Dr. Andrés Felipe Galindo Ángel

Pediatra y Epidemiólogo - Asesor metodológico

Instituciones participantes

Clínica Infantil Colsubsidio - Centro de investigaciones Clínica infantil Colsubsidio

Colegio Mayor Universidad del Rosario

Caracterización clínica de pacientes pediátricos
con tumores cerebrales primarios en un hospital de Bogotá entre 2007 y 2014

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Dedicatoria

Cuando decidí estudiar medicina mis padres me acompañaron de cerca para alcanzar el primer sueño que me había trazado, después ya no fue suficiente y visualice una nueva meta a alcanzar, ser pediatra fue mi segundo sueño, junto a mi ángel que vela por mi desde el cielo y mi madre lo estoy logrando y nunca lo hubiera podido hacer si ellos no hubieran tenido en sus planes apoyar todos mis proyectos, porque desde su ausencia física mi ángel me permitió hacerlo y alcanzar mis sueños no sería nada si no fuera por ellos. Durante el proceso mi compañero de camino fue también mi impulso y siento un agradecimiento infinito por ignorar mi estrés, por ignorar mis olvidos mientras alcanzaba mi meta y por darme tanto amor y comprensión que me ha permitido realizarme profesionalmente.

Gracias a mi ángel, mi madre y Juan por cada palabra de apoyo y por esa energía revitalizante que me brindaron diariamente.

Agradecimientos

Agradezco a mis tutores que con sus correcciones y atención permitieron finalizar este trabajo y así alcanzar una de mis metas, a la Dra. Liliana que junto con el Dr. Andrés me acompañaron en el planteamiento de mi investigación y al Dr. Ozaeta que con su lectura juiciosa y crítica de los detalles logro que mi trabajo finalizara con la mejor calidad.

Tabla de Contenido

1.	Introducción	12
	1.1 Planteamiento de problema	13
	1.2 Pregunta de investigación	13
	1.3 Justificación	13
	Marco teórico	15
	2.1 Epidemiología	15
	2.2 Clasificación	16
	2.3 Factores de riesgo	21
	2.4 Manifestaciones clínicas	23
	2.5 Diagnóstico	24
	2.6 Tratamiento	27
	2.6.1 Procedimientos quirúrgicos	28
	2.6.2 Radioterapia	29
	2.6.3 Quimioterapia	29
	2.7 Pronóstico	30
	2.8 Estado del arte	33
3.	Objetivos	36
	3.1 Objetivo general	36
	3.2 Objetivos específicos	36
4	Diseño metodológico	37
	4.1 Diseño y tipo de estudio	37
	4.2 Población y muestreo	37
	4.3 Criterios de selección	37
	4.4 Fuente de recolección de los datos	38
	4.5 Variables	38
	4.6 Control de sesgos	50

4.7	Plan de análisis de los datos	50
5.	Consideraciones éticas	52
6.	Aspectos administrativas	53
6.1	Cronograma	53
6.2	Recursos y presupuesto	54
6.3	Organigrama	55
7.	Resultados	56
7.1	Descripción de las características de los pacientes con tumores cerebrales primarios y de su núcleo familiar	56
7.2	Descripción de las características de la enfermedad en la población objeto de estudio	58
7.3	Caracterización de los factores de riesgo para la patología en investigación	63
7.4	Descripción de los desenlaces como muerte y complicaciones en la población estudio	63
8.	Discusión	65
9.	Conclusiones	72
10.	Recomendaciones	74
11.	Referencias bibliográficas	75
12.	Anexos	79
12.1	Carta aprobación comité de Ética Colsubsidio	79

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1 <i>Signos y síntomas de acuerdo a localización tumoral</i>	24
Figura 2 <i>Edad de los sujetos reclutados</i>	56
Figura 3 <i>Nivel educativo padres</i>	57
Figura 4 <i>Número de consultas</i>	58

Lista de tablas

Tabla 1	<i>Clasificación OMS para tumores de SNC</i>	17
Tabla 2	<i>Graduación OMS para tumores cerebrales en niños</i>	20
Tabla 3	<i>Síntomas y signos</i>	26
Tabla 4	<i>Edad de los sujetos de estudio y de los padres sujetos del estudio</i>	57
Tabla 5	<i>Motivos principales y asociados de consulta</i>	58
Tabla 6	<i>Lapsos en días entre inicio de síntomas y consulta de diagnóstico</i>	59
Tabla 7	<i>Clasificación de tumores según OMS</i>	60
Tabla 8	<i>Diagnóstico histológico presente en el estudio</i>	60
Tabla 9	<i>Clasificación de Tumores (OMS distribuido por Genero y fallecimiento)</i>	61
Tabla 10	<i>Tipos de Tratamiento</i>	62
Tabla 11	<i>Tiempos para diagnóstico en días, tratamiento en días y muerte en meses</i>	63
Tabla 12	<i>Eventos Oncológicos Registrados</i>	64

Siglas

FLAIR	Recuperación de la inversión atenuada de fluido
OMS	Organización Mundial de La Salud
RNM	Resonancia magnética cerebral
SNC	Sistema Nervioso Central
TAC	Tomografía axial computarizada

Introducción: En la población pediátrica los tumores cerebrales son la segunda causa de cáncer, la dificultad en su identificación produce tardanza en su diagnóstico y pocos estudios de caracterización han sido realizados en Colombia. Se realizó un estudio para identificar las características en el curso de la enfermedad.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal con pacientes pediátricos con tumores cerebrales primarios en la clínica infantil Colsubsidio entre 2007-2014. Se revisaron sistemáticamente las historias clínicas de niños con este diagnóstico en patología y posteriormente se desarrolló un análisis univariado de estos.

Resultados: 56 niños fueron incluidos, encontrando que el número de consultas previas al diagnóstico fueron más de 4 con un promedio de tiempo entre la evolución de los síntomas y el diagnóstico de 161,1 días. Para la clasificación de la OMS los más frecuentes fueron los embrionarios y astrocíticos, entre estos el meduloblastoma es el más común por histología (14,29%), 50% de los pacientes presentaron remisión y 29,41% fallecieron.

Discusión: Los tumores cerebrales primarios son una patología frecuente y con alta morbimortalidad. Este estudio mostró datos epidemiológicos y clínicos similares a la literatura respecto al sexo, edad, tipo de tumor y amplios rangos de tiempo en la evolución de síntomas lo que muestra la naturaleza variable de la enfermedad; se evidencia el diagnóstico tardío en pacientes reconsultantes por el mismo síntoma lo que es frecuente en estos pacientes al igual que en otros estudios nacionales.

Palabras claves: Neoplasias cerebrales, neoplasias del sistema nervioso central, pronóstico, mortalidad, supervivencia.

Background: In the pediatric population, the brain neoplasms are the second leading cause of cancer in this group, the difficulty in identifying their causes delay the diagnosis and its characterization, just a few studies have been conducted in Colombia. This study aims to identify the characteristics in the course of the disease.

Materials and Methods: A observational, descriptive, cross-sectional study in pediatric patients with primary brain tumors in children's clinical Colsubsidio during 2007-2014 was performed. The medical records of children with pathology diagnosis of central nervous system neoplasms were systematically reviewed; subsequently was developed a univariate analysis of this.

Results: A total of 56 children were included, the number of consultations prior to diagnosis were more than 4, the average time between the onset of symptoms until diagnosis was 161.1 days. Using the WHO classification the most frequent neoplasms were the embryonic and astrocytic tumors, the medulloblastoma is the most frequent tumor by histology with a frequency of 14.29%. 50% of patients had remission and 29.41% died.

Discussion: The brain neoplasms are a frequent pathology with high morbidity and mortality. This study showed epidemiological and clinical data similar to the literature about the sex, age, type of tumor and wide ranges of time of symptoms evolution, which shows the variable nature of the disease, it is evident the late diagnosis in patients reconsulting by same sintom that is common in this study and in other national studies.

Keywords: brain neoplasms, central nervous system neoplasms, prognosis, mortality, survival.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

Los tumores cerebrales primarios son la segunda causa de cáncer en la población pediátrica y la primera causa de tumores sólidos superando los de localización renal, hepática y ósea, cada año 30.000 a 40.000 nuevos casos son diagnosticados con la patología en el mundo (1), los reportes internacionales muestran altas tasas de mortalidad calculadas en aproximadamente el 24% (2, 3), tasas de supervivencia a 5 años en alrededor del 65% (4) y grandes secuelas en diferentes ámbitos, entre los que podemos mencionar problemas psicológicos, dificultades en el aprendizaje, pobre integración social, deficiencias hormonales y epilepsia, todo lo anterior dentro del grupo de sobrevivientes (2, 5).

Su diagnóstico siempre ha sido un reto, dado el amplio espectro de sintomatología a la consulta inicial con síntomas y signos inespecíficos modificados por la edad del paciente (6), debido al cambio en las características anatómicas y fisiológicas por grupo etario, y la gran posibilidad de confusión con patologías más frecuentes en la población pediátrica (7), tales como gastroenteritis, migrañas, infecciones urinarias, entre otras; lo anterior conlleva al retardo en la consulta médica por parte del núcleo familiar y posterior tardanza en la identificación y realización de métodos diagnósticos adecuados para su oportuno tratamiento.

Existen factores de riesgo que incrementan la aparición de este tipo de patologías, entre los que se mencionan la asociación a síndromes genéticos severos (8), exposición a radiación ionizante (9), virus (10) y algunas características que podrían jugar un papel importante a la hora de la determinación del pronóstico, tales como el tipo histológico tumoral, su localización anatómica, edad y tipo de tratamiento recibido, porcentaje de resección tumoral y/o volumen residual tumoral, graduación e identificación de metástasis, así como también las características socioeconómicas de la familia (11-13), la identificación de estos factores de riesgo puede acercar al médico a la sospecha del diagnóstico de tumores cerebrales primarios.

En una breve revisión de la literatura en las bases de datos de Pubmed, Lilacs y EBSCO se encontraron datos importantes sobre el tema a estudio, reportados en su mayoría en

revisiones internacionales como la frecuencia tan alta en su presentación encontrando que de 600 niños menores de 16 años, al menos uno se diagnostica con cáncer y de estos el 13 - 18% son del sistema nervioso central (6, 8, 9), y además del impacto que tiene esta patología tumoral en la morbilidad y la mortalidad de la población infantil en el mundo, teniendo la más alta tasa de mortalidad por cáncer en edades pediátricas, no obstante hay pocos datos que permitan identificar y caracterizar de manera adecuada a este tipo de población en el país, tanto en el aspecto sociodemográfico como en relación con la sintomatología, las características histopatológicas y el manejo médico requerido que involucra un grupo multidisciplinario (2, 5, 15).

1.2 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas, tratamiento instaurado y complicaciones en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de tumores primarios del sistema nervioso central durante el periodo de 2007-2014 en la Clínica Infantil Colsubsidio?

1.3 Justificación

Es de gran importancia reconocer la presentación clínica inicial más frecuente por edad y género, identificar posibles factores que incrementan el riesgo de padecer la enfermedad, los hallazgos imagenológicos e histopatológicos del tumor y de esta forma realizar un diagnóstico precoz y formular el tratamiento efectivo para cada uno de los casos, lo cual impactará favorablemente en la sobrevivencia de estos pacientes, disminuirá el número de complicaciones secundarias a la demora del diagnóstico y mejora la calidad de vida de estos (11, 14).

Al entender que el diagnóstico de esta enfermedad es un reto, se buscó encontrar las características clínicas más importantes que corresponderían a los signos de alarma, que podrían permitir no solo sensibilizar a los trabajadores de salud sobre la existencia de esta

patología, sino también promover la educación a las familias sobre signos de alarma que sugieren la enfermedad y de esta forma contribuir a la consulta y diagnóstico oportunos.

Se consideró importante conocer también algunas de las complicaciones más frecuentes en estos pacientes, dado que existe una variedad de daños a nivel físico, cognitivo, nutricional y psicosocial en esta población, y que algunos estudios han demostrado menor calidad de vida en los sobrevivientes con tumores cerebrales en comparación con tumores en otras localizaciones, con algunos efectos que persisten hasta la adultez o que aparecen tardíamente (15, 16), y que en algunos casos llevan a desenlaces fatales que se identificaron y cuantificaron.

Por lo anterior se propuso un estudio observacional, descriptivo de corte transversal con la recolección de datos que reposaban en las historias clínicas de los pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico confirmado de tumores sólidos cerebrales primarios, que ingresaron al servicio de oncohematología en la Clínica infantil Colsubsidio durante los últimos 8 años, en el periodo comprendido entre Enero de 2007 Diciembre de 2014.

2. Marco Teórico

2.1 Epidemiología

En Estados Unidos la prevalencia de tumores primarios cerebrales en niños de 0 a 19 años es de 35,4/100.000 habitantes, datos que difieren dependiendo de la raza y género, con una ligera mayor incidencia en hombres 4,9 vs 4,8/100.000 en mujeres (9). Lo anterior también ha sido visto en estudios realizados con adultos, donde se han encontrado diferencias en la incidencia de ciertos tipos histológicos de acuerdo con algunas características raciales, por ejemplo, los gliomas son dos veces más comunes en pacientes de raza negra que en pacientes de raza blanca (11). Además los reportes de pacientes con este tipo de tumores, son mayores en países desarrollados, lo cual podría explicarse por la mejor disponibilidad de tecnología en imágenes diagnósticas.

En la práctica médica el diagnóstico de pacientes con cáncer no es raro, de 600 niños menores de 16 años, uno se diagnostica con cáncer y el 13- 18% de estos se localizan en el sistema nervioso central (SNC) (6, 8, 9). Cada año 30.000 a 40.000 nuevos casos son diagnosticados con la patología en el mundo (1). En los pacientes entre 13 y 24 años constituye la tercera causa de cáncer, después de leucemias y linfomas (3) y en la población pediátrica en general es la segunda causa de cáncer (17), siendo el tumor sólido primario más común en pediatría a diferencia de los adultos, donde las lesiones tumorales cerebrales por metástasis son más frecuentes.

Esta patología tiene la más alta mortalidad en cáncer en la población pediátrica, reportada en aproximadamente el 24% (2) de los casos, con tasas de supervivencia a 5 años en pacientes menores de 19 años de alrededor del 65% (4) y con secuelas graves en aspectos neurológicos, neurocognitivos y psicosociales dentro del grupo de sobrevivientes (2). En el caso de los tumores infratentoriales, los astrocitomas tienen muy buen pronóstico, encontrándose tasas de supervivencia a 25 años hasta del 95%, sin embargo, en pacientes con glioblastomas multiformes, generalmente a mayor edad, la supervivencia es significativamente más corta que la anteriormente mencionada (18).

Dentro de la clasificación histológica, los tumores con presencia de células no germinales como meduloblastoma, astrocitoma pilocítico y tumores neuroectodérmicos primitivos del SNC, son más comunes en edades tempranas, a diferencia de los tumores de células germinales más frecuentes en la adolescencia. Resaltando que del 20-30% de los tumores intracraneales corresponden a meduloblastomas (3, 10).

En un estudio realizado en Rusia durante los años 2000 y 2010 con 51 pacientes menores de 3 años con diagnóstico de meduloblastoma, se encontró que la variable histológica más común fue la desmoplásica/nodular, con un porcentaje de presentación del 57% dentro del total de la población estudiada, seguida por la variable histológica clásica de meduloblastoma con un 29% y un 14% de pacientes con células grandes/anaplásicas (19).

Reportes realizados en Egipto encontraron que la variable histológica más común fue el tumor astrocítico, seguido de tumores embrionales como el meduloblastoma, tumores en cerebro medio, endimoma y craneofaringioma, con predominio de hombres sobre mujeres como lo reportado en la literatura del resto del mundo y resaltando que la distribución de los subtipos varía con los diferentes grupos de edad. Se evidenció que más de un tercio de los pacientes se encontraban entre las edades de 5 a 10 años y solamente el 4,2% de sus pacientes con el diagnóstico tenían menos de 1 año de vida, siendo la media de edad para diagnóstico 7,1 años, con una mediana de 6,5 años (1).

2.2 Clasificación

Existen un gran número de clasificaciones tumorales, explicadas por la gran complejidad del sistema nervioso central, cada una de las cuales tiene como objetivo la unificación de criterios, para lograr una adecuada correlación clínica-patológica y determinar el pronóstico dependiente de sus características, la primera de ellas y más ampliamente usada, es la clasificación de la Organización mundial de la salud (OMS) del 2007 en su cuarta edición que organiza grupos tumorales histológicos del sistema nervioso central, incluyendo los de nervios paraespinales y craneales (Tabla 1) (20).

La organización mundial de la salud en 1993 también incluye la graduación tumoral que indico la presencia de características sugestivas de benignidad o malignidad, basada en histología, características de diferenciación, infiltración y evolución (Tabla 2), todo lo anterior determinara posibilidades de tratamiento y pronóstico médico (20). Esta clasificación se usa ampliamente pero que no es requisito para la aplicación de la clasificación de la OMS del 2007 (4, 20).

Tabla 1. *Clasificación OMS para tumores del SNC*

TUMORES DEL TEJIDO NEUROEPITELIAL	
TUMORES DEL PLEXO COROIDE	OTROS TUMORES NEUROEPITELIALES
Papiloma plexo corioide	Astroblastoma
Papiloma plexo corioide atípico	Glioma corioide del tercer ventrículo
Carcinoma del plexo corioide	Glioma angiocéntrico
TUMORES ASTROCÍTICOS	TUMORES NEURONALES Y NEUROGLIALES
Astrocitoma pilocítico	MIXTOS
Astrocitoma pilomixoide	Gangliocitoma displásico de cerebelo (Lhermitte-Duclos)
Astrocitoma subependimal de células gigantes	Astrocitoma infantil desmoplásico/ganglioma
Xantoastrocitoma pleomórfico	Tumor neuroepitelial disembrionoplastico
Astrocitoma difuso	Gangliocitoma
Astrocitoma fibrilar	Ganglioglioma
Astrocitoma gemistocítico	Ganglioglioma anaplásico
Astrocitoma protoplásmico	Neurocitoma central
Astrocitoma anaplásico	Neurocitoma extraventricular
Glioblastoma	Liponeurocitoma cerebelar
Glioblastoma células gigantes	Tumor glioneuronal papilar
Gliosarcoma	Tumor glioneuronal formador de rosetas del cuarto ventrículo
Gliomatosis cerebri	Paraganglioma
TUMORES OLIGODENDROGLIALES	TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL
Oligodendroglioma	Pineocitoma
Oligodendroglioma anaplásico	Tumor parénquima pineal de diferenciación intermedia
	Pineoblastoma

Tumor papilar de la región pineal

TUMORES OLIGOASTROCITICOS

Oligoastrocitoma

Oligoastrocitoma anaplásico

TUMORES EPENDIMALES

Subependimoma

Ependimoma mixopapilar

Ependimoma

Celular

Papilar

Células claras

Tanicítico

Ependimoma anaplásico

TUMOR EMBRIONAL

Meduloblastoma

Meduloblastoma nodular/desmoplásico

Meduloblastoma con nodularidad extensa

Meduloblastoma anaplásico

Meduloblastoma de células grandes

Tumor neuroectodérmico primitivo SNC (PNET)

Meduloblastoma SNC

Ganglioblastoma SNC

Meduloepitelioma

Ependimoblastoma

Tumor teratoide atípico/rabdoide

**TUMORES DE LOS NERVIOS
PARAESPINALES Y CRANEALES**

Svanoma

Celular

Plexiforme

Melanocítico

Neurofibroma

Plexiforme

Perineurinoma

Perineurinoma

Perineurinoma maligno

Tumor maligno de la vaina del nervio
periférico (MPNST)

(MPNST) Epiteloide

(MPNST) Con diferenciación mesenquimal

(MPNST) Melanocítico

TUMORES MESENQUIMALES

Lipoma

Angiolipoma

Hibernoma

Liposarcoma

Tumor fibroso solitario

Fibrosarcoma

Histiocitoma fibroso maligno

Leiomioma

Leiomiosarcoma

Rabdomioma

Rabdomiosarcoma

Condroma

Condrosarcoma

Osteoma

Osteosarcoma

(MPNST) Con diferenciación glandular	Osteocondroma
	Hemangioma
	Hemangioendotelioma epiteliode
	Hemangiopericitoma
	Hemangiopericitoma anaplásico
	Angiosarcoma
	Sarcoma de Kaposi
	Sarcoma Ewing- PNET

TUMORES DE LAS MENINGES

TUMORES DE LAS CÉLULAS MENINGOTELIALES

Meningioma
Meningotelial
Fibroblástico
Transicional (mixto)
Svanomatoso
Angiomatoso
Microquístico
Secretorio
Linfoplasmocítico
Metaplásico
Coriideo
Células claras
Atípico
Papilar
Rabdoide
Anaplásico (maligno)

LESIONES MELANOCITICAS PRIMARIAS

Melanocitosis difusa
Melanocitoma
Melanoma maligna
Melanocitosis meníngea

OTRAS NEOPLASIAS RELACIONADAS CON LAS MENINGES

Hemangioblastoma

NEOPLASIAS HEMATOPOYETICAS Y TUMOR DE LA REGIÓN SELAR LINFOMAS

Linfomas malignos	Craneofaringioma
Plasmacitoma	Adamantinomatoso
Sarcoma granulocítico	Papilar
	Tumor de células granulares

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES	
	Pituitoma
	Oncocitoma de células fusiformes de la adenohipófisis
Germinoma	
Carcinoma embrionaria	
Tumor del saco endodérmico	
Coriocarcinoma	
Teratoma	
Maduro	
Inmaduro	
Teratoma con transformación maligna	
Tumor de células germinales mixtas	
	TUMORES METASTÁSICOS

Fuente: Traducida de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007;114(2):97-109.

Es importante resaltar que las clasificaciones no tienen en cuenta algunas características propias de la patología pediátrica como la variabilidad histológica que puede presentarse en un mismo tipo de tumor, la evolución dependiente de su localización que modifica su posibilidad de resección o de la edad del paciente, todo lo anterior evidencia que para lograr una adecuada clasificación y posible pronóstico, es necesario tener en cuenta otras variables diferentes a la histología del tumor (10).

Ha sido necesaria la extrapolación de características encontradas en lesiones tumorales tipo meduloblastoma a otras variables histológicas como la clasificación de Chag, que estadifica la patología dependiente del tamaño tumoral, su extensión y las metástasis identificadas (5).

Tabla 2. *Graduación OMS para tumores cerebrales en niños*

Clasificación	Características
Grado I	Formas circunscritas, bajo potencial de proliferación y curación posterior a resección
Grado II	Lesiones infiltrantes con baja actividad mitótica, recurren posterior a la intervención y pueden progresar
Grado III	Criterios histológicos de malignidad con alta actividad mitótica, anaplasia e infiltración
Grado IV	Necrosis, anaplasia y rápida evolución pre y postoperatoria

Fuente: Traducida de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007;114(2):97-109.

2.3 Factores de riesgo

La mayoría de tumores cerebrales en pediatría son esporádicos, sin embargo, dentro de los factores de riesgo que incrementan la aparición de estos, se ha encontrado la asociación a síndromes genéticos severos, tales como neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2, como la más común enfermedad genética asociada al desarrollo de tumores benignos y malignos intracraneales, así como también en tejidos no neuronales (8) dentro de los que se destacan los astrocitomas, meningiomas, glioblastomas y schwannomas, encontrándose que los tumores malignos tienen un pronóstico más favorable en personas con neurofibromatosis que en los que no cursan con esta última, sugiriendo diferencias moleculares en tumores patológicamente iguales (21). Otra patología asociada con tumores intracraneales es la esclerosis tuberosa, relacionada con la aparición del astrocitoma de células gigantes subependimales como el tumor cerebral más común en estos pacientes.

La asociación de la enfermedad de Von Hippel-Lindau con hemangioblastomas, síndromes familiares como el síndrome de Li-Fraumeni asociado a astrocitomas y carcinomas del plexo coroideo, el síndrome de Gorlin y el desarrollo de meduloblastoma, y el síndrome de Turcot con meduloblastomas y astrocitomas, también han sido mencionadas en la literatura (4, 6).

Otras hipótesis mencionan que la carga hormonal en la adolescencia interactúa con las células cerebrales potencialmente tumorales y se asocia a desarrollo de patologías malignas sin evidencia fuerte al respecto, y también la exposición a radiación ionizante asociada a un sin número de patologías neoplásicas que se desarrollan a largo plazo (9).

Por otra parte también se han encontrado asociaciones de algunos virus con el desarrollo de la patología, lo cual se explica por su papel como modificadores de células normales y consiguiente transformación maligna, sin embargo aún son teorías en investigación (10).

Si se mencionan modificadores directos de la enfermedad que podrían relacionarse también como factores de riesgo para mayores complicaciones, se puede mencionar un metanálisis

publicado en el 2012 en el Journal of Clinical Oncology por Rutkowski S y Cols, en el cual se encontró que dentro de las variables de pronóstico para resultados negativos están la edad temprana de presentación, presencia de tumor residual postoperatorio, enfermedad metastásica, la localización anatómica dadas las dificultades sobre la técnica de resección quirúrgica dependiente de la misma y la variabilidad histológica (12) y en el caso de variables sociodemográficas también se han planteado estudios relación directa de la mortalidad infantil en pacientes con cáncer y el nivel socioeconómico bajo, un estudio de cohortes realizado en Corea del Sur evidenció que la mortalidad estaba incrementada significativamente con niveles de educación bajos de la madre y el padre y en pacientes en área rural (13).

2.4 Manifestaciones clínicas

La sintomatología presente en pacientes con este tipo de enfermedades es diversa y en niños pequeños aún más difícil de identificar, el inicio puede ser indoloro, podrían pasar años, antes del inicio de signos clínicos importantes o también con patrón de progresión rápida dependiendo de la histología, edad del paciente, localización y agresividad del tumor (6).

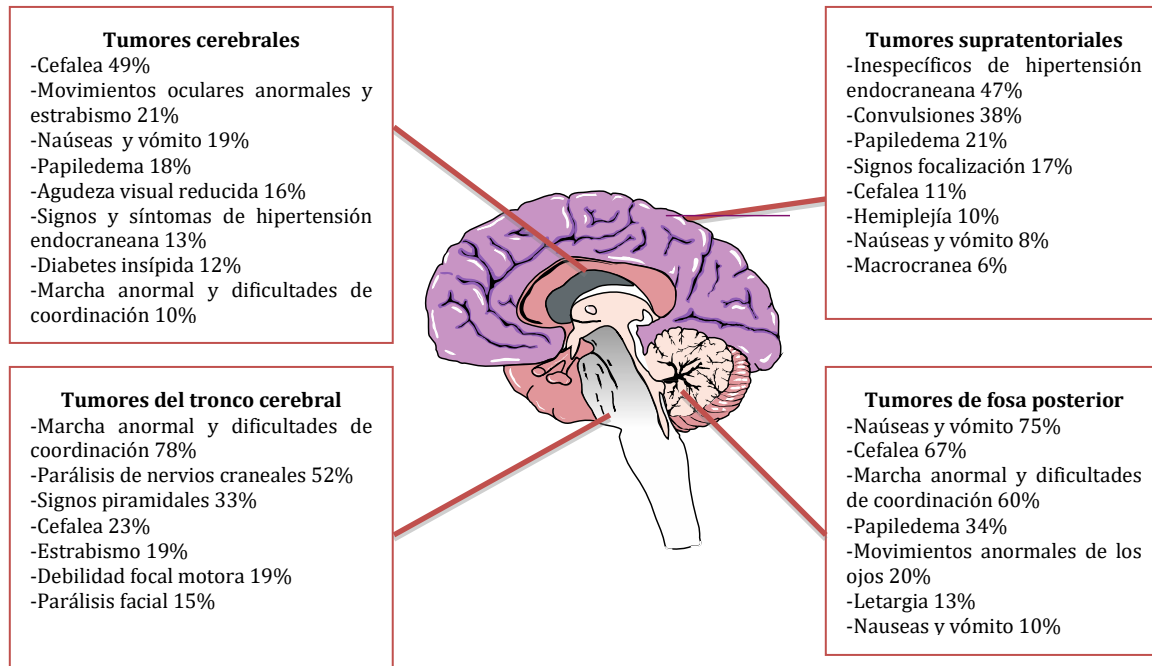
Muchos de los síntomas podrían observarse en innumerables enfermedades no relacionadas con patologías intracraneanas (7) y de curso benigno en la infancia, sin embargo, existen síntomas de alarma como los que son producto del incremento en la presión intracraneana por masas tumorales, presentes en aproximadamente el 40%- 50% de todos los pacientes con el diagnóstico (5, 8), a pesar de esto solamente 1/3 de los pacientes presentan la clásica triada de papiledema, cefalea y de vómito (22).

La presentación clínica es más florida en el grupo de niños más grandes, dado que en los lactantes pequeños, la acomodación de sus huesos craneanos antes del cierre de las fontanelas, hacen que los síntomas sean menos dramáticos y el avance de la enfermedad mucho mayor; los estudios muestran que en menores de 4 años uno de los signos más frecuentes en pacientes con tumores intracraneales es la macrocefalia, presentándose en

aproximadamente el 41% de los casos y aún más frecuente durante el primer año de edad con un promedio del 50%, lo que nos hace pensar que la medida del perímetro cefálico y su seguimiento adecuado (8, 23) podría ser uno de los parámetros más importantes a la hora de la sospecha diagnóstica.

En los niños mayores, podríamos encontrar signos tales como hipertensión arterial, alteración del nivel de la conciencia, cefalea, vómito sin náuseas, déficit focal y/o papiledema, así como, también en algunos pacientes la pérdida de las habilidades ya adquiridas anteriormente (19, 24), siendo de gran importancia tener en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales.

Existen otros síntomas y signos específicos de la localización de la masa tales como, los vistos en tumores de fosa posterior donde la anatomía lidera mayor susceptibilidad de bloqueo del flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y con este de hidrocefalia, podemos mencionar la presentación de náuseas y vómito, además, de alteraciones en la coordinación de movimientos, incluyendo movimientos oculares y marcha atáxica, papiledema, vértigo y debilidad motora; otros signos vistos en tumores supratentoriales como los de focalización con hemiplejía, convulsiones sin fiebre, macrocefalia; los signos identificados en tumores de tallo cerebral como dificultades en la coordinación, parálisis de nervios craneales, signos piramidales, entre otros, y por último los encontrados en tumores centrales como reducción de la actividad visual por compresión del quiasma o tractos ópticos, alteración de movimientos oculares, diabetes insípida, alteraciones comportamentales; sin asegurar que un signo en específico solamente pertenezca a un tipo de localización tumoral (Figura 1) (8). Algunos de los signos y síntomas anteriores tienen pequeñas modificaciones relacionadas con el grupo etario en el cual se presenten (4, 6).

Figura 1. Síntomas y signos de acuerdo a localización tumoral

Adaptada de: Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet oncol.* 2007;8:685-95.

En general la aparición de signos claves, que se salen del diagnóstico de enfermedades comunes y menos graves sugiere al médico la necesidad de realizar estudios imagenológicos, tales como la tomografía axial computarizada de cráneo (TAC) para descartar patologías asociadas a procesos intracraneos (3, 8), la sospecha del cuadro clínico es el punto de partida en el diagnóstico oportuno de pacientes pediátricos. En el lapso entre la sospecha y el diagnóstico final de la causa de la sintomatología surge preocupación y múltiples dudas por parte del núcleo familiar y en ocasiones interrupción de la relación médico-paciente por incertidumbre y sensación de negligencia médica.

2.5 Diagnóstico

Cuando el profesional de la salud sospecha la presencia de una lesión tumoral en un paciente pediátrico, dados los hallazgos en la historia clínica y al examen físico, la

evaluación de un paciente con sospecha de patología tumoral debería incluir medidas antropométricas, perímetro cefálico, hitos del desarrollo y desarrollo psicomotor, así como la caracterización adecuada de los síntomas (Tabla 3) (22); posterior a la minuciosa evaluación, el paciente debe ser estabilizado y posteriormente referido a una institución donde se encuentren disponibles los equipos imagenológicos adecuados, así como, el personal calificado para su manejo médico-quirúrgico con la consiguiente disminución de la morbimortalidad en estos pacientes.

Dentro de las imágenes diagnósticas, se considera que la inicial para tumores cerebrales cuando tenemos síntomas agudos es la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo sin contraste, dada la mayor disponibilidad en los centros de atención médica en comparación con la resonancia nuclear magnética cerebral (RNM) (4, 9), por ejemplo en esta los meduloblastomas aparecen como una masa típicamente hiperdensa cerebelar (26).

Para los pacientes donde todavía la fontanela se encuentra abierta, está indicada la realización de la ecografía transfontanelar, dada su mayor seguridad y amplia disponibilidad, en esta se pueden evaluar signos de hidrocefalia, edema cerebral, hemorragia o efecto de masa (5, 9).

La realización de una RNM cerebral con y sin contraste es recomendada para el diagnóstico definitivo con el uso de imágenes en T1, T1+ contraste, T2 y FLAIR (4, 9).

Existen nuevos avances tecnológicos en radiología, e innovadoras moléculas para contraste que aún, están siendo investigadas y que podrían ayudar a diferenciar desde su toma, un tumor de alto grado de uno de bajo grado, lo que ofrecería gran ayuda para determinar la extensión de una inicial resección quirúrgica (9).

Tabla 3. Síntomas y signos

EXPLORACIÓN FÍSICA IMPRESCINDIBLE				
<ul style="list-style-type: none"> • Peso y talla • Perímetro cefálico (<2 años) • Desarrollo puberal • Desarrollo psicomotor (<5 años) • Visual: Pupilas, agudeza, motilidad ocular, fondo de ojo, campo visual • Motora: Sedestación y gateo en lactantes, marcha, carrera, coordinación (punta-talón), motricidad fina (coger objetos pequeños, escribir) 				
Cefalea	Náuseas/vómitos	Visuales	Motores	Crecimiento y desarrollo
<ul style="list-style-type: none"> • Reciente • Persistente >4 semanas • No predominio horario • Observar comportamiento (<4 años) • Cambios en características de cefalea previo 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistentes > 2 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistentes > 2 semanas • Evaluación visual • No coloración y en < 4 años derivar al oftalmólogo 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistente > 2 semanas • Pérdida de habilidades motoras • Evaluación motora 	<ul style="list-style-type: none"> • Dos de los siguientes: • Fallo de medro • Pubertad retrasada/adelantada • Poliuria y polidipsia
Indicación de prueba de imagen (intervalo máximo de 4 semanas)				
<ul style="list-style-type: none"> • Persistente, despertar nocturno • Predominio matutino • Menor de 4 años • Asociado a confusión o desorientación 	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos al levantarse (por la mañana y tras las siestas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Papiledema • Atrofia óptica • Nistagmus reciente • Reducción del campo visual • Proptosis • Estrabismo reciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de habilidades motoras • Debilidad • Ataxia • Parálisis de Bell que no mejoran en 4 semanas • Disfagia (salvo causa local) 	
Retraso del diagnóstico asociado a:				
<ul style="list-style-type: none"> • No evaluación del paciente con cefalea previa que cambia de características 	<ul style="list-style-type: none"> • Atribuir vómitos a infección en ausencia de otros datos sugestivos: diarrea, ambiente epidémico 	<ul style="list-style-type: none"> • Fallo en evaluación del paciente no colaborador/4 años • Fallo en comunicación entre optometrista-pediatra oftalmólogo 	<ul style="list-style-type: none"> • Atribuir equilibrio o marcha anormal o proceso ótico sin causa clara • Fallo al identificar disfagia como causa de infecciones respiratorias recurrentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Atribuir falla de medro y vómitos a causas gastrointestinales sin otros hallazgos confirmatorios • No descartar diabetes insípida en niños con poliuria y polidipsia

Fuente: Adaptada de Losa V GA, Navas P, Zamora M. Detección precoz de cáncer en atención Primaria. *Pediatr Integral*. 2012;XVI(6):441-52.

Posterior al diagnóstico clínico y radiológico la realización de un procedimiento quirúrgico que permita la resección tumoral o la obtención de una muestra de tejido para biopsia es el paso a seguir, dado que su confirmación se realizará mediante análisis histológico de las muestras, siempre las dudas sobre benignidad y malignidad están presentes y esta clasificación para el núcleo familiar afectado podría ser sinónimo de vida o de muerte, sin embargo el pronóstico no depende solamente de las características histológicas de benignidad o malignidad, dado que un tumor benigno en una localización donde su resección es imposible anatómicamente podría tener tan mal pronóstico, como un tumor clasificado como maligno en una localización donde puede ser resecado (9).

En patología también existen otras herramientas para diagnóstico como la inmunohistoquímica, que nos permite diferenciar subtipos de tumores, o en el área de la genética con la que se podría detectar ciertas mutaciones implicadas en el desarrollo de lesiones tumorales (9, 27).

2.6 Tratamiento

El manejo de pacientes pediátricos con tumores cerebrales, requiere primero dependiente de su clasificación histológica, una combinación de principios de intervención quirúrgica, radioterapia y terapia médica, seguido de manejo por parte de un grupo multidisciplinario (5, 6), que incluirá un grupo base con un especialista en pediatría, servicios de oncohematología pediátrica, neuro-oncología si hay su disponibilidad, neurocirugía, radiología intervencionista con énfasis en pacientes oncológicos, neuropatología o patología con experiencia en este tipo de casos, oftalmología, si es necesario, por compromiso tumoral de las vías ópticas, además de servicios como endocrinología por patologías de este origen asociadas, psicología y psiquiatría por el impacto emocional sobre paciente y núcleo familiar.

En el manejo terapéutico del meduloblastoma, por ejemplo, se han encontrado efectos a largo término que afectan las funciones neurocognitivas, neurológicas y embriológicas con impacto sobre la calidad de vida del paciente. Por esto, se considera que debe existir

además del personal básico mencionado, personal de apoyo dentro de los que encontramos los servicios de neuropsicología, terapia física, ocupacional y del lenguaje, para rehabilitación posterior a manejo quirúrgico y/o médico, trabajo social y cualquier otro que se requiera en el transcurso de su enfermedad y tratamiento (3).

2.6.1 Procedimientos quirúrgicos

La intervención quirúrgica depende de la localización tumoral, sus características, así como, de las del paciente a intervenir, su meta es la remoción completa de la masa tumoral (27) que correspondería a la no evidencia de residuo en la imagen postoperatoria, junto con la estimación del cirujano en el procedimiento, aclarando que algunos solamente logran resección parcial siendo esta, la remoción de menos del 80% de la masa (40).

Es importante tener en cuenta que cuando el paciente presenta signos y síntomas de hidrocefalia, se ha visto beneficioso el inicio del manejo con la administración de esteroides como dexametasona, sin embargo, si los síntomas ponen en peligro la vida, una intervención quirúrgica debería ser la prioridad, mediante el drenaje de LCR hasta que la resección del tumor se lleve a cabo; lo mismo ocurre en casos de hemorragia o efecto de masa, en las que el objetivo del manejo se centra inicialmente en mantener a salvo la vida del paciente y posteriormente, se planea una intervención quirúrgica secundaria y definitiva sobre la masa tumoral (9).

Los avances en neurocirugía han permitido incrementar la seguridad de estos procedimientos, mediante técnicas de sistema de navegación durante la cirugía, RNM intraoperatoria y otros como cirugía estereotáctica (4, 9).

Como toda intervención invasiva, existen complicaciones posoperatorias como el empeoramiento de los síntomas, déficit focal neurológico, hematomas, edema y alteraciones en la dinámica del SNC, síndrome de fosa posterior con mutismo, ataxia y parálisis del 6° y 7° pares craneanos con hemiparálisis, riesgos que en comparación a los posibles beneficios en la mayoría de los casos vale la pena tomar (4).

Como se mencionó, la intervención quirúrgica se realiza algunas veces para la toma de una muestra para biopsia inicialmente y en otras ocasiones, para la remoción de tanto material tumoral como sea posible para diagnóstico y alivio de la sintomatología (28). Se sabe que el pronóstico tiene relación directa con la resección quirúrgica con pocas excepciones a esta regla en los que la observación clínica es la mejor opción.

4.6.2 Radioterapia

Se entiende, como la administración de alta energía en áreas focales tumorales o en todo el axis craneoespinal. Esta puede ser realizada con administración de fracciones diarias, usualmente con una duración de 6 a 7 semanas y actualmente se menciona, la radiación de protones, como una técnica que provee más focalización, con márgenes definidas y con determinación del punto máximo de administración de radiación, la cual podría ser beneficiosa para los pequeños niños, reduciendo los efectos adversos a largo plazo, por lo cual inicialmente era recomendada para pacientes de más de 3 años para los protocolos de dosis estándar de irradiación craneoespinal (9).

Hace algunos años su uso era reducido, actualmente es uno de los pilares para el manejo temprano de tumores cerebrales en población pediátrica.

4.6.3 Quimioterapia

Su uso ha venido en incremento dada su mayor seguridad y menor frecuencia de eventos adversos devastadores, muchos de los cuales, son predecibles, a diferencia de lo que ocurre con la radioterapia en niños más pequeños.

Se considera que los tumores de bajo grado en donde se logra la resección total de la masa no requieren de su uso, mientras que en aquellos, donde no se logra su extracción total, así

sean clasificados como de bajo grado y más aún en los de alto grado, por su gran riesgo de diseminación y recurrencia si lo requieren (4).

El objetivo es la administración de regímenes que eviten la toxicidad y que además disminuyan el riesgo de resistencia adquirida o intrínseca tumoral, entre los más usados podemos mencionar la vincristina, etopósido, agentes alquilantes como cisplatino, ciclofosfamida y carboplatino, nitrosureas y metrotexate, entre otros (4).

Se indica su uso a bajas dosis en periodos largos de tiempo para tumores de bajo grado; en altas dosis como tratamiento adyuvante después de la intervención quirúrgica o radiación, o como neoadyuvante que se administra antes de las mencionadas anteriormente; también existe la quimioterapia multiagente, usada en altas dosis para disminuir el riesgo de efectos devastadores causados por la radioterapia en los niños más pequeños, y por ultimo su uso como sensibilizador para incrementar la efectividad de la radioterapia en algunos tipos histológicos (9).

En la actualidad la investigación se centra en el manejo con agentes y terapias biológicas, terapia genética y viral, de lo cual aún no hay datos conclusivos que aprueben su uso en población pediátrica (9).

4.7 Pronóstico

Dentro de los factores pronósticos de importancia, encontramos además de la clasificación histológica, la graduación tumoral que determina el grado de malignidad.

La localización anatómica será determinante en la posibilidad de manejo quirúrgico, y es de anotar la edad del paciente, que también tiene importancia en la cantidad y tipo de manejo médico que podría ser administrado (28).

Los avances científicos en manejo de este tipo de patologías han mejorado el pronóstico de pacientes que sufren de las mismas, en el caso del meduloblastoma podríamos identificar dos grupos importantes, los de riesgo normal, definidos como aquellos sin metástasis, con

enfermedad residual posterior a intervención quirúrgica de menos de 1,5 cm y no anaplásicos o de células grandes, con un porcentaje de supervivencia del 80% a 5 años (1) y el segundo grupo de pacientes de alto riesgo, dentro de los que están los tipos de cánceres metastásicos, irresecables, con histología de anaplásicos o células grandes, con un porcentaje de supervivencia del 50-65% (3).

Se ha encontrado asociación con tasas de supervivencia mejores en pacientes con meduloblastoma de alto riesgo, en quienes se ha usado regímenes de quimioterapia más intensiva, radiación para sensibilización y quimioterapia posterior a radiación pero otros estudios no son claros en explicar si los buenos resultados se atribuyen a la terapia combinada con quimioterapia o la temprana radioterapia posoperatoria (28).

En el caso de astrocitoma cerebelar un tipo histológico de tumor cerebral con crecimiento lento y bien circunscrito, se ha reportado excelente pronóstico y curación con resección quirúrgica total y periodo de 5-8 años libres de enfermedad reportados en cerca del 100% (2).

El correcto diagnóstico de paciente con tumores cerebrales como meduloblastoma, siempre será un reto y se podría pensar que existe una relación directa entre el tiempo sintomático pre-diagnóstico con los resultados a futuro, sin embargo, no hay suficiente información y lo que se ha encontrado, es que pacientes con tiempos largos de sintomatología pre-diagnóstico, tienen mejores tasas de supervivencia que los diagnosticados con tiempos cortos sintomáticos, tal vez relacionado con la agresividad tumoral (14).

Se ha encontrado que la resección total del tumor es el más apropiado tratamiento, mostrando mayor porcentaje de pacientes libres de eventos, definido como el tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la ocurrencia de algún evento y de tasa de supervivencia, definida como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte (29-31). En Estados Unidos existen 2500 pacientes menores de 18 años diagnosticados con tumores gliales, en los cuales la resección completa de la lesión tumoral, tienen una supervivencia libre de eventos a los 5 años de aproximadamente el 80%, comparada con la observada en pacientes con resección

parcial del 40% (3). En el caso de los ependimomas, se han reportado factores asociados a pobre pronóstico, como la edad menor de 3 años, presencia de lesión tumoral de fosa posterior, metástasis, anaplasia y resección subtotal (2).

Sin embargo se señala que no es claro el impacto del género o la localización tumoral en el impacto en la sobrevivencia (30).

En los sobrevivientes existe una variedad de grados de daño cognitivo, nutricional y psicosocial y en algunos estudios se ha demostrado menor calidad de vida en los sobrevivientes con tumores cerebrales en comparación con tumores en otras localizaciones, reportándose también que algunos efectos persisten hasta la adultez o son de inicio tardío (5, 15, 16).

Otro aspecto importante a tener en cuenta respecto a las complicaciones posteriores al tratamiento quirúrgico, por radioterapia o quimioterapia son aquellas relacionadas con las alteraciones endocrinológicas, mencionando que algunas ya podrían estar presentes por la naturaleza del tumor por si misma antes del tratamiento, estas corresponden a una variedad de disturbios de acuerdo a la localización tumoral y que en algunos reportes se mencionan hasta en un 22% de los casos, con un incremento en la frecuencia en los de localización supraselar, encontrando alteraciones gonadales, desordenes de la tiroides y disfunción del eje hipotálamo-hipofisario. Como ejemplo se reportan casos de diabetes insípida, hipopituitarismo, hipocortisolismo, síndrome de inadecuada secreción de hormona antidiurética, pubertad precoz, déficit de hormona de crecimiento, entre otras (43).

El establecimiento de factores asociados al pronóstico de vida de pacientes con tumores cerebrales en la población infantil, adquiere gran importancia para la toma de decisiones y planeamiento de intervenciones que lleven a mejorar las tasas de morbimortalidad infantil, su identificación es motivo de investigación médica constante.

2.8 Estado del arte

Existen pocos estudios publicados en el país sobre caracterización de pacientes con tumores cerebrales, el más grande publicado en el año de 1992 en el cual se recolectaron datos del archivo de patología del Hospital Universitario San Vicente de Paul de los años 1980-1990, se buscaba analizar las variables enfatizando en edad, sexo, antecedentes personales, tiempo de evolución de la enfermedad, número de días de hospitalización, localización del tumor y frecuencia. En su estudio encontraron 126 tumores intracraneanos en menores de 14 años de los cuales $\frac{2}{3}$ de los pacientes entre los 4-11 años, el 60% de los pacientes de sexo masculino y el tiempo de evolución aproximado entre 15 días y 3 años (32). Además describieron los síntomas neurológicos, encontrando características de hipertensión endocraneana en 82% de los pacientes, seguido de trastorno en la marcha en 40,6% y otros tales como compromiso de pares craneanos, principalmente el VI par, déficit motor, sensitivo, convulsiones y afasia, y dentro de la localización del tumor, el 54,9% de los casos fueron infratentoriales y entre estos, el más común es el meduloblastoma (20,5%) (32).

Otro trabajo descriptivo retrospectivo realizado en Bogotá entre el 1 de Agosto de 1978 al 31 de Agosto de 2008 en la Clínica El Bosque, en el cual se describieron 212 pacientes con diagnóstico histopatológico de lesiones del sistema nervioso central de los cuales 11 se encontraban en edad pediátrica, 3 de los cuales eran meduloblastomas, 3 gliomas y el resto se distribuyeron entre meningiomas, PNET, neurofibromas, quiste epidermoide y tumor disembrionárico neuroepitelial, sus resultados fueron clasificados por género sin diferenciar aquellos en edad adulta de los de edad pediátrica (33).

En la ciudad de Cartagena (Colombia) se hizo un estudio descriptivo con todos los reportes de patología con diagnóstico de tumores primarios del sistema nervioso central de la ciudad, durante el periodo de 2001-2006, estimando las tasas de incidencia por género, edad, año y características histológicas, así como también reportando los síntomas principales de presentación. De un total de 390, 58 fueron niños entre los 0 y 15 años, encontrando 30 casos con astrocitoma, 12 con tumores neuroectodérmicos primitivos y 5

ependimomas, así como también se describió la cefalea como el síntoma con mayor frecuencia sin discriminar las edades de presentación de los síntomas evaluados (34).

Una revisión sistemática publicada en la revista *Family Practice* por Schmidt-Hansen M y cols en 2015 sobre diagnóstico sintomático de tumores cerebrales encontró que a pesar de que la cefalea es el síntoma más prevalente, sobretodo en adolescentes y adultos jóvenes, tiene un valor predictivo positivo para la patología muy bajo, lo cual no soporta su valor como predictor por si solo. La revisión mencionada demostró también que los síntomas individuales predicen un riesgo bajo, a excepción de crisis convulsivas de nuevo inicio que incrementa su valor con la edad, hasta el grupo de adultos mayores donde es más significativa, además de lo mencionado se evidenció que una alta proporción de pacientes con el diagnóstico, se presentaron como una emergencia, así como también, que los mismos tienen una alta proporción de múltiples consultas de cuidado primario lo cual empeora el pronóstico (25).

Dentro de los estudios internacionales podemos mencionar un estudio retrospectivo realizado en 60 pacientes en entre el 2004 y 2008 en el Hospital Universitario de Nagoya, Japón, que tenía como objetivo investigar la progresión de las características clínicas de los pacientes con tumores cerebrales desde el inicio de los síntomas hasta su diagnóstico, revelo una gran variedad de síntomas que incluían manifestación de incremento de la presión intracraneana (61,7%), náuseas o vómito (45%), cefalea (26,7%), inestabilidad (25%), movimientos oculares anormales (20%), paresias (18%), reducción de visión (15%), parálisis facial (13,3%) y macrocefalia (11,7%), anotando que la mayoría de los diagnósticos se hicieron en pacientes con 2 o más síntomas, en un periodo de evolución prediagnóstico en promedio de 20.5 días, en su estudio además encuentran una mayor frecuencia en el sexo femenino que en el masculino (48:32), sin encontrar significativas diferencias entre el tiempo de evolución de los síntomas al diagnóstico por localización tumoral (35).

Se describió en esa última revisión también que el diagnóstico patológico más frecuente fue el de tumor embrionario seguido de astrocitoma, tumores de células germinales,

Caracterización clínica de pacientes pediátricos
con tumores cerebrales primarios en un hospital de Bogotá entre 2007 y 2014

ependimomas y papiloma de plexo coroideo, craneofaringioma y por último oligodendroglioma y neuroblastoma. Mencionan que algunas diferencias encontradas con otros reportes internacionales sobre tiempos de diagnóstico podrían depender de las desigualdades entre poblaciones, accesibilidad a centros hospitalarios, el tipo histológico y la localización tumoral (35).

3. Objetivos

5.1 Objetivo General

Caracterizar variables clínicas y sociodemográficas la población pediátrica de la Clínica Infantil Colsubsidio (Bogotá) con diagnóstico de tumores primarios del sistema nervioso central (SNC), en el periodo entre 2007-2014.

5.2 Objetivos Específicos

- Describir las características de los pacientes con tumores cerebrales primarios y de su núcleo familiar.
- Determinar las características clínicas de la enfermedad en la población objeto de estudio.
- Describir la presencia de los factores de riesgo identificados en literatura para la patología en investigación en la población.
- Describir los desenlaces como muerte y complicaciones en la población de estudio.

4. Diseño Metodológico

4.1 Tipo de Estudio

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal.

4.2 Población y Muestra

Población universo

La población universo corresponde a los pacientes en edad pediátrica con tumores cerebrales primarios de la IPS Colsubsidio.

Población accesible

Pacientes menores de 18 años que ingresaron a la Clínica infantil Colsubsidio (Bogotá) con el diagnóstico de tumores primarios del sistema nervioso central

Población en estudio

Pacientes menores de 18 años que ingresaron a la Clínica infantil Colsubsidio (Bogotá) con el diagnóstico de tumores primarios del sistema nervioso central durante los años 2007-2014

Muestreo

No se realizó ningún tipo de muestreo, se incluyeron todos los pacientes que durante el periodo de estudio desde el año 2007 al 2014 en La Clínica infantil Colsubsidio, cumplieron con los criterios de inclusión.

4.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes de 0 a 18 años en la Clínica Infantil Colsubsidio con diagnóstico en el reporte de la patología de algún tipo de Tumor Cerebral Primario del sistema nervioso central durante el periodo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2014.

Criterios de exclusión

Se excluyen pacientes con diagnóstico de tumores cerebrales por metástasis.

4.4 Fuente de recolección de los datos

Se incluyeron para el análisis los datos de los pacientes y la información que reposaba en una base de datos proporcionada por el servicio de patología de la clínica infantil Colsubsidio de las muestras procesadas en este servicio con resultados anormales, compatibles con tumores cerebrales en pacientes menores de 18 años de edad desde enero del año 2007 a diciembre del 2014.

Los datos se recolectaron manualmente por una única autora en una base de datos diseñada en excel para tal fin.

4.5 Tabla de Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NATURALEZA	VALORES CODIFICACIÓN	ANALISIS
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde que inicia su vida extrauterina hasta el día del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años	Univariado, medidas de tendencia central y dispersión
Género	Variable biológica y cualitativa genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades: Femenino o masculino	Cualitativa nominal	Masculino/ femenino	Univariado, Frecuencias absolutas
Procedencia	Lugar de donde procede alguien	Cualitativa nominal	Nombre de la ciudad de residencia	Univariado Frecuencias absolutas
Natural	Lugar de nacimiento de una persona	Cualitativa nominal	Nombre de la ciudad de nacimiento	Univariado, Frecuencias absolutas
Nivel educativo de la madre	Estudios académicos máximos completos de la madre	Cualitativa ordinal	Primaria completa Secundaria completa Técnico	Univariado, Frecuencias absolutas

Caracterización clínica de pacientes pediátricos
con tumores cerebrales primarios en un hospital de Bogotá entre 2007 y 2014

			Superior Especialización Ninguno	
Edad materna	Tiempo que ha vivido la madre desde su nacimiento hasta el momento de diagnóstico de la enfermedad de su hijo	Cuantitativa continua	Años	Univariado, medidas de tendencia central y dispersión
Nivel educativo del padre	Estudios académicos máximos completos del padre	Cualitativa ordinal	Primaria completa Secundaria completa Técnico Superior Especialización Ninguno	Univariado, Frecuencias absolutas
Edad paterna	Tiempo que ha vivido el padre desde su nacimiento hasta el momento de diagnóstico de la enfermedad de su hijo	Cuantitativa continua	Años	Univariado, medidas de tendencia central y dispersión
Número de consultas	Número de ocasiones en las cuales realizo la visita médica a cualquier IPS por urgencias o consulta externa por la misma causa relacionada con el diagnóstico y que incluye la consulta de diagnóstico final	Cualitativa ordinal	1 2 3 4 Más de 4	Univariado, Frecuencias absolutas
Síntoma principal de consulta	Fenómeno subjetivo y/u objetivo que presenta el paciente como principal síntoma al inicio de la enfermedad	Cualitativa nominal	Cefalea Vómito/nauseas Marcha atáxica Pérdida de habilidades adquiridas Hemiplejia Vértigo	Univariado, Frecuencias absolutas

				Convulsiones Debilidad motora Aumento del tamaño de la cabeza Alteraciones del comportamiento Alteración del nivel de conciencia Alteraciones visuales Pérdidas de peso Dolor cervical Otros	
Síntomas asociados	Fenómenos subjetivos y/u objetivos que presenta el paciente adicionales al síntoma principal al inicio de la enfermedad	Cualitativa nominal		Cefalea Vómito/nauseas Marcha atáxica Pérdida de habilidades adquiridas Hemiplejía Vértigo Convulsiones Debilidad motora Aumento del tamaño de la cabeza Alteraciones del comportamiento Alteración del nivel de conciencia Alteraciones visuales Pérdidas de peso Dolor cervical Otros	Univariado, Frecuencias absolutas
Tiempo desde el inicio de los síntomas a la consulta en días	Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la consulta médica donde se realizó el diagnóstico en días	Cuantitativa	de	Número de días	Univariado, medidas de tendencia central y dispersión
Factores de	Rasgo, característica o	Cualitativa nominal		Síndrome neurocutáneo	Univariado,

Caracterización clínica de pacientes pediátricos
con tumores cerebrales primarios en un hospital de Bogotá entre 2007 y 2014

riesgo	exposición de un individuo que aumenta la probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión		Exposición a radiación Ninguno Otras	Frecuencias absolutas
Clasificación tumoral	Clasificación del 2007 de la OMS para tumores del SNC	Cualitativa nominal	Tumores del plexo corioide Tumores astrocíticos Tumores oligodendrogiales Tumores oligoastrocíticos Tumores ependimales Otros tumores neuroepiteliales Tumores neuronales y neuroglia mixtos Tumores de la región pineal Tumor embrional Tumores de los nervios paraespinales Tumores de las células meningoteliales Tumores mesenquimales Lesiones melanocíticas primarias Otras neoplasias relacionadas con meninges Neoplasias hematopoyéticas y linfomas Tumores de células germinales Tumores de la región selar	Univariado, Frecuencias absolutas

Diagnóstico histológico específico	Clasificación de tumores cerebrales por grupos histológicos de la OMS 2007	Cualitativa nominal	Papiloma del plexo corioide Papiloma del plexo coroide atípico Carcinoma del plexo coroide Astrocitoma pilocítico Astrocitoma pilomixoide Astrocitoma subependimal de células gigantes Xantroastrocitoma polimórfico Astrocitoma difuso Astrocitoma fibrilar Astrocitoma gemistocítico Astrocitoma protoplásmico Astrocitoma anaplásico Subependimoma Ependimoma mixopapilar Epindimoma celular Ependimoma papilar Ependimoma células claras Ependimoma tancítico Ependimoma anaplásico ASTroblasroma Glioma corioide del tercer ventrículo Glioma angiocéntrico Gangliocitoma displásico de cerebelo Astrocitoma infantil desmoplásico	Univariado, Frecuencias absolutas
---	--	---------------------	--	-----------------------------------

desmoplásico/ ganglioma
Tumor neuroepitelial
disembrioplástico
Gangliocitoma
Ganglioma
Ganglioma anaplásico
Neurocitoma central
Neurocitoma
extraventricular
Liponeurocitoma
cerebelar
Tumor glioneuronal
papilar
Tumor glioneuronal
formador de rosetas del
cuarto ventrículo
Paraganglioma
Pineocitoma
Tumor páncreas
pial de diferenciación
intermedia
Pineoblastoma
Tumor papilar de la
región pineal
Meduloblastoma
Meduloblastoma
nodular/ desmoplásico
Meduloblastoma con
nodularidad extensa
Meduloblastoma
anaplásico
Meduloblastoma de
células grandes
Tumor neuroectodérmico
primitivo del SNC
Meduloblastoma
Ganglioblastoma SNC

Meduloepitelioma
Ependimomablastoma
Tumor teratoide
atípico/rabdoide
Swanoma celular
Swanoma plexoide
Swanoma melanocítico
Neurofibroma
plexiforme
Perineurinoma
Perineurinoma maligno
Tumor maligno de la
vainas del nervio
periférico (MPNST)
MPNST epiteloide
MPNST con
diferenciación
mesenquimal
MPNST melanocítico
MPNST con
diferenciación glandular
Meningioma
Meningioma
meningotelial
Meningioma
fibroblástico
Meningioma transicional
Meningioma
swanomatoso
Meningioma
angiomatoso
Meningioma
microquístico
Meningioma secretorio
Meningioma
linfoplasmocítico
Meningioma metaplásico

Meningioma coriideo
Meningioma células
claras
Meningioma atípico
Meningioma papilar
Meningioma rabdoide
Meningioma anaplásico
Lipoma
Angiolipoma
Hibermoma
Liposarcoma
Tumor fibroso solitario
Fibrosarcoma
Histiocitoma fibroso
maligno
Leimioma
Leimiosarcoma
Rabdomioma
Rabdomiosarcoma
Condroma
Osteoma
Osteosarcoma
Osteocondroma
Hemangioma
Hemangioendotelioma
epiteloide
Hemangiopericitoma
Hemangiopericitoma
anaplásico
Angiosarcoma
Sarcoma de Kaposi
Sarcoma de Ewing
Melanocitosis difusa
Melanocitoma
Melanoma maligno
Melanocitosis meníngea
Hemangioblastoma

			<p>Linfomas malignos</p> <p>Plasmocitoma</p> <p>Sarcoma granulocítico</p> <p>Germinoma</p> <p>Carcinoma embrionario</p> <p>Tumor del saco endodérmico</p> <p>Coriocarcinoma</p> <p>Teratoma maduro</p> <p>Teratoma inmaduro</p> <p>Teratoma con transformación maligna</p> <p>Craneofaringioma adamantinomatoso</p> <p>Creaneofaringioma papilar</p> <p>Tumor de células granulares</p> <p>Pituitoma</p> <p>Oncocitoma de células fusiformes de la adenohipófisis</p>
--	--	--	---

Localización	Ubicación de una persona o cosa en un espacio determinado	Cualitativa nominal	<p><i>Supratentorial:</i> Toda masa localizada encima de la tienda del cerebelo a excepción de los de localización central.</p> <p><i>Infratentorial:</i> Toda masa localizada por debajo de la tienda del cerebelo.</p> <p><i>Centrales:</i> Incluye hipotálamo, hipófisis, glándula pineal.</p> <p><i>Tallo cerebral:</i> Como lo indica su nombre</p>	Univariado, Frecuencias absolutas
---------------------	---	---------------------	--	-----------------------------------

Caracterización clínica de pacientes pediátricos
con tumores cerebrales primarios en un hospital de Bogotá entre 2007 y 2014

				son aquellos localizados en el tallo del cerebro.	
Metástasis	Focos secundarios formados a partir de una afección primaria en otras partes del cuerpo	Cualitativa nominal	Hueso Medula espinal Pulmonar Médula ósea LCR Otros Ninguna	Univariado, Frecuencias absolutas	
Tipos de tratamiento	Medidas terapéuticas usadas para recuperar el estado de salud, mantenerla o disminuir los efectos de la enfermedad	Cualitativa nominal	Quirúrgico Quimioterapéutico Radioterapéutico Otro Quirúrgico + quimioterapéutico Quirúrgico + radioterapéutico Quirúrgico + quimioterapéutico + radioterapéutico Quimioterapéutico + radioterapéutico	Univariado, Frecuencias absolutas	
Tratamiento quirúrgico	Realización de intervención quirúrgica para tratamiento de la enfermedad	Cualitativa nominal	Si No	Univariado, Frecuencias absolutas	
Porcentaje de resección en descripción quirúrgica y radiológica	Proporción de tumor resecado respecto al total tumoral	Cualitativa nominal	<i>Completa:</i> Definida por descripción macroscópica y descripción radiológica en el postoperatorio. <i>Parcial:</i> por descripción macroscópica y descripción radiológica	Univariado, Frecuencias absolutas	

					radiológica como no completa con menos del 80% de resección de la masa.	
Uso de radioterapia	Realización de terapia médica con medicamentos quimioterapéuticos, finalizada o en curso durante la investigación	Cualitativa nominal	Si No			Univariado, Frecuencias absolutas
Tiempo de inicio de tratamiento desde la sospecha clínica	Tiempo desde la sospecha clínica hasta el inicio de medidas terapéuticas medido en días	Cuantitativa de razón		Número de días		Univariado, medidas de tendencia central y dispersión
Tiempo de inicio de tratamiento desde el inicio de los síntomas	Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el uso de medidas terapéuticas medido en días	Cuantitativa de razón		Número de días		Univariado, medidas de tendencia central y dispersión
Eventos oncológicos	Evento relacionado con patología oncológica de base a la última valoración con oncohematología excepto muerte	Cualitativa nominal		<i>Progresión de la enfermedad:</i> Empeoramiento de la enfermedad sin nunca lograr remisión. <i>Recaída:</i> Aparición de una nueva lesión igual que la de diagnóstico inicial, una vez se ha documentado la respuesta del primario y si no se hace confirmación histopatológica es recaída si el grupo		Univariado, Frecuencias absolutas

Caracterización clínica de pacientes pediátricos
con tumores cerebrales primarios en un hospital de Bogotá entre 2007 y 2014

				tratante lo considera <i>Remisión:</i> Reducción o desaparición y control de la enfermedad
Muerte	Cese de funciones vitales durante el periodo de estudio por causa directa o indirecta de su enfermedad de base	Cualitativa nominal	Si No Paciente perdido: Ultima consulta a IPS Colsubsidio infantil hace más de 6 meses	Univariado, Frecuencias absolutas
Tiempo de muerte desde el inicio del tratamiento	En los pacientes que murieron tiempo desde el inicio de medidas terapéuticas medido en meses	Cuantitativa de razón	Meses	Univariado, medidas de tendencia central y dispersión
Complicaciones infecciosas	Presentación de evento de origen infeccioso que agrava el curso de la enfermedad de base después de su diagnóstico	Cualitativa nominal	Si No	Univariado, Frecuencias absolutas
Complicaciones endocrinas	Presentación de eventos de origen endocrinológico que se presentaron en el curso de la enfermedad.	Cualitativa nominal	Si No	Univariado, Frecuencias absolutas
Tipo de complicación endocrina	Tipo de evento de origen endocrino que se presentó como complicación en el curso de la enfermedad de base.	Cualitativa nominal	Hipopituitarismo Hipotiroidismo central Panpituitarismo Pubertad precoz Otros	Univariado, Frecuencias absolutas

4.6 Control de Sesgos

Sesgos

En un estudio retrospectivo como este, los pacientes podrían tener datos incompletos en la historia clínica, este sesgo se corrigió aplicando un formato de recolección de la información, al igual que se realizó una definición de las variables previo a su recolección (en conjunto con los asesores del trabajo). Toda la información fue verificada en dos fuentes diferentes: reportes de patología e historias clínicas. En caso de encontrar discordancia en los datos, se tomó el dato de historia clínica.

Sesgo de información : Se considera la presencia de este tipo de sesgo en los pacientes que hayan iniciado algún tipo de tratamiento extra institucional y no este registrado en la HC, este sesgo se disminuyó con la búsqueda activa de estos confusores por el investigador, en este estudio el investigador es el mismo, lo que disminuye la variabilidad de las preguntas y la dirección de las mismas.

Sesgo de selección: En el presente estudio no aplica el sesgo de selección ya que se incluyeron la totalidad de los pacientes con neoplasias del sistema nervioso central. Se hizo una búsqueda activa en el departamento de patología, al igual que por el sistema de historias clínicas para evitar la pérdida de algún caso.

4.7 Análisis estadístico

El análisis estadístico se definió de la siguiente forma:

Se realizó una descripción de variables demográficas y clínicas, las variables categóricas por medio de proporciones o distribuciones de frecuencia y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión según la naturaleza de cada variable. Previo al análisis se realizó la prueba de normalidad (Fórmula de Shapiro Wilks) de las variables cuantitativas para establecer si la muestra se comportó de manera paramétrica o no paramétrica, y así mismo presentar los resultados (en términos de promedio en caso de población paramétrica y en términos de mediana en caso de población no paramétrica).

Caracterización clínica de pacientes pediátricos
con tumores cerebrales primarios en un hospital de Bogotá entre 2007 y 2014

Los resultados se describieron en tablas utilizando descriptores estadísticos como promedios y mediana según distribución de la población junto con valores máximos y mínimos para todas las variables cuantitativas.

Adicionalmente se realizó un análisis biserial con el fin de relacionar la edad de los pacientes y la proporción de muertes presentada con la clasificación tumoral.

El análisis de datos se realizó usando el software estadístico STATA versión 14.

5. Consideraciones Éticas

Este proyecto de investigación fue presentado al Comité de Ética Médica de la Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá con su respectiva aprobación para posterior realización en el acta número 154 del día 31 de Marzo de 2015. (ver anexo 1)

Se han puesto práctica los principios de las normas Internacionales como son los establecidos por la Declaración de Helsinki que habla sobre la importancia del respeto a los derechos de los individuos en estudio, prevaleciendo su interés sobre la ciencia y la sociedad (artículo 5).

En la Resolución 8430 de Octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en esta, se considera que deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar (Artículo 5), protegiendo la privacidad del individuo, sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran (Artículo 8), además de utilizar los mismos solamente para este estudio.

La investigación realizada se considera sin riesgos (artículo 11) dado que se utilizaron los datos recolectados de una base de datos de pacientes para la realización de un estudio retrospectivo sin necesidad de intervenir sobre los pacientes objeto de estudio y de esta forma sin posibilidad de daño sobre los mismos, como lo menciona el Artículo 11 de la Resolución mencionada, por lo anterior el comité de ética autorizo que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito (Artículo 16 párrafo primero).

La investigación carece de conflicto de intereses desde el punto de vista de patrocinios o remuneración alguna (Art. 51 Res. 8430/2003).

6. Consideraciones administrativas

6.1 Cronograma

NOMBRE DE TAREA	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D			
	a	u	u	g	e	c	o	i	n	e	a	b	a	u	u	g	e	c	o	i	n	e	a	b	a	u	u	g	e	c	o	i			
	y	n	l	o	p	t	v	c	e	b	r	r	y	n	l	o	p	t	v	c	e	b	r	r	y	n	l	o	p	t	v	c			
	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
	4	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6			
Diseño del protocolo de investigación	x	x	x	x	x	x	x	x																											
Reunión de centro de Investigación de Colsubsidio					x				x	x																									
Presentación y aprobación de la clínica												x																							
Presentación y aprobación Comité de bioética												x																							
Recolección de la información													x	x	x	x	x	x	x	x	x														
Validación base de datos																											x	x							
Procesamiento de la información																																			
Análisis de datos																																			
Realización informe final																																			
Entrega																																			
Revisión informe final																																			
Trámites para publicar																																			

6.2 Recursos y presupuesto

Descripción de los gastos de personal (en miles de \$)

INVESTIGADOR/ ASESOR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	HORAS	TOTAL
Sergio Moreno	Estadístico	Análisis estadístico	12 horas	480.000
TOTAL				480.000

Transporte para recolección de datos (en miles de \$)

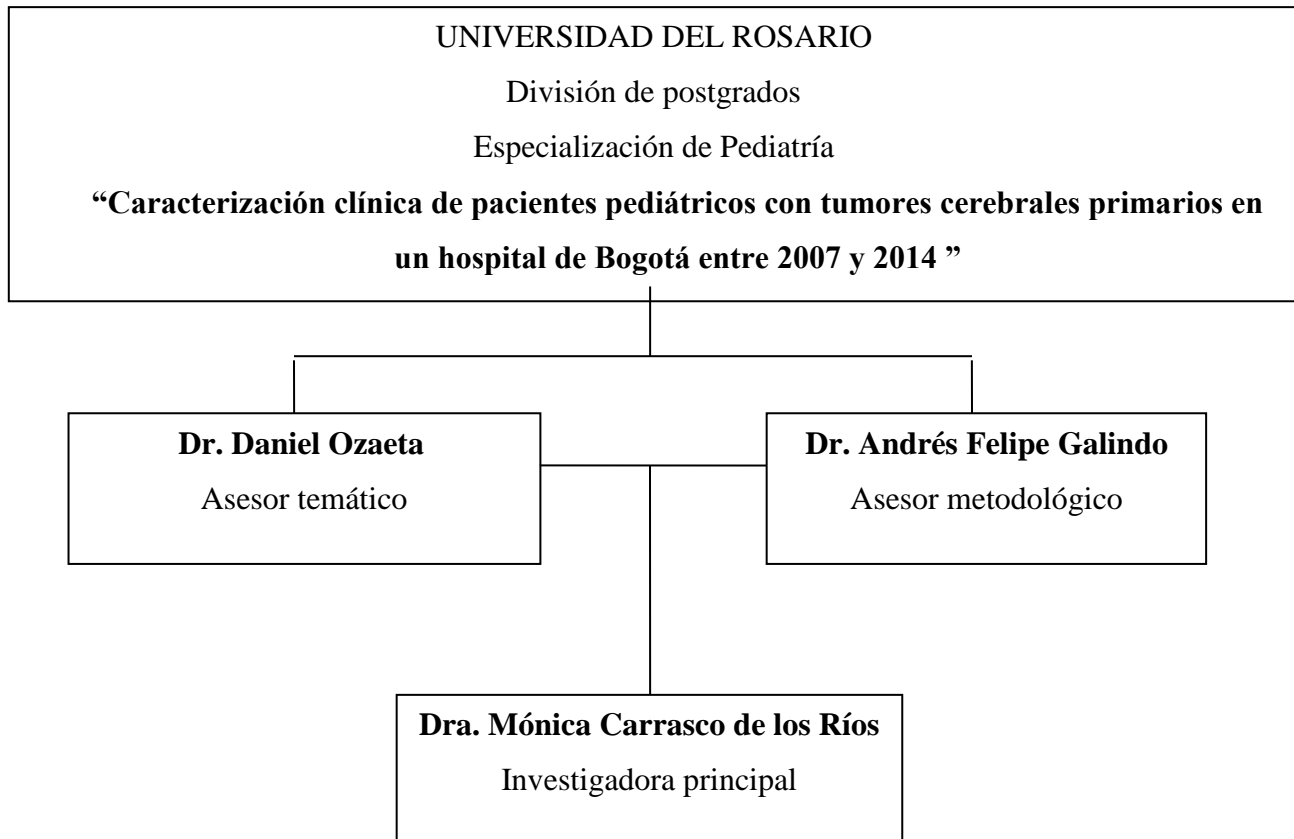
Ítem	Costo unitario	#	Total
Desplazamiento de investigadora principal a Clínica infantil Colsubsidio	10.000	60	600.000
Desplazamiento de investigadora principal a Centro de investigaciones Colsubsidio	10.000	3	30.000
Total			630.000

Materiales, equipos, suministros y bibliografía (en miles de \$)

Ítem	Costo unitario	#	Total
Papelería			
• Cartuchos de tinta para impresora	100.000	2	200.000
• Resma de papel tamaño carta.	15.000	1	15.000
• Disco externo de 1 tera	200.000	1	200.000
• Internet (horas)	1.000	200	200.000
Equipos			
• MacBook Air 11 pulgadas (uso exclusivo de investigación)	3.529.000	1	3.529.000
			4.144.000
Total			

COSTO TOTAL PROYECTO : \$ 5.254.000

6.3 Organigrama

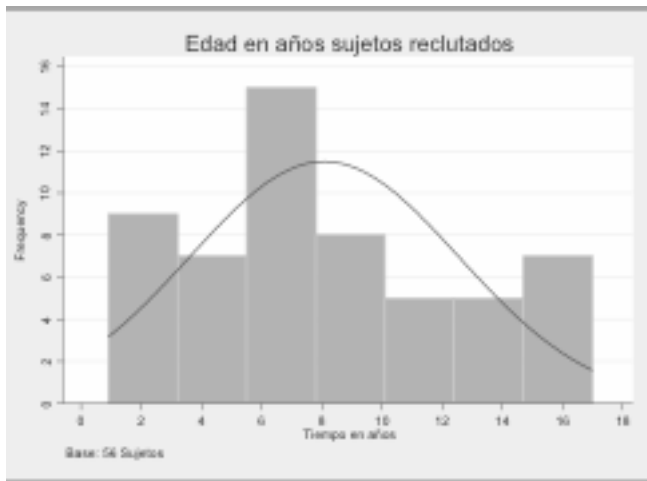


7. Resultados

7.1 Descripción de las características de los pacientes con tumores cerebrales primarios y de su núcleo familiar

En el período de reclutamiento comprendido entre 2007 hasta 2014, se recolectó la información de 56 sujetos, de estos 31 sujetos fueron hombres (correspondiente al 55,4% de la población estudiada). La edad general en estos sujetos se distribuyó de manera normal encontrándose que el promedio de edades corresponde a pacientes en la etapa de la preadolescencia (Figura 2).

Figura 2. Edad en años sujetos reclutados



Respecto a la edad de los padres se identificó que la mayoría, no son padres adolescentes, sino que se encuentran en edades más avanzadas, incluso algunos pocos dentro de los adultos mayores, tanto para los padres como para las madres. (Tabla 4)

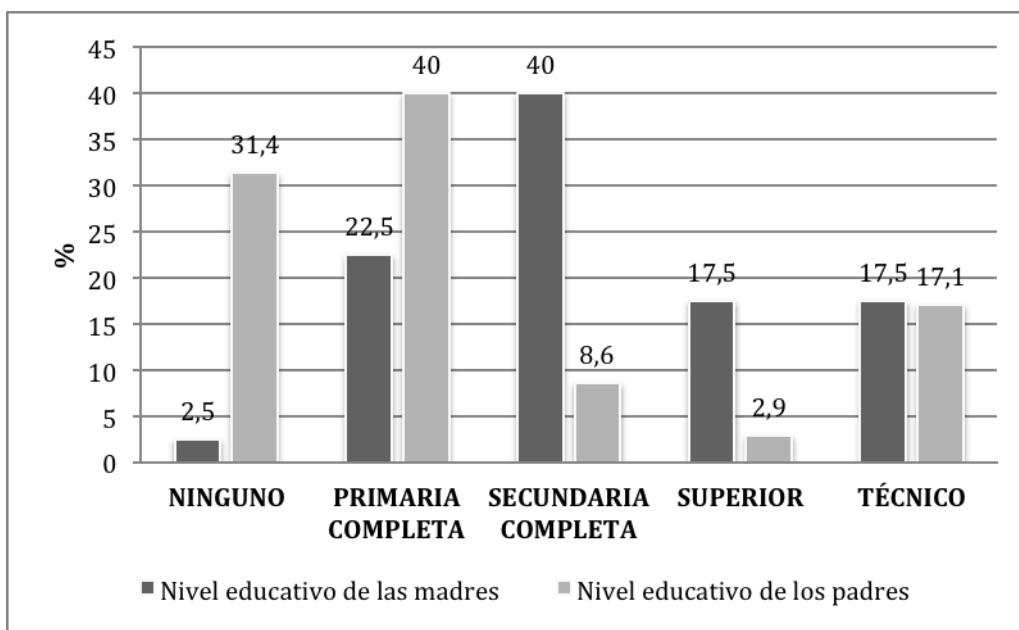
Tabla 4. Edad de los sujetos de estudio y de los padres sujetos del estudio

Variable	N	Promedio	DE	p25	Mediana	p75	Min	Max	Rango	P Shapiro Wilk
Edad de paciente	56	8,08	4,4	5	7	12	0,91	17	16,09	0,085
Edad materna	54	36,5	7,2	31,0	37,0	41,0	21,0	52,0	31,0	0,977
Edad paterna	51	40,9	11,0	32,0	38,0	49,0	22,0	69,0	47,0	0,162

En cuanto al lugar de procedencia, la mayoría de los sujetos que corresponden al 78,6% son procedentes de la ciudad de Bogotá, (44 sujetos; Base: 56 sujetos), ciudades como Cajicá, Chocontá, Cota, Ibagué, Zipaquirá también figuraron como lugares de procedencia de estos individuos.

Al evaluar el nivel educativo de las madres y los padres se encontró que el nivel educativo más alto alcanzado fue el nivel superior, sin embargo la mayoría de madres completaron la secundaria solamente y de los padres solo la primaria (Figura 3).

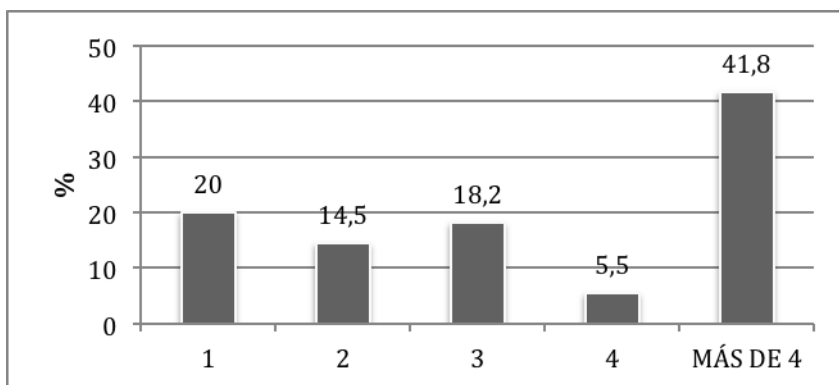
Figura 3. Nivel educativo padres



7.2 Descripción de las características de la enfermedad en la población objeto de estudio

Se evaluó el número de consultas previas al diagnóstico y se obtuvo que casi la mitad de los sujetos estudiados (Base de 55 sujetos) consultaron más de cuatro veces, incluyendo las consultas realizadas extrainstitucionales. (Figura 4)

Figura 4. Número de consultas



Entre los principales motivos de consulta sobresalen la cefalea como síntoma más frecuente relacionado con la patología, seguido de vómito/nauseas y entre los síntomas menos comunes se encontraron aquellos relacionados con las alteraciones en el comportamiento y con la motilidad de los sujetos afectados. Cuando se evaluó el síntoma asociado más común, se encontró que el vómito/nauseas fue el de mayor mención y se evidenció nuevamente que aquellos relacionados con las capacidades motoras o las alteraciones en el comportamiento no fueron motivos de consulta habitual (Tabla 5).

Tabla 5. Motivos principales y asociados de consulta

SINTOMA	Frecuencia como síntoma principal	%	Frecuencia como síntoma asociado	%
Cefalea	30	53,5	5	8,9
Vómito/nauseas	8	14,3	20	35,7
Otros	6	10,7	12	21,4
Convulsiones	4	7,1	0	0

Alteraciones visuales	2	3,6	7	12,5
Dolor cervical	2	3,6	0	0
Alteraciones del comportamiento	1	1,8	1	1,8
Aumento del tamaño de la cabeza	1	1,8	0	0
Debilidad motora	1	1,8	1	1,8
Marcha atáxica	1	1,8	1	1,8
Hemiplejía	0	0	1	1,8
Ninguno	0	0	6	10,7
Pérdida de peso	0	0	1	1,8
Pérdida de habilidades adquiridas	0	0	1	1,8
Total	56	100	56	100

Adicionalmente se evaluaron los tiempos desde la presencia de síntomas hasta la consulta de diagnóstico. Estos resultados muestran que el promedio de días entre el inicio de los síntomas y la consulta de diagnóstico fue 161,6 días (+/- 352,1, días DE) con un rango de 1799 días (Min= 1 día; Max=1800 días) se identificó que la variable no es normal (Valor p Shapiro Wilk<0,0000).

Con el fin de identificar los lapsos de tiempo presentes entre la aparición de síntomas en estos sujetos y su correspondiente consulta de diagnóstico, se colapsó esta variable obteniéndose que la mayoría de sujetos evaluados presentaron tiempos inferiores a 15 días entre ambos eventos, con una porción no despreciable de pacientes con tiempos de más de 120 días (Tabla 6).

Tabla 6. *Lapsos en días entre inicio de síntomas y consulta de diagnóstico*

TIEMPO DESDE EL INICIO DE SINTOMAS HASTA CONSULTA DE DIAGNÓSTICO EN DIAS	Frecuencia	%
Menos de 15 días	17	31,4
De 16 a 30 días	11	20,4
De 31 a 60 días	9	16,7
De 61 a 90 días	5	9,3
De 91 a 120 días	2	3,7
Más de 120 días	10	18,5
Total	54	100

Respecto a la clasificación tumoral usada en este estudio (Clasificación de la OMS), se tiene que los tumores más frecuentes son los embrionarios y los astrocíticos, con una presentación baja para los tumores de la región pineal y los neuronales y neurogliales mixtos (Tabla 7).

Tabla 7. *Clasificación de Tumores (OMS)*

CLASIFICACIÓN TUMORAL OMS	Frecuencia	%
Tumor embrional	16	28,6
Tumores astrocíticos	16	28,6
Tumores de células germinales	6	10,6
Tumores de la región selar	5	8,9
Tumores mesenquimales	5	8,9
Tumores del plexo coroide	2	3,6
Tumores ependimales	2	3,6
Tumores oligodendrogiales	2	3,6
Tumores de la región pineal	1	1,8
Tumores neuronales y neurogliales mixto	1	1,8
Total	56	100

Con relación a la clasificación histológica específica el meduloblastoma fue el tumor más común en el estudio, seguido del astrocitoma pilocítico y el tumor neuroectodérmico primitivo SNC. (Tabla 8).

Tabla 8. *Diagnóstico histológico presente en el estudio*

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO ESPECÍFICO	Frecuencia	%
Meduloblastoma	9	15,1
Astrocitoma pilocítico	6	10,6
Tumor neuroectodérmico primitivo SNC	6	10,6
Craneofaringioma	5	8,9
Germinoma	5	8,9
Sarcoma	5	8,9
Astrocitoma difuso	2	3,6
Astrocitoma subependimal de células gigantes	2	3,6

Glioblastoma	2	3,6
Glioma	2	3,6
Oligodendroglioma	2	3,6
Papiloma del plexo corioide	2	3,6
Astrocitoma anaplásico	1	1,8
Ependimoma	1	1,8
Ependimoma anaplásico	1	1,8
Pineoblastoma	1	1,8
Teratoma maduro	1	1,8
Tumor neuroepitelial disembrionario	1	1,8
Tumor teratoride atípico/rabdoide	1	1,8
Xantastrocitoma pleomórfico	1	1,8
Total	56	100

Relacionado con lo anterior mediante la realización de tablas chi cuadrado se encontró que los tumores más frecuentes embrionales y astrocíticos, fueron más comunes en el sexo femenino que en el masculino en la población estudiada, así como también se evidenció que el mayor número de muertes se dieron en pacientes con diagnóstico de tumores embrionales, pero la mayor proporción de muertes en aquellos con diagnóstico de tumores mesenquimales (Tabla 9).

Tabla 9. Clasificación de Tumores (OMS distribuido por Genero y fallecimiento)

CLASIFICACIÓN TUMORAL	Femenino	Masculino	Muertos	Vivo	Perdido	Total
OMS						
Tumor embrional	9	7	5	8	3	16
Tumores astrocíticos	9	7	3	13	0	16
Tumores de células germinales	2	4	3	3	0	6
Tumores de la región pineal	1	0	0	1	0	1
Tumores de la región selar	3	2	1	4	0	5
Tumores del plexo corioide	0	2	0	2	0	2
Tumores ependimales	0	2	0	2	0	2
Tumores mesenquimales	0	5	3	2	0	5
Tumores neuronales y neurogliales	0	1	0	0	1	1
Tumores oligodendrogiales	1	1	0	1	1	2
TOTAL	25	31	15	36	5	56

Por otro lado, al indagar sobre la localización del tumor se observó que el 50% de los pacientes evaluados presentaron dicho tumor en localización supratentorial, el 30,4%, en localización infratentorial, el 17,8% de los registros indicaron como ubicación la central y solamente 1,8% curso con un tumor en la localización de tallo cerebral.

Sobre el tratamiento recibido se encontró que fue más frecuente la intervención de la patología con terapia combinada (quimioterapia, tratamiento quirúrgico y radioterapia) (tabla 6), evidenciándose que casi en la totalidad de los casos existió intervención quirúrgica; de estos pacientes respecto al porcentaje de resección por imagen, se encontró que el 79,2% registraron un porcentaje de resección parcial, 20,7% un porcentaje de resección completa por imagen y por concepto de neurocirugía, entendiéndose que el porcentaje de pacientes restantes no recibieron manejo quirúrgico, anotándose que en la resección en su mayoría no fue total.

Tabla 10. *Tipos de Tratamiento*

TIPOS DE TRATAMIENTO	Frecuencia	%
Quirúrgico + quimioterapéutico + radioterapéutico	25	44,6
Quirúrgico	17	30,3
Quirúrgico + quimioterapéutico	8	14,3
Quimioterapéutico	3	5,4
Quirúrgico + radioterapéutico	3	5,4
Total	56	100

Con respecto a los tiempos de inicio de tratamiento se evidenció que a pesar de que el periodo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento es largo, se ve relacionado con el tiempo variable de evolución de la enfermedad al diagnóstico. También, en los pacientes en los que se logró obtener el dato de la fecha de muerte, se evidencia que los periodos desde el inicio de tratamiento al fallecimiento son en promedio mayores de un año (Tabla 11).

Tabla 11. *Tiempos para diagnóstico en días, tratamiento en días y muerte en meses*

Variable	N	Promedio	DE	p25	Mediana	p75	Min	Max	Rango
Tiempo de inicio de tratamiento desde la sospecha diagnóstica	53	24	54,2	2	7	17	0	310	310
Tiempo de inicio de tratamiento desde inicio de síntomas	54	220,9	423,9	21	62,5	182	1	1860	1859
Tiempo de muerte después del inicio del tratamiento en meses	8	16,37	17,6	5	13	18	2	57	55

7.3 Caracterización de los factores de riesgo para la patología en investigación

Dentro de los factores de riesgo clínicos descritos en literatura y evaluados en el estudio se registraron una minoría de casos relacionados con síndrome neurocutáneo (7,14%; Base 56 sujetos), el resto no mencionaron otro tipo de enfermedad o exposición que conlleve a incremento en la presentación de la enfermedad en estudio.

7.4 Descripción de los desenlaces como muerte y complicaciones en la población de estudio

Se evaluó la frecuencia de las metástasis y se encontró que la mayoría de los mismos no presentaron ningún tipo de lesión metastásica durante el seguimiento (96,4%) y solamente en un paciente que corresponde al 1,8% se presentó metástasis al LCR y un paciente en una localización diferente.

Respecto a los eventos oncológicos registrados el estudio encontró que un gran porcentaje de pacientes presentaron remisión de la enfermedad y la minoría recaída de la misma (Tabla 12), con 15 pacientes del total que corresponde a menos de la mitad de los sujetos evaluados que murieron durante el seguimiento.

Tabla 12. *Eventos Oncológicos Registrados*

EVENTOS ONCOLÓGICOS	Frecuencia	%
Remisión	28	50
Progresión de la enfermedad	17	30,35
Recaída	11	19,65
Total	56	100

Al revisar los registros sobre complicaciones infecciosas, se encontró que la mayoría no presentaron este tipo de complicación (53,57%; Base: 56 pacientes), un porcentaje importante correspondiente al 30,4% del total cursaron con algún tipo de complicación endocrina, dentro de estas las más frecuentes encontradas fueron el hipotiroidismo central con 4 casos, seguido del panpituitarismo con 3 casos, pubertad precoz central con 3 menciones y 2 casos de diabetes insípida.

Respecto al porcentaje de muerte el 26,8% del total de los pacientes fallecieron, el 9% se consideraron perdidos durante el seguimiento y el resto correspondiente al 64,2% permanecieron vivos.

Adicionalmente se indagó sobre la posible relación entre las muertes presentadas en los pacientes con la edad, tiempo desde inicio de los síntomas e inicio de tratamiento de los mismos. Los resultados no arrojaron ninguna relación significativa entre estas variables (Valores $p > 0.15$).

8. Discusión

Dentro de las características sociodemográficas evaluadas en el estudio se encontró que la distribución por género fue a favor de pacientes masculinos, con edad promedio en ambos géneros de 8.08 años correspondientes a la etapa prepuberal, lo cual concuerda con estudios publicados en Colombia, dentro de los cuales se encuentran uno realizado en la ciudad de Cartagena publicado por Ramos-Clason, Tiñon-Pitalua y cols con resultados similares respecto al género y el promedio de edad (34). Si hablamos de estudios internacionales en México se publicó por Fajardo-Gutiérrez A y cols, un estudio donde se encontró una distribución similar con predominio de varones con el mayor número de pacientes en el grupo entre 1 a 4 años lo que difiere de nuestro estudio (36). En otros, como el estudio realizado por Charter G y cols en la clínica del Bosque en Bogotá en el 2011 se encontraron resultados contrarios respecto a la frecuencia de género con mayor porcentaje de pacientes femeninas, sin embargo, no hay datos diferenciales entre los pacientes pediátricos y los adultos (33); y hay un estudio japonés publicado en 2011 (35), que muestra una distribución también a favor de género femenino. Los hallazgos respecto a estas variables, podrían explicarse dadas las diferencias sociodemográficas de cada país, en el caso de Colombia la mayor proporción de la población menor de 25 años corresponden a personas de sexo masculino, lo que haría más probable la ocurrencia de la enfermedad en este género, a diferencia de los adultos donde el género femenino es predominante encontrando que en el estudio de Charter G y cols la mayoría de la población incluida corresponde a personas adultas lo cual explicaría las diferencias observadas.

Respecto a la procedencia, de forma descriptiva el estudio mostró que los pacientes atendidos en la institución provienen del distrito capital y zonas circundantes, sin tener mención de procedencias de otras regiones del país, lo cual podría actuar como una limitación del estudio para hacer inferencias con los resultados en un país con alta variedad sociodemográfica.

Al evaluar variables sociales como el nivel educativo de los padres, se encontró que un pequeño porcentaje tanto de madres como de padres alcanzaron el nivel superior y técnico,

siendo importante que algunos estudios han mostrado, como el nivel educativo bajo, se relaciona con pobres resultados en los pacientes (13), datos como estos podrían ser explorados en esta y otras enfermedades lo que permitiría evaluar algunas de las variables sociodemográficas de los pacientes y del núcleo familiar como factores de riesgo, sin embargo, la investigación muestra aspectos netamente descriptivos de una población específica y no se discutieron asociaciones ni factores de riesgo producto del estudio con el diagnóstico.

Al contrario de lo esperado sobre las edades tempranas para madres y padres en países en vía de desarrollo como Colombia, el estudio evidenció que la mayoría de estos no eran adolescentes, sino que se ubicaban en edades promedios de 36,5 - 40,9 años respectivamente e incluso algunos podrían ser incluidos en el grupo de adultos mayores.

Respecto a las características de la enfermedad se encontró que la mayoría de los pacientes habían consultado más de 4 veces por la misma sintomatología, incluyendo las consultas extrainstitucionales hasta la sospecha diagnóstica, información tomada de la mención en la historia clínica sobre consultas previas. En un estudio descriptivo en Inglaterra publicado en 2012, se evidencio que los pacientes más jóvenes tenían 3 o más consultas previas por sintomatología de cáncer, antes de la referencia a un centro de atención de cáncer por sospecha diagnóstica, aunque sin diferenciar consulta por edades (37). En otros reportes como el realizado en el Instituto nacional de cancerología entre 2008 y 2010 publicado por Suarez A y cols (38) mostró que la mediana de consultas previas fue de 2, con un número mínimo de 0 y un máximo de 15, datos que reafirman el bajo porcentaje de sospecha de la enfermedad por el personal de salud que participa en las consultas iniciales.

En relación a lo anterior se encontró que el motivo principal de consulta fue la cefalea, seguida por nauseas/vómito. Cuando el motivo principal de consulta no era nauseas/vómito este fue el síntoma asociado más frecuente, con pocas menciones de síntomas relacionados con alteraciones de las capacidades motoras o en el comportamiento. Estudios internacionales han mostrado los mismos síntomas principales, mencionando también la inestabilidad y parestesias como síntomas menos comunes (24, 35), otros estudios como el

de Ramos-Clason, Tiñon-Pitalua y cols y el Suarez A y cols realizados en Colombia también mencionan a la cefalea con el síntoma con más alta frecuencia (34,38), ratificándose como un signo de alarma ya mencionado en las revisiones sobre el tema, más aún cuando es motivo de reconsulta como en la mayoría de los casos del estudio (14, 34).

Cuando se evaluó el tiempo desde inicio de los síntomas hasta la consulta en la que se hace el diagnóstico se encontró un promedio importante de 161,61 días, sin embargo, la mayoría de los pacientes consultaron en menos de 15 días de evolución de la enfermedad. Estudios como el publicado en 2012 por Gerber N y cols, mostraron intervalos de síntomas prediagnóstico igualmente variables con rangos entre 0,1 y 48 meses y una mediana de 2 meses (14) y otros como el publicado por Reulecke B. Y cols también mostro un intervalo igualmente amplio entre 0 y 795 días (39); en otros estudios nacionales como el de Cartagena se encontró un tiempo promedio de 429 días con mínimo de 7 días y máximo de 20 años sin diferenciar la población pediátrica de la adulta que se incluyó en el estudio (34). En el primer estudio se menciona que contrario a lo que se podría pensar sobre efectos sobre la progresión de la enfermedad en relación con mayor tiempo de diagnóstico, no se encontró compromiso en el pronóstico de los pacientes en relación a largos intervalos de síntomas o asociación con metástasis, ellos sugieren que esto podría explicarse hipotéticamente por la agresividad del tumor con rápido crecimiento y deterioro que lleva a que los de peor pronóstico se diagnostiquen más rápidamente, sin embargo, ellos no encontraron asociación entre la duración de síntomas y la histología tumoral (14).

En relación con el tiempo entre los síntomas y el inicio del tratamiento, esta mantiene promedios largos relacionados con el tiempo de evolución de la enfermedad para el diagnóstico como ya se mencionó, variable que depende directamente del retraso por el paciente y por el médico, y del tiempo entre el inicio de tratamiento y el diagnóstico, en el cual el personal de salud y el sistema de salud son los directamente implicados en la mayoría de casos, variables importantes para determinar indicadores de oportunidad en la presunción del diagnóstico, en la confirmación y en el inicio del tratamiento (46). En el estudio realizado por Suarez A y cols se reportó una mediana de 19 días con una media de 45 días para el inicio de tratamiento, lo cual corresponde a tiempos más largos en

comparación a los observados en la institución donde se realizó este estudio, y que podría explicarse por las variables ya mencionadas y/o por el tipo de población atendida y sus variables sociodemográficas, donde por ejemplo en origen rural es el predominante y trae consigo problemas en la accesibilidad al sistema de salud, destacando que sería un punto importante para evaluar como factor pronóstico (38).

Respecto a los casos en relación a la clasificación de la OMS para la patología se encontró que los tumores embrionarios y astrocíticos son los más comunes y esos fueron más frecuentes en el sexo femenino que en el masculino en la población estudiada. Si se habla de los diagnósticos histológicos específicos el meduloblastoma se presentó en un mayor porcentaje seguido de astrocitoma pilocítico y el tumor neuroectodérmico primitivo SNC. En el estudio realizado en Bogotá en la Clínica del Bosque encontró una distribución histológica similar a la población estudiada (33) y en el publicado por Ramos-Clason E. Y cols evidencian que los tumores astrocíticos los más comunes (34). Las publicaciones internacionales mencionan el meduloblastoma, el astrocitoma pilocítico y los tumores neuroectodérmicos primitivos del SNC, como los tumores histológicos más comunes en edades tempranas, resaltando que en este estudio el promedio de edad fue de 8.08 años como ya se había mencionado y la minoría de la muestra corresponde a adolescentes donde según los reportes de otras revisiones los tumores de células germinales son más frecuentes (3, 11).

Al evaluar la localización tumoral, se encontró que la supratentorial es la más común, seguida de la localización infratentorial y por último los localizados en el tronco cerebral. Si se comparan estos resultados con los encontrados en el estudio de Suarez A y cols (38), la localización más frecuente en su descripción también fue la de tumores supratentoriales con un 62,5% de la muestra y los infratentoriales en un 29,7%, aclarando que en este estudio se incluyeron los tumores de la región pineal, supraselar, nervio óptico y tálamo-hipotálamo dentro de los de localización supratentorial, a diferencia del presente estudio donde estos últimos fueron clasificados en la localización central.

En relación al tipo de tratamiento se encontró que casi el total de los pacientes recibieron intervención quirúrgica dentro de su manejo, de los mencionados más de la mitad reportaron resección parcial por imagen, en el estudio de 2010 publicado por Neervoort F. y cols se encontró contrario a lo evidenciado al presente estudio, mayor porcentaje para los pacientes con resección total que subtotal o parcial, en este mismo estudio mencionan que las razones por las cuales no se realizó resección total podrían corresponder a patología o anatomía desfavorable y razones técnicas, que pueden ser hipotéticamente la explicación de las diferencias entre estudios al respecto y que podría ser una variable para evaluación de la intervención y un punto para relacionar con los desenlaces de la enfermedad (40).

Del total de la muestra los pacientes que recibieron tratamiento combinado doblan a aquellos en los que se realizó monoterapia, aclarando que el tratamiento tal como lo publican las revisiones sobre el tema depende de las características del tumor, histología y del tipo de paciente, lo que explica la diferencia en las intervenciones realizadas en la institución (27).

Dentro de los factores de riesgo se evaluó los que en la literatura se mencionan con mayor relación al desarrollo de tumores cerebrales primarios y se encontró que la mayoría de los pacientes no presentaron enfermedades o condiciones asociadas al desarrollo de la patología, un porcentaje pequeño curso con el diagnóstico de síndrome neurocutáneo, lo que coincide con el origen esporádico de la mayoría de tumores cerebrales primarios en pediatría.

En relación con las complicaciones y/o desenlaces de la enfermedad, las metastasis no son frecuentes y si se comparan estos resultados, por ejemplo, con el estudio de Chater G y cols en Bogotá (33), donde se menciona que en adultos el 9% de los mismos reportaron metástasis, sin mencionar ningún resultado en relación con la población pediátrica, se evidencian resultados similares incluso para la población de pacientes adultos.

Respecto a los eventos oncológicos, se encontró que la mitad de los pacientes se encontraban en remisión al momento del estudio, seguidos en frecuencia por los que

presentaron progresión de la enfermedad y recaída en un menor porcentaje, destacando que el mayor porcentaje en la institución corresponde a los pacientes que presentaron desaparición de la enfermedad, esto a pesar de lo mencionado sobre la resección parcial de la masa tumoral que se considera como un factor pronóstico para desenlaces importante en la literatura (3).

De los 59 pacientes que ingresaron al estudio se encontraron datos actualizados de 51 sobre lo cual se realizó un análisis estadísticos de las muertes, encontrando que menos de un tercio de los pacientes murieron durante el seguimiento institucional por causa de su patología tumoral, lo que significa que la mayoría seguían vivos hasta el momento de la investigación. Hay publicaciones sobre mortalidad en pacientes con meduloblastoma que evidencia que durante el seguimiento el 20.4% habían muerto (41), cifras cercanas a las encontradas en este estudio, sin embargo, hay publicaciones que mencionan cifras de mortalidad de solo el 13% que corresponde a menos de la mitad de la observada en este estudio (42). Se evidencio que el mayor número de muertes se dieron en pacientes con diagnóstico de tumores embrionales pero la mayor proporción de muertes en aquellos con diagnóstico de tumores mesenquimales. Se debe anotar que el estudio encuentra limitaciones relacionadas con el número de pacientes incluidos y aquellos a los cuales no se logro realizar seguimiento, por ausencia de consulta a la IPS al menos por 6 meses, sin poder incluirse en ninguno de los grupos para este desenlace. El estudio que menciona cifras de mortalidad de solo el 13% fue realizado en Estados Unidos donde el tipo de servicio de salud, las posibilidades de acceso al mismo y las características de la población son diferentes a las de Colombia donde se realizó la presente investigación.

Cuando se revisaron las complicaciones infecciosas, se encontró en este estudio que la mayoría de pacientes no presentaron ningún proceso infeccioso relacionado con la enfermedad o durante el tratamiento, sin embargo, este porcentaje es muy cercano a la mitad de la población estudiada, el resto de la población incluida si presentaron complicaciones infecciosas que incluían episodios de neutropenia febril relacionados con el tratamiento. Rincon C. en un trabajo de caracterización de episodios de neutropenia febril en la Fundación Hospital la Misericordia, evidenció que el 82% de los pacientes evaluados

presentaron este tipo de complicación infecciosa, destacando que más de la mitad de los mismos se presentaron en neoplasias hematológicas y una minoría en tumores sólidos que corresponderían a los evaluados en nuestro estudio (43). Respecto a las complicaciones endocrinas un porcentaje no despreciable correspondiente al 30,36% de los pacientes presentaron alguna complicación de este tipo, registrándose entre las más comunes el hipotiroidismo, panpituitarismo, la pubertad precoz central y la diabetes insípida en orden de frecuencia, cuando se revisan reportes médicos al respecto se evidencia que la complicación más común es el déficit de hormona de crecimiento, seguido de la talla baja, hipotiroidismo central dentro de las 3 primeras causas (44). En otro estudio publicado por Sanchez Gonzalez y Cols se encontró un porcentaje de 47,3% pacientes con endocrinopatía de las cuales el 26,2% correspondieron a hipogonadismo, el 20% a algún tipo de trastorno hipofisiario y el 10,9% a hipotiroidismo primario. (45)

A pesar de que el estudio se realizó en un periodo significativo para la recolección de una muestra importante de pacientes, se considera se requieren más estudios que permitan obtener asociaciones y datos para ampliar el conocimiento al respecto.

Se considera que con los resultados de este proyecto se logró conocer los datos epidemiológicos, caracterización de la población pediátrica con diagnóstico de tumores del SNC, de la enfermedad y de las complicaciones y desenlaces, la mayoría de los cuales coinciden con los reportes en la literatura, otros que difieren con publicaciones ya hechas y que podrían ser explicados por la influencia de las diferencias específicas de cada población y que quedan en mente para futuras investigaciones sobre asociaciones y determinación de factores pronósticos; así como también, se debe destacar los tiempos prolongados al diagnóstico de la enfermedad y en algunos casos al tratamiento de la misma, en donde debe incluirse a la familia, personal de salud y al sistema de salud implicados en el proceso mencionado, reafirmando que la sensibilización de la población y de los prestadores de servicios de salud sobre la existencia de la patología, puede ser un punto de partida importante para la modificación de la historia de la enfermedad que debería estudiarse.

9. Conclusiones

- Respecto a las características socodemográficas de la población objeto de estudio y su núcleo familiar se encontró que la procedencia de las familias afectadas en mayor porcentaje corresponde al nivel local (Bogotá), sin evidenciar mención de lugares alejados del país, así como también que el nivel educativo alcanzado por los padres fue en su mayoría la secundaria completa, pero sin encontrar estudios que nos permitan comparar estos resultados con otras poblaciones.
- En relación a las características clínicas de los pacientes, el promedio de edad encontrado fue de 8.08 años, acorde con la mayoría de estudios, y respecto a la distribución de género, este estudio mostró un mayor porcentaje a favor del género masculino lo que concuerda con algunos estudios nacionales e internacionales y difiere con otros que mostraron mayor frecuencia para el género femenino.
- Cuando se evaluaron los factores de riesgo, se encontró la presencia de pacientes con síndrome neurocutáneo en un 7,14% lo cual corresponde a un bajo porcentaje de la muestra y esta acorde con el origen esporádico de la enfermedad que se reporta en la mayoría de artículos.
- Respecto al número de consultas previas al diagnóstico, se encontró que en su mayoría los pacientes consultaron más de 4 veces por los mismos síntomas, lo que coincide con estudios extranjeros que mencionan pacientes con más de 3 consultas sin referencia a un centro de atención de cáncer y nacionales que mencionan 2 o más consultas previas, siendo los síntomas principales en nuestro estudio y en estudios nacionales e internacionales la cefalea y las náuseas.
- Los tiempos de evolución de los síntomas respecto a la consulta de diagnóstico y tratamiento tienen un rango amplio de días con un promedio de la primera variable de 161,1 días que se encuentra en relación a otras publicaciones, que mencionan periodos de consulta prediagnóstico igualmente amplias, aunque los tiempos entre la sospecha diagnóstica y el inicio de tratamiento en general son cortos con un promedio de 24 días y una mediana de 7 días, lo que implica la rápida actuación médica en este tipo de patología una vez se diagnostica.
- De acuerdo a la clasificación de la OMS los tumores más frecuentes en el estudio son

los embrionarios y astrocíticos y si se habla de histología más frecuente, se encontró al meduloblastoma con un 14,29%, seguido del astrocitoma pilocítico y tumor neuroectodérmico primitivo con 10,71% cada uno, igual que lo mencionan estudios en el país e internacionales

- En relación al tratamiento la mayoría de pacientes recibieron terapias combinadas entre manejo quirúrgico, quimioterapia, radioterapia y sus combinaciones en un 44,64%, las resecciones quirúrgicas se realizaron en el 94,64% de los casos con resección parcial en su mayoría, contrario a estudios fuera del país donde el mayor porcentaje fue para la resección total.
- Respecto a los eventos oncológicos la mayor parte de los pacientes estudiados presentaron remisión de la enfermedad (50%), seguidos de progresión de la enfermedad y recaída.
- En este estudio se encontró que la mayoría de pacientes sobrevivieron hasta el momento del estudio, con un 29,41% del total de pacientes que murieron por la enfermedad.
- La mayoría de los pacientes (53,57%) no presentaron ninguna complicación infecciosa y respecto a las complicaciones endocrinas, el 30,36% de la muestra si lo hicieron, mostrando que las más comunes, corresponden a hipotiroidismo, panpituitarismo, la pubertad precoz central y la diabetes insípida, que cuando se comparan con otras publicaciones se encuentra similitud en los porcentajes de presentación y en algunos reportes frecuencias mayores con causas similares de complicaciones endocrinas.

10. Recomendaciones

- Se considera importante establecer una base de datos en el servicio de oncohematología pediátrica de la institución de los pacientes con diagnósticos relacionados mas frecuentes para nuestra población que permita y facilite la recolección de datos de futuros estudios.
- Se plantea la estandarización de la historia clínica para paciente oncológico en la Clínica Infantil Colsubsidio, para así lograr obtener datos específicos basados en las necesidades de este tipo de pacientes y en la visión de la realización de nuevas investigaciones, debido a que se observó que algunas historias clínicas no contenían variables importantes, como las sociodemográficas de forma completa.
- Se recomienda sensibilizar a los profesionales de la salud de la institución sobre los síntomas de alarma que pudieran sugerir la patología, dado que el número de reconsultas observado en el estudio en la mayoría de casos fue alto, aclarando que no todas las consultas fueron realizadas en la misma institución.

11. Referencias bibliográficas

1. Ezzat S, Kamal M, El-Khateeb N, El-Beltagy M, Taha H, Refaat A, et al. Pediatric brain tumors in a low/middle income country: does it differ from that in developed world? *J Neurooncol.* 2016;126(2):371-6.
2. Heuer GG, Jackson EM, Magge SN, Storm PB. Surgical management of pediatric brain tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7(12):61-8.
3. Kieran MW, Walker D, Frappaz D, Prados M. Brain tumors: from childhood through adolescence into adulthood. *J Clin Oncol.* 2010;28(32):4783-9.
4. Levy AS. Brain tumors in children: evaluation and management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2005;35(6):230-45.
5. Fruhwald MC, Rutkowski S. Tumors of the central nervous system in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(22):390-7.
6. Wilne SH, Dineen RA, Dommett RM, Chu TP, Walker DA. Identifying brain tumours in children and young adults. *Bmj.* 2013;347(4):5844.
7. Paul SP, Debono R, Walker D. Clinical update: recognising brain tumours early in children. *Community Pract.* 2013;86(4):42-5.
8. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet oncol.* 2007;8(8):685-95.
9. Fleming AJ, Chi SN. Brain tumors in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2012;42(4):80-103.
10. Villarejo F MJ. Tumores cerebrales en niños. *Pediatr Integral* 2012;XVI(6):475-86.
11. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2007;25(4):867-90.
12. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4961-8.

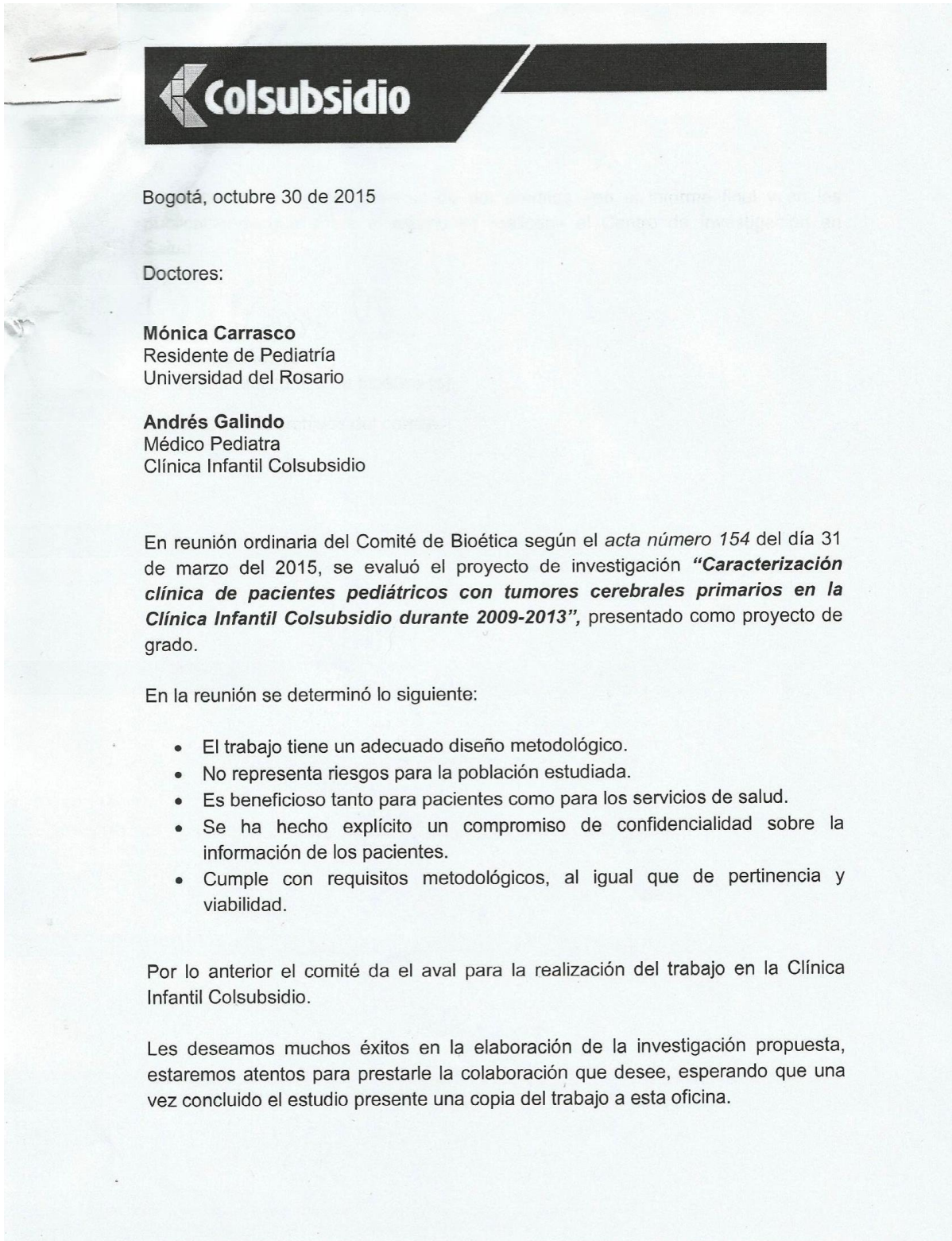
13. Kong KA, Khang YH, Cha ES, Moon EK, Lee YH, Lee WJ. Childhood cancer mortality and socioeconomic position in South Korea: a national population-based birth cohort study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(10):1559-67.
14. Gerber NU, von Hoff K, von Bueren AO, Treulieb W, Deinlein F, Benesch M, et al. A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer*. 2012;48(13):2028-36.
15. Johnson AR, DeMatt E, Salorio CF. Predictors of outcome following acquired brain injury in children. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(2):124-32.
16. Hoven EI, Lannering B, Gustafsson G, Boman KK. Persistent impact of illness on families of adult survivors of childhood central nervous system tumors: a population-based cohort study. *Psychooncology*. 2013;22(1):160-7.
17. Fischer C, Petriccione M, Donzelli M, Pottenger E. Improving Care in Pediatric Neuro-oncology Patients: An Overview of the Unique Needs of Children With Brain Tumors. *J Child Neurol*. 2016;31(4):488-505.
18. Paldino MJ, Faerber EN, Poussaint TY. Imaging tumors of the pediatric central nervous system. *Radiol Clin North Am*. 2011;49(4):589-616.
19. Ryzhova MV, Zheludkova OG, Kumirova EV, Shishkina LV, Panina TN, Gorelyshev SK, et al. [Characteristics of medulloblastoma in children under age of three years]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*. 2013;77(1):3-10.
20. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
21. Ullrich NJ. Neurocutaneous Syndromes and Brain Tumors. *J Child Neurol*. 2015.
22. Losa V GA, Navas P, Zamora M. Detección precoz de cáncer en Atención Primaria. *Pediatr Integral*. 2012;XVI(6):441-52.
23. Larouche V, Huang A, Bartels U, Bouffet E. Tumors of the central nervous system in the first year of life. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):1074-82.
24. Ansell P, Johnston T, Simpson J, Crouch S, Roman E, Picton S. Brain tumor signs and symptoms: analysis of primary health care records from the UKCCS. *Pediatrics*. 2010;125(1):112-9.

25. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. Symptomatic diagnosis of cancer of the brain and central nervous system in primary care: a systematic review. *Fam Pract.* 2015;32(6):618-23.
26. Khatua S, Sadighi ZS, Pearlman ML, Bochare S, Vats TS. Brain tumors in children-current therapies and newer directions. *Indian J Pediatr.* 2012;79(7):922-7.
27. Kalifa C, Grill J. The therapy of infantile malignant brain tumors: current status? *J Neurooncol.* 2005;75(3):279-85.
28. Bouffet E. Common brain tumours in children: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs.* 2000;2(1):57-66.
29. Clark AJ, Sughrue ME, Ivan ME, Aranda D, Rutkowski MJ, Kane AJ, et al. Factors influencing overall survival rates for patients with pineocytoma. *J Neurooncol.* 2010;100(2):255-60.
30. Karremann M, Pietsch T, Janssen G, Kramm CM, Wolff JE. Anaplastic ganglioglioma in children. *J Neurooncol.* 2009;92(2):157-63.
31. Phi JH, Wang KC, Park SH, Kim IH, Kim IO, Park KD, et al. Pediatric infratentorial ependymoma: prognostic significance of anaplastic histology. *J Neurooncol.* 2012;106(3):619-26.
32. Ignacio G, Alvaro R. Tumores intracraneanos en niños menores de 14 años entre 1980-1990 [Tesis]. Medellín: Universidad de Antioquia. Facultad de medicina;1992.
33. Charter G, Aristizabal G, Artistizabal J, Roa C, Alvarado H. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque. *Acta Neurol Colomb* 2011;27(2):106-13
34. Ramos-Clason E, Tuñon-Pitalua M, Rivas-Muñoz F, Veloza-Cabrera L. Tumores primarios del sistema nervioso central en Cartagena, 2001- 2006. *Rev salud pública* 2010;12 (2):257-67
35. Hayashi N, Kidokoro H, Miyajima Y, Fukazawa T, Natsume J, Kubota T, et al. How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain Dev.* 2010;32(8):636-41.
36. Fajardo-Gutiérrez A, González-Miranda G. Cáncer en niños residentes del Distrito Federal. 2011; 49(1):71-81.

37. Lyraztopoulos G, Neal RD, Barbiere JM, Rubin GP, Abel GA. Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience Survey in England. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):353-65.
38. Suarez A, Castellanos M, Simbaqueba A, Gamboa O. Aspectos clínicos y demora para el diagnóstico en niños con tumores del sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb cancerol.* 2011; 15(3):127-34.
39. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt TU, Kurlermann G. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol.* 2008;23(2):178-83.
40. Neervoort FW, Van Ouwerkerk WJ, Folkersma H, Kaspers GJ, Vandertop WP. Surgical morbidity and mortality of pediatric brain tumors: a single center audit. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(11):1583-92.
41. Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2015;122(2):321-7.
42. Perkins SM, Fei W, Mitra N, Shinohara ET. Late causes of death in children treated for CNS malignancies. *J Neurooncol.* 2013;115(1):79-85.
43. Rincon C. Caracterización de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en la Fundación Hospital de la Misericordia [Tesis]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina; 2013.
44. Ramanauskiene E, Labanauskas L, Verkauskiene R, Sileikiene R. Early development of endocrine and metabolic consequences after treatment of central nervous system tumors in children. *Medicina (Kaunas).* 2014;50(5):275-80.
45. Sanchez Gonzalez C, Andrades Toledo M, Cardeno Morales A, Gutierrez Carrasco I, Ramirez Villar GL, Perez Hurtado JM, et al. Early endocrine complications in childhood cancer survivors. *Med Clin (Barc).* 2016;147(8):329-333.
46. Instituto Nacional de salud (sede Web). Bogotá: Instituto Nacional de salud; 2014 (Acceso 10 de Noviembre de 2016). Protocolos. Disponible en: www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/protocolos.aspx.

12. Anexos

12.1 Carta de aprobación de comité ética





Les recordamos su compromiso de dar créditos –en el informe final y en las publicaciones que sobre el mismo se realicen– al Centro de Investigación en Salud.

Ana Isabel Rosselli
Presidente del comité de bioética (e).

Copia: CINCO, archivos del comité