



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“COMPORTAMIENTO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON GLIOMAS DE TALLO CEREBRAL EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2005 AL 2014.”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DR. YAHIEL OSORIO ALAMILLO

TUTOR:

DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS

MÉXICO, D.F. 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**COMPORTAMIENTO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON GLIOMAS DE TALLO CEREBRAL EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2005 AL 2014.**

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS
TUTOR DE TESIS.

DRA. ANA MARÍA NIEMBRO ZUÑIGA
CO-TUTOR DE TESIS.

ÍNDICE

1. Resumen-----	4
2. Antecedentes-----	6
3.Planteamiento del Problema-----	13
4.Justificación-----	13
5. Objetivos -----	14
6. Material y Métodos-----	15
7. Resultados-----	22
8. Discusión-----	23
9. Conclusiones -----	25
10. Bibliografía-----	26
11. Anexos-----	29

RESUMEN

COMPORTAMIENTO CLÍNICO, TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON GLIOMAS DE TALLO EN INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Introducción: Los tumores de sistema nervioso central (SNC) son la segunda neoplasia más común en la infancia con el 20% del cáncer infantil de los cuales los gliomas de tallo representan 10 al 15%. Tienen una alta morbilidad y supervivencia global 2 años menor al 20%. La edad más frecuente de presentación es entre los 6 y los 9 años. La presentación inicial incluye déficits en pares craneales, hemiparesia, hidrocefalia, alteraciones oculares e hipertensión intracraneana. El estudio de elección es la resonancia magnética. Los tratamientos actuales incluyen resección quirúrgica y radioterapia en algunos casos con quimioterapia concomitante, sin embargo estas medidas han tenido poco efecto en la supervivencia global.

Objetivo: Describir las características clínicas, tratamiento y supervivencia global de pacientes con gliomas de tallo atendidos en un centro de referencia en un periodo de 10 años.

Material y métodos: Revisión de expedientes clínicos de pacientes con gliomas de tallo del Instituto Nacional de Pediatría en 10 años para obtener información en cuanto a síntomas iniciales, tiempo para el diagnóstico, tratamiento empleado y supervivencia global.

Resultados: Se analizaron 40 pacientes, 55% del sexo masculino y 45% del sexo femenino, el 45% se encontraba entre los 5 años y los 10 años de edad, la mediana de edad fue de 6 años (rango 0.5 a 14 años). El tiempo promedio de presentación fue de 3 meses (desviación std. +3.4). Dentro de la sintomatología inicial el 87% presentó afección a pares craneales, el 83% presento paresia de III, IV o VI par craneal y el 70% presento cefalea. Los pacientes con astrocitoma pilocítico mostraron la mejor supervivencia alcanzando 91 meses . La quimioterapia no mejoró la supervivencia para gliomas focales o difusos. La resección completa mejoró la supervivencia en gliomas focales, principalmente en los exofíticos. La radioterapia no mejoró la supervivencia en gliomas focales ni difusos.

Conclusión: Los tumores de tallo representan un reto en cuanto al diagnóstico oportuno y tratamiento. La imposibilidad de resecaar completamente el tumor impide la curación, sin embargo el uso de radioterapia y quimioterapia concomitante puede incrementar la supervivencia global.

ANTECEDENTES

a) Definición del problema de salud a tratar

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), son la segunda neoplasia más común en la infancia, después de las leucemias linfoblásticas agudas. Son el tumor de órgano sólido más común en la edad pediátrica, representando el 20% de las causas de cáncer en pediatría.

Los gliomas de tallo son un grupo heterogéneo de neoplasias que representan del 10 al 15% de los tumores primarios de SNC. En general, los gliomas de tallo cerebral tienen una morbilidad muy alta, con una supervivencia a 5 años menor al 30%. Este tipo de tumores se clasifican en base a su localización anatómica y apariencia radiográfica, pudiendo emerger en el mesencéfalo, el puente, bulbo, tectum mesencefálico o unión cervicomedular; además pueden ser categorizados como difusos ó focales e intrínsecos ó exofíticos. Hasta el 75% de los gliomas de tallo cerebral son gliomas intrínsecos difusos del puente (GIDP)₁

Dentro de la clasificación de este tipo de tumores también se pueden definir como difusos o focales. Si el tumor cubre más del 50% del tallo cerebral y no se encuentra bien definido se denomina tumor difuso, sin el tumor cubre menos del 50% del tallo cerebral se denomina tumor focal.

Los gliomas de tallo tienen un pico de incidencia entre los siete y los nueve años. Se ha reportado que hasta un 25% de los pacientes desarrollan hidrocefalia, debido a su localización. En muchas ocasiones por el riesgo quirúrgico, no se realiza biopsia de las lesiones. Por esta razón en la mayoría de este tipo de lesiones no se cuenta con diagnóstico histopatológico.

b) Epidemiología

En Estados Unidos, según el Registro de Tumores Cerebrales, la incidencia estimada de los tumores de SNC es de 5.4 casos por 100,000 personas-año para niños y adolescentes menores de 19 años. La supervivencia estimada a 5 años para todos los tumores primarios de SNC es del 66% en pacientes menores de 19 años. En Alemania la incidencia de los tumores de SNC es más baja, reportada en 2.6 por 100,000 niños menores de 15 años ^{2,3}.

La incidencia varía con la edad, reportándose en pacientes menores de un año la mayor incidencia en 6.2 por 100,000, siendo más frecuentes en el género masculino y la mayor incidencia reportada según la etnicidad es en pacientes de origen asiático (6.05 por 100,000).

En México se cuenta con dos series nacionales de tumores intracraneales, la del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), con 810 casos, y la del Instituto Nacional de Pediatría INP, con 900 casos. Los tumores intracraneales más frecuentes son los astrocitomas, con 32% para el HIMFG y 36% INP, en segundo lugar de frecuencia se encuentran los meduloblastomas con 19 y 15% respectivamente. En tercer lugar se encuentra el craneofaringioma con 11% para el HIMFG y 10.4% para el INP. Los ependimomas representan entre 10 y 7% respectivamente. El quinto lugar lo ocupan los germinomas, con 4% para la serie del HIMFG en tanto que para el INP, el quinto lugar lo ocupan los tumores neuro-ectodérmicos primitivos (TNEP) representando el 4%. Respecto a los tumores de tallo cerebral en el HIMFG informa supervivencia de 7.5% a cinco años ⁴

Así mismo, existe una serie de tumores del tallo cerebral de 50 casos del HIMFG, la cual consta de gliomas infiltrantes del puente, biopsiados con estereotaxia en el lapso de 1989 a 2002 en el HIMFG. Al momento del estudio 13 paciente se encontraban vivos y bajo control médico, 20 fallecimientos comprobados y 17 casos perdidos. ⁵ En el INP no contamos con datos actuales acerca de la incidencia de los gliomas de tallo.

La edad media del diagnóstico en gliomas de tallo cerebral es de 6 a 9 años, sin predilección de género. Los gliomas tectales típicamente tienen un curso indolente, mientras que los GIDP son más agresivos con una media de supervivencia de 10 meses con un 90% de mortalidad

en 18 meses. Los pacientes con neurofibromatosis tipo I (NF-1) presentan una frecuencia incrementada de gliomas de tallo, los cuales típicamente son de bajo grado.

c) Fisiopatología

Las células de la glía incluyen los oligodendrocitos, los astrocitos y células endimarias, por lo que los gliomas son análogamente designados como astrocitomas, oligodendrogliomas y endimomas. El término astrocitoma ha sido aplicado ampliamente, sin embargo los cuatro tipos de tumores más comunes incluyen el astrocitoma difuso, el astrocitoma pilocítico, el xantastrocitoma pleomórfico y el astrocitoma de células gigantes subependimarios.⁶

Las mutaciones de BRAF son comunes en un espectro amplio de tumores de SNC, incluyendo los gliomas y los tumores glioneuronales. El gen BRAF es miembro de la familia RAF de las cinasas serin/treonina y esta involucrado en una variedad de funciones celulares incluyendo proliferación celular, arresto del ciclo celular, diferenciación terminal y apoptosis. La mayoría de las mutaciones de BRAF son secundarias a mutaciones puntuales en la posición 600 ocasionando un intercambio de una valina por glutamato, denominadas como BRAF^{V600E}.

Las mutaciones de *BRAF*^{V600E} han sido encontrado en el 10 al 15% de los astrocitomas pilocíticos y en aproximadamente del 5 al 10% de los gliomas infiltrantes difusos en pediatría, incluyendo los astrocitomas difusos (OMS grado I), astrocitomas anaplásicos (OMS grado III) y glioblastomas (OMS grado IV) en comparación de los gliomas de adultos en los que se encuentran en menos del 2%. En los gangliogliomas, la incidencia de mutaciones en *BRAF*^{V600E} se reportan del 30 al 60%, mientras que en los xantastrocitomas la incidencia de las mutaciones BRAF es de aproximadamente 60%

La mutación BRAF^{V600E} se ha reportado en tumores astrocíticos, tumores oligodendrogliales, tumores endimarios pero en bajas frecuencias (5.9%) Sin embargo Schindler et al reportaron la presencia de la mutación en xantastrocitoma en el 60 al 65%, gangliogliomas con 18% y 9% en astrocitoma pilocítico.

La anomalía genética reportada con más frecuencia en los astrocitomas pilocíticos es una duplicación de BRAF ocasionada por la fusión BRAF-KIAA1549, la cual se ha detectado en el 60 al 80% de los astrocitomas pilocíticos, así mismo la presencia de esta fusión en los astrocitomas pediátricos de bajo grado es predictora de mejor evolución clínica. 7,8.

La posibilidad de utilizar la mutación de BRAF como un objetivo terapéutico ha sido valorada en múltiples ensayos, los cuales se encuentran actualmente en fase II sin resultados aún concluyentes. 9,10.

d) Diagnóstico clínico y radiológico.

El cuadro clínico de los gliomas de tallo depende de la morfología del tumor y su localización, los tumores focales típicamente se originan del tectum, mesencéfalo, o unión cervicomedular y con frecuencia exhiben síntomas de inicio insidioso y con datos de focalización. Las lesiones exofíticas pueden causar síntomas de efecto de masa incluyendo déficits en pares craneales o hemiparesia contralateral así como hidrocefalia, las lesiones tectales pueden ocasionar alteraciones oculares y obstrucción del acueducto.

Las lesiones intrínsecas infiltrativas típicamente presentan un periodo clínico más corto, con síntomas de neurona motora superior, ataxia cerebelosa, dismetrías ó déficit de pares craneales, con mayor frecuencia el par VI y el par VII.

Los gliomas de tallo cerebral son típicamente clasificados en base a su apariencia radiológica en resonancia magnética (RM), la clasificación radiológica de los gliomas de tallo los divide en cuatro tipos: difusos (tipo I), intrínsecos focales (tipo II), exofíticos focales (tipo III) y cervicomedulares (tipo IV). Los GIDP se caracterizan por presentar hipertrofia expandible e infiltración difusa del puente ventral, con la mayoría de las lesiones de más de dos centímetros al diagnóstico, en secuencia T1 de RM las lesiones aparecen hipointensas y en secuencia T2 hiperintensas con márgenes indistintos y usualmente con mínimo reforzamiento a la administración de gadolinio. Los gliomas focales de tallo son típicamente lesiones bien definidas en la región dorsal del puente, mesencéfalo y bulbo, usualmente son lesiones hipointensas en secuencia T1 e hiperintensa en T2. La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa puede ser útil para diferenciar entre gliomas de bajo

grado y alto grado, mientras que el tensor de difusión puede revelar la degeneración motora o sensorial de los tractos de sustancia blanca y juega un rol importante en determinar la extensión de los tumores.

e) Diagnósticos diferenciales.

Los diagnósticos diferenciales de un paciente pediátrico con lesiones del tallo cerebral incluyen gliomas, tumor rabdoide-teratoide atípico, tumores neuroectodérmicos primitivos, hemangioblastomas, enfermedades desmielinizantes y encefalitis focal del tallo cerebral.

NEOPLASIAS	ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	ENFERMEDADES VASCULARES	INFECCIOSAS
Tumor neuroectodérmico primitivo.	Radionecrosis	Infarto Isquémico y hemorrágico	Abscesos
Tumor teratoide-rabdoide atípico.	Vasculitis	Malformaciones arterio-venosas	Tuberculosis
Hemangioblastoma	Enf. Autoinmunes	Cavernomas	Cisticercosis
Ependimoblastoma	Esclerosis múltiple	Hamartomas	Encefalitis focal del tallo

f) Histopatología.

El conocimiento de la histología y características moleculares en este tipo de tumores son limitadas debido al difícil acceso quirúrgico. Los GIDP son típicamente astrocitomas anaplásicos de alto grado (OMS grado III) ó glioblastoma multiforme (OMS grado IV), con presencia de atipia celular, figuras mitóticas, necrosis pseudoempalizadas y proliferación microvascular. En contraste, los gliomas focales son típicamente de bajo grado, además se han reportado astrocitomas pilocíticos y gangliogliomas (OMS grado I) y astrocitoma difuso (OMS grado II).¹¹

Los tumores difusos intrínsecos del tallo son los gliomas del tallo cerebral reportados con mayor frecuencia (60 a 80%). Su mortalidad es muy alta, con una supervivencia máxima de 9 a 12 meses., por lo que sólo del 10-25% de estos pacientes sobreviven 2 años. La diseminación leptomenígea es más frecuente de lo reportado previamente y probablemente en muchos casos infradiagnosticada afectando del 22 al 30% de los casos en recurrencia.

Los gliomas tectales focales son astrocitomas de bajo grado raros con mejor pronóstico, representan menos del 5% de los gliomas de tallo cerebral. Los gliomas exofítico dorsales son tumores de inicio insidioso, en RM se observa una lesión exofítica con expansión al cuarto ventrículo o debajo del cerebelo, su supervivencia a 2 años se ha reportado hasta del 67%. Los tumores cervicomedulares representan del 5 al 10% de este tipo de lesiones y son predominantemente gliomas pilocíticos, su resección total puede lograrse hasta en el 75% de los casos con una probabilidad alta de supervivencia reportada del 100% a 4 años.^{11,12,13.}

g) Tratamiento

En cuanto a opciones de tratamiento para las lesiones focales exofíticas se considera una opción la resección quirúrgica vía craneotomía de fosa posterior. En pacientes con GIDP, se ha utilizado radiación convencional de 54 a 60 cGy. como el tratamiento estándar, con el cual los pacientes presentan una mejoría transitoria de la función neurológica , sin embargo, la media de inicio de la progresión posterior a la radiación es menor a 6 meses por lo que se

podría considerar una terapia paliativa. ¹² Terapia molecular dirigida con Gefitinib más radioterapia han demostrado hasta 24 meses libres de progresión con tasas de hasta el 20.9% en estudios clínicos fase II. ¹³ Así mismo ensayos clínicos con Nimotuzumab y Tipifarnib se encuentran en desarrollo. ¹⁴

En revisiones sistemáticas se ha reportado que la cirugía no tiene un rol terapéutico importante en este tipo de patología. La radioterapia con una dosis total de 50 a 60 Gy. en fracciones diarias de 1.5 a 3 Gy. (con una duración aproximada de 6 semanas) es el tratamiento estándar con reportes de mejoría en sintomatología neurológica de hasta 75% de los casos con una duración breve menor a 6 meses. ¹⁵ La radioterapia hiperfraccionada con dosis totales de 64.8 a 78 Gy no mostraron evidencia de beneficio y han sido asociadas a morbilidad en los pocos sobrevivientes, el uso de quimioterapia ya sea de manera adyuvante ó usado como radiosensibilizador no ha demostrado beneficio ^{16,17}.

El seguimiento radiológico es difícil de evaluar ya que en muchas ocasiones mínimos cambios radiológicos pueden encontrarse relacionados a deterioro clínico importante, así mismo es difícil diferenciar anomalías relacionadas al tratamiento de la misma progresión de la lesión, en estos casos la espectroscopía por resonancia magnética (RME) puede ser de utilidad para distinguir las recurrencias de las lesiones relacionadas al tratamiento. ¹⁸

A pesar de que es difícil de estimar, el riesgo de complicaciones asociadas a la realización de biopsias por estereotaxia para este tipo de tumores históricamente se considera bajo y transitorio, y la importancia de ésta recae en la posibilidad de contar con un diagnóstico histopatológico más específico y de esta manera poder tener un tratamiento más dirigido. ¹⁹

Existen casos en los que debido a la localización del tumor y a la edad del paciente, no se puede considerar el uso de radioterapia convencional debido a los efectos deletéreos sobre el cerebro en desarrollo, por lo que se ha utilizado en centros de referencia gamma-knife como una opción para poder administrar la suficiente dosis de radiación al tumor al mismo tiempo que se separa el tejido sano para evitar el daño por radiación. En estos reportes se ha demostrado por resonancia magnética una disminución considerable del tumor, así mismo las complicaciones neurológicas se han reportado de menor duración en comparación al uso de radiología convencional. ²⁰

El uso del neuroendoscopio flexible para realización de biopsias ha reportado adecuados resultados ya que permite obtener biopsias del cuarto ventrículo vía transacueductal, la obtención del diagnóstico histológico ha permitido una mejor planeación del tratamiento, ya sea paliativo o curativo. 21

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los tumores de SNC son la segunda neoplasia más común encontrada en la infancia, dentro de los distintos tipos histológicos y localización, los gliomas de tallo son los que peor pronóstico a corto plazo tienen, por lo que es de suma importancia conocer los factores asociados a supervivencia una vez realizado el diagnóstico.

En el mundo no se cuenta con manejo estandarizado en este tipo de patología, por lo que el análisis de la evolución de los pacientes atendidos en el INP nos permitirá establecer estrategias e implementar acciones que modifiquen la evolución en este tipo de pacientes, pudiendo brindarles una mejor calidad de vida e incrementar su supervivencia.

JUSTIFICACION.

Hasta este momento se desconoce la supervivencia global de los pacientes con gliomas de tallo que son atendidos en el servicio de oncología del INP, este estudio nos permitirá conocer los datos clínicos más comunes en este tipo de pacientes y en consecuencia nos permitirá sospechar de manera más temprana la presencia de glioma de tallo, así mismo al carecer mundialmente de estandarización del tratamiento, nos permitirá evaluar los distintos tipos de quimioterapia y radioterapia utilizados en el Instituto Nacional de Pediatría y en consecuencia evaluar su efectividad y seguridad

Actualmente el manejo de los pacientes con glioma de tallo tienen un enfoque paliativo ya que los tratamientos carecen de efectividad. Desconocemos la supervivencia global en este tipo de pacientes, por lo que este trabajo nos permitirá establecer estrategias de tratamiento tanto paliativo como curativo. Se hará una revisión de todos los pacientes con glioma de tallo en los últimos diez años, con lo que se podrá obtener una muestra significativa de pacientes que nos permitirá generalizar la evolución clínica de este tipo de pacientes de tal manera que se pueda predecir las complicaciones y darles un manejo.

OBJETIVOS.

a) Objetivo general

Describir las características clínicas, la supervivencia global y el beneficio de los tratamientos actuales de los pacientes con gliomas de tallo, que son atendidos en el servicio de oncología del INP

b) Objetivos específicos.

Describir las características clínicas con las que llegan los pacientes con gliomas de tallo que son atendidos en el servicio de oncología del INP

Describir los procedimientos (biopsia por estereotaxia, sistema de derivación ventriculo-peritoneal) a los que son sometidos los pacientes con gliomas de tallo que son atendidos en el servicio de oncología del INP

Describir el tiempo de supervivencia de los pacientes con gliomas de tallo que son atendidos en el servicio de oncología del INP

HIPOTESIS.

Los pacientes con gliomas de tallo que son atendidos en el servicio de oncología del INP acuden con un cuadro con síntomas de deterioro grave, son sometidos a procedimientos paliativos y tienen una supervivencia promedio de 10 meses.

MATERIAL Y METODOS.

a) Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, retrolectivo, transversal y observacional

b) Población Objetivo

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con el diagnóstico imagenológico o histopatológico de glioma de tallo

c) Población elegible

Expedientes de pacientes del servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2005 y Julio de 2014.

d) Universo de estudio

Pacientes del servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2005 y Julio de 2014

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes pediátricos de 0 a 18 años, con diagnóstico de glioma de tallo del servicio de oncología del INP.

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes con diagnóstico de tumor indeterminado.

Criterios de eliminación

Expediente clínico incompleto

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	CODIFICACION DE LA VARIABLE
Variables independientes			
Características del paciente al diagnóstico			
Edad	Tiempo del nacimiento a la fecha del estudio	Numérica continua	En meses
Género.	Género de acuerdo a fenotipo	Cualitativa nominal dicotómica	1: masculino 2:femenino
Tipo histológico	Clasificación histopatológica de tumor	Cualitativa nominal	1:Pilocítico 2:Gemhistocítico, 3:Anaplásico 4:Glioblastoma multiforme 5: fibrilar
Tiempo entre el diagnóstico y muerte	Unidad de tiempo entre fecha de diagnóstico y fecha de muerte	Numérica continua	Meses
Localización	Ubicación de tumor	Cualitativa nominal.	1:TECTUM, 2:MESENFALO 3:UNION CERVICOMEDULAR 4: CEREBELO 5:PUENTE
Tamaño	Diámetro mayor en cm.	Numérica	1: <1 cm 2: 1-5cm 3: > 5 cm.
Variables dependientes			
Presencia de cefalea al momento del diagnóstico	Antecedente de cefalea.	Cualitativa nominal	1:PRESENTE 0:AUSENTE
Presencia de parálisis de par craneal al momento del diagnóstico	Antecedente de parálisis de cualquier par craneal	Cualitativa nominal	1:PRESENTE 0:AUSENTE
Presencia de paresia al diagnóstico	Antecedente de paresia o hemiparesia	Cualitativa nominal	1:PRESENTE 0:AUSENTE
Presencia de náusea al momento del diagnóstico	Antecedente de presencia de náusea	Cualitativa nominal	1:PRESENTE 0:AUSENTE
Presencia de vómito al momento del diagnóstico	Antecedente de presencia de vómito	Cualitativa nominal	1:PRESENTE 0:AUSENTE
Presencia de ataxia al	Antecedente de presencia	Cualitativa	1:PRESENTE

momento del diagnóstico	de ataxia	nominal	0:AUSENTE
Presencia de cambios visuales al momento del diagnóstico	Antecedente de presencia de cambios visuales	Cualitativa nominal	1:PRESENTE 0:AUSENTE
Presencia de regresión del desarrollo al momento del diagnóstico	Antecedente de datos sugerentes de regresión del desarrollo	Cualitativa nominal	1:PRESENTE 0:AUSENTE
Presencia de datos de hidrocefalia al momento del diagnóstico	Antecedente de datos clínicos o radiológicos de hidrocefalia	Cualitativa nominal	1:PRESENTE 0:AUSENTE
Presencia de cambios visuales al momento del diagnóstico	Antecedente de cambios visuales.	Cualitativa nominal	1:PRESENTE 0:AUSENTE
Clasificación de tumor por RM.	Características de neoplasia por resonancia magnética	Cualitativa nominal	1:DIFUSO 2:INTRINSECO FOCAL 3:EXOFITICO FOCAL 4:CERVICOMEDULAR
Sobrevida después del diagnóstico	Número de meses que paciente sobrevivió posterior al diagnóstico	Numérica continua	1: 0 a 3 meses 2:3 a 6 meses 3: 6 meses a 1 año 4: > 1 año.
Sobrevida después del inicio de sintomatología	Numero de meses desde que paciente inició con sintomatología hasta día de defunción.	Numérica continua.	1: 0 a 3 meses 2:3 a 6 meses 3: 6 meses a 1 año 4: > 1 año.
Requerimiento de SDVP	Paciente con datos clínicos o radiológicos de cráneo hipertensivo que requirió manejo quirúrgico.	Cualitativa nominal	1:si 2:no
Porcentaje de resección quirúrgica	Porcentaje de masa tumoral resecada al momento de la cirugía.	Numérica continua	1: < 25% 2:26-50% 3:51-75% 4:>76-99% 5: > 100%
Resección quirúrgica.	Paciente fue sometido a resección quirúrgica	Cualitativa nominal	1:si 2:no
Biopsia	Tipo de biopsia realizada.	Cualitativa nominal	0: NO REALIZADA 1:ESTEREOTAXIA 2:INCISIONA

			L 3:EXCISION AL
Datos clínicos de hidrocefalia	Presencia de datos clínicos o radiológicos de hipertensión intracraneana	Cualitativa nominal.	1:si 2:no
Aplicación de radioterapia	Administración de radioterapia	Cualitativa nominal.	1:si 2:no
Tiempo de aplicación de radioterapia	Periodo de aplicación de radioterapia.	Cualitativa nominal.	1: Neoadyuvancia 2:Concomitante 3:Adyuvancia 0: NO RECIBIO
Dosis en Gy en radioterapia.	Dosis en Greys administrados en área afectada	Numérica continua	1:< 25Gy 2:25-50 Gy 3:> 50 Gy
Respuesta a Radioterapia	Evaluación de respuesta posterior a la aplicación de Radioterapia.	Cualitativa nominal	1:Completa 2:Parcial 3:Enfermedad estable 4:Progresión
Aplicación de quimioterapia	Administración de quimioterapia	Cualitativa nominal.	1: si 2:no
Tiempo de aplicación de quimioterapia	Periodo de administración de quimioterapia.	Cualitativa nominal.	1: Neoadyuvancia 2:Concomitante 3:Adyuvancia 0: NO RECIBIO
Tipo de quimioterapia	Tipo de quimioterapia elegida.	Cualitativa nominal.	1:Temozolamida, 2:Platino 3:Vincristina 4:%FU 5: ICE 6:otro
Respuesta a Quimioterapia	Evaluación de respuesta posterior a administración de quimioterapia.	Cualitativa nominal	1:Completa 2:Parcial 3:Enfermedad estable 4:Progresión
Certificado de defunción			
Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente/ Ausente
Causa de muerte	Causa escrita en el	Cualitativa	1:choque

	certificado de defunción	nominal	séptico 2:sangrado 3:insuficiencia respiratoria
Muerte evitable	Análisis de acuerdo al Comité de Mortalidad si se presentó	Cualitativa nominal	1:si 2:no 3:posiblemente evitable
Autopsia	Se realizó la autopsia?	Cualitativa nominal	1:si 2:no

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitó la base de datos de los pacientes registrados en el programa de Seguro Popular en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de Enero de 2005 y Julio de 2014.
- Se realizó un listado de expedientes de pacientes que reúnen los criterios de inclusión.
- Se realizó la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizó recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, características clínicas, fase de tratamiento y causa de la muerte, etc.).
- Se creó una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribió toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico SPSS v 20.0.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; para las variables categóricas se obtendrán proporciones.

Se realizó una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes para evaluar la eficacia del tratamiento y así poder evaluar su implicación en la sobrevida de este tipo de pacientes.

Se realizaron curvas de Kaplan Meier ajustando por diferentes factores para evaluar el impacto de estos factores en la sobrevida. Se realiza prueba de log-rank para evaluar la significancia.

RECURSOS:

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Certificado de Defunción

HUMANOS:

- Residente de Pediatría: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.

- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

ETICA

La conducción del estudio así como el informe de sus resultados, acatarán en todo momento los principios éticos de la Declaración de Helsinki y el marco jurídico Mexicano, en particular la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud así como la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

No existen consideraciones de bioseguridad al tratarse de una investigación documental.

Dado que se trata de una documentación retrospectiva que no afecta directamente la integridad del paciente ni se tratan aspectos relacionados a la conducta, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud la categoriza en su artículo 17 como una investigación sin riesgos y, en virtud de lo estipulado en el artículo 23 del mismo Reglamento, no se requiere de una carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se analizaron 40 pacientes, 55% del sexo masculino y 45% del sexo femenino, el 45% se encontraba entre los 5 años y los 10 años de edad, la mediana de edad fue de 6 años (rango 0.5 a 14 años). El tiempo promedio de presentación fue de 3 meses (desviación std. +3.4).

En cuanto a la localización del tumor, el 50% era difuso, el 40% en tectum, el 7.5% en mesencéfalo y el 2.5% en la unión cérico-medular. De acuerdo al reporte histopatológico el 32% era de tipo pilocítico, el 2.5% fibrilar, el 2.5% anaplásico, el 5% glioblastoma multiforme y el resto de histología no especificada.

El 55% presentaron hidrocefalia al momento del diagnóstico y requirieron de colocación de sistema de derivación ventrículo-peritoneal dentro del primer año del diagnóstico. (tabla 1)

El método diagnóstico de elección fue la resonancia magnética en el 100% de los casos y la modalidad de tratamiento más empleada fue la radioterapia en 83% de los pacientes con una supervivencia promedio de 23.1 meses.

Dentro de la sintomatología inicial el 87% presentó afección a pares craneales, el 83% presento paresia de III, IV o VI par craneal y el 70% presento cefalea. Los síntomas menos frecuentes en nuestro estudio fueron marcha atáxica en el 65%, vómito en proyectil 50%, nausea 50% y regresión del desarrollo en el 40% (tabla 2).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global entre hombres y mujeres. No hubo diferencias significativas en supervivencia libre de evento en base al grupo de edad.

La aparición de síntomas por más de seis meses demostró una tendencia a mejor supervivencia en relación con los tumores que se presentaron cuadro clínico de menos de seis meses (49.3 meses vs. 8.6 meses con p 0.06).

La imagen diagnóstica por resonancia magnética se relaciona con la supervivencia global, siendo de 18.7 meses para los difusos, 24.4 meses para los intrínsecos focales y 84.4 meses para los exofíticos focales (p 0.007).

Los pacientes con astrocitoma pilocítico mostraron la mejor supervivencia alcanzando 91 meses . La quimioterapia no mejoró la supervivencia para gliomas focales o difusos. La resección completa mejoró la supervivencia en gliomas focales, principalmente en los exofíticos.

La radioterapia no mejoró la supervivencia en gliomas focales ni difusos.

DISCUSIÓN

El Instituto Nacional de Pediatría como centro nacional de referencia de pacientes oncológicos atiende en promedio cuatro casos nuevos por año con gliomas de tallo cerebral, similar a la frecuencia reportada por el HIMFG de 3.5 casos por año.

El 88% de los casos se presenta en pacientes menores de diez años de edad y con discreto predominio en género masculino.

Los gliomas de tallo son lesiones de rápida evolución, en este estudio los pacientes tuvieron un tiempo promedio de presentación de enfermedad de 3 meses, por lo que la ventana de oportunidad diagnóstica y de tratamiento es muy corta.

En cuanto al diagnóstico por imagen, el 50% de los casos fueron catalogados como gliomas difusos intrínsecos del puente, sin embargo contrasta con la relativa baja frecuencia de astrocitomas pilocíticos en el reporte histopatológico, lo cual hace evidente la necesidad de realización de biopsia antes de establecer un diagnóstico y en consecuencia un tratamiento más específico. En Estados Unidos existe una campaña con los padres de este tipo de pacientes para que en caso de fallecer, se done el tallo cerebral no solamente para la realización del diagnóstico histológico si no también para la prueba de viejos y nuevos fármacos.

Al tratarse de una lesión de fosa posterior, la tomografía computada es menos sensible a lesiones ocupativas en ésta área. El abordaje inicial en este tipo de pacientes debe incluir un estudio de resonancia magnética de cráneo. En este estudio el 100% de nuestros pacientes cuenta con un diagnóstico inicial con resonancia magnética.

El 55% de los pacientes presentaron datos de hipertensión endocraneana secundarios a hidrocefalia, requiriendo colocación de sistema de derivación ventriculo-peritoneal de manera urgente para resolución de la sintomatología. Cabe recalcar que la colocación de una válvula se ha realizado de manera tradicional, sin embargo publicaciones recientes sugieren que la hidrocefalia en este tipo de pacientes puede ser tratada de manera endoscópica ya que existe la posibilidad de realizar de manera sincrónica y bajo visión directa una toma de biopsia de la lesión. En la bibliografía actual no existe un consenso de manejo neuroquirúrgico en este tipo de pacientes, sin embargo el contar con un diagnóstico histopatológico o incluso molecular, como se realiza en centros de referencia internacional, podría optimizar los protocolos de manejo y en consecuencia mejorar la sobrevida de los pacientes con glioma de tallo.

La radioterapia es el tratamiento medular actual de los gliomas de tallo en el INP, sin embargo un 17% de los pacientes incluidos en este estudio no la recibieron, lo cual podría deberse a dos situaciones. La primera es que la edad sea una contraindicación por los riesgos y efectos adversos que representa la radiación en etapa de mielinización. La segunda causa es que la evolución tórpida de esta lesión no haya permitido iniciar el manejo oncológico en condiciones idóneas.

En el 87% de los casos se documentó una disfunción de pares craneales, predominantemente en los nervios motor ocular común, troclear y motor ocular externo, la importancia de esto radica en la necesidad de una adecuada exploración neurológica-oftalmológica y considerar al glioma de tallo dentro del diagnóstico diferencial de una parálisis de par craneal III, IV o VI.

La edad y el género no demostraron importancia en el pronóstico y sobrevida en este tipo de pacientes, así mismo, el uso de radioterapia y quimioterapia no muestran una mejoría estadísticamente significativo en la supervivencia. Sin embargo la localización del tumor por resonancia magnética influye en la sobrevida, siendo los tumores exofíticos focales los de mejor pronóstico alcanzando en promedio una sobrevida de 84.4 meses y los tumores difusos intrínsecos de puente representan el grupo de peor pronóstico con una sobrevida media de 18.7 meses. Las lesiones que son susceptibles de resección quirúrgica presentan un mejor pronóstico, en este estudio la resección total en gliomas focales, principalmente exofíticos incrementó la supervivencia en comparación a los tumores no resecables.

CONCLUSIONES.

Los gliomas de tallo tienen un comportamiento heterogéneo, comparten pronóstico adverso a corto plazo. Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran la resección parcial, quimioterapia y radioterapia, sin embargo ninguna ha demostrado mejoría significativa en la supervivencia global, sobretodo para el glioma difuso . Se requiere continuar la búsqueda de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas para poder ofrecer un mejor plan terapéutico. Este estudio destaca la importancia de la realización de una biopsia como parte del abordaje oncológico inicial de los gliomas de tallo que permita ofrecer un tratamiento más específico y en consecuencia efectivo .

BIBLIOGRAFIA.

1. Keating RF. Tumors of the Pediatric Central Nervous System. Second Edition. New York: Thieme; 2011. p. 347-356.
2. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer*. 2001;92(12):3155.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol*. 2014;16 Suppl 4:iv1.
4. Chico PLF, Castro SE, Perez-Peña DM, Gordillo DLF, Santana MBL, Rocha RLE, Vaca RMA, Ríos AM, Sánchez HF, Valdés OR. Tumores intracraneanos del niño, *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2006;63:367-381.
5. Chico-Ponce de León F, Perez-Peña-Diazconti M, Castro- Sierra E, Guerrero-Jazo FJ, Gordillo-Domínguez LF, Gutiérrez-Guerra R, et al. Stereotactically-guided biopsies of brainstem tumors. *Childs Nerv Syst*. 2003;19:305-10.
6. Prayson R. *Neuropathology*. First Edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
7. Hawkins C, Walker E, Mohamed N, Zhang C, Jacob K, Shirinian M, Alon N, Kahn D, Fried I, Scheinemann K, et al. BRAF-KIAA1549 fusion predicts better clinical outcome in pediatric low-grade astrocytoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17:4790–4798.
8. Schindler G, Capper D, Meyer J et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol*. 2011;121(3),397–405.

9. Jones DT, Gronych J, Lichter P, Witt O, Pfister SM. MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012;69(11):1799–1811.
10. James J, Ruggeri B, Armstrong RC, Rowbottom MW, Jones-Bolin S, Gunawardane RN, Dobrzanski P, Gardner MF, Zhao H, Cramer MD, et al. CEP32496: a novel orally active BRAFV600E inhibitor with selective cellular and in vivo antitumor activity. *Mol Cancer Ther.* 2012;11:930–941.
11. Keating RF. *Tumors of the Pediatric Central Nervous System. Second Edition.* New York: Thieme; 2011. p. 347-356.
12. Khatua S, Moore K, Vats TS. Diffuse intrinsic pontine glioma-current status and future strategies. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1391-1397.
13. Pollack IF, Stewart CF, Kocak M, et al. A phase II study of gefitinib and irradiation in children with newly diagnosed brainstem gliomas: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium. *Neuro Oncol.* 2011;13:290-297.
14. Massimo M, Bode U, Biassoni V. Nimotuzumab for pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11:247-256.
15. Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist.* 2004;9:197–206.
16. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a pediatric oncology group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:959–964.
17. Freeman CR, Bourgouin PM, Sanford RA, et al. Long term survivors of childhood brain stem gliomas treated with hyperfractionated radiotherapy. *Clinical*

characteristics and treatment related toxicities. The Pediatric Oncology Group. *Cancer*. 1996;77:555–562.

18. Laprie A, Pirzkall A, Haas-Kogan DA, et al. Longitudinal multivoxel MR spectroscopy study of pediatric diffuse brainstem gliomas treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:20–31.

19. Abernathey CD, Camacho A, Kelly PJ. Stereotaxic suboccipital transcerebellar biopsy of pontine mass lesions. *J Neurosurg*. 1989;70:195–200.

20. Sharma MS, Kondziolka D, Khan A, Kano H, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiation tolerance limits of the brainstem. *Neurosurgery*. 2008;63(4):728–732.

21. Oppido PA, Fiorindi A, Benvenuti L, et al. Neuroendoscopic biopsy of ventricular tumors: a multicentric experience. *Neurosurg Focus*. 2011;30(4):E2.

ANEXOS

TABLA 1

Tabla 1. Características de los pacientes con Glioma de Tallo atendidos en Instituto Nacional de Pediatría	
n= 40 pacientes	
1. Sexo	
Masculino	55% (22)
Femenino	45% (18)
2. Edad	
0-5 años	43% (17)
5.1-10 años	45% (18)
>10 años	12.5% (5)
3. Localización	
Tectum	40% (16)
Mesencéfalo	7.5% (3)
Unión cervico-medular	2.5% (1)
Difuso	50% (20)
4. Histología	
Pilocítico	32% (13)
Fibrilar	2.5% (1)
Anaplásico	2.5% (1)
Glioblastoma multiforme	5% (2)
No determinada	58% (23)
5. Válvula de derivación ventrículo-peritoneal	
Colocada	55% (22)
No colocada	45% (18)
6. Radioterapia	
Recibió	82.5% (33)
No recibió	17.5% (7)
7. Quimioterapia	
Administrada	53% (21)
No administrada	47% (19)

TABLA 2

Tabla 2. Sintomatología inicial de pacientes con Glioma de Tallo atendidos en Instituto Nacional de Pediatría	
n= 40 pacientes	
1. Cefalea	
Presente	70% (12)
Ausente	30% (28)
2. Pares craneales	
Afectado	13% (5)
No afectado	87% (35)
3. Paresia	
Presente	83% (7)
Ausente	17% (33)
4. Náusea	
Presente	42% (17)
Ausente	58% (23)
5. Vómito en proyectil	
Presente	50% (20)
Ausente	50% (20)
6. Ataxia	
Presente	65% (26)
Ausente	35% (14)
7. Regresión del desarrollo	
Presente	40% (16)
Ausente	60% (24)

GRAFICO 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL AJUSTADA POR SEXO EN NIÑOS CON GLIOMAS DE TALLO $P > 0.05$

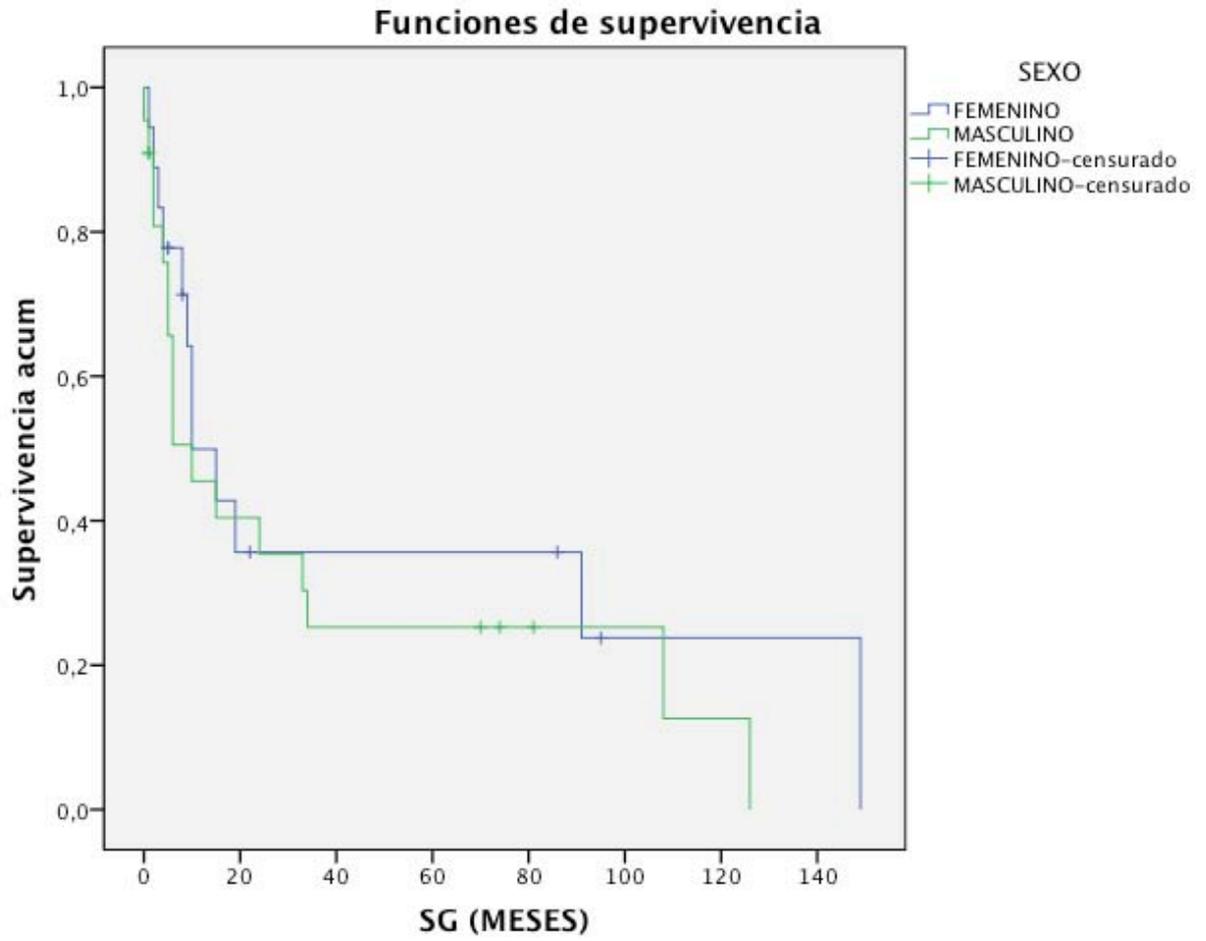


GRAFICO 2. SUPERVIVENCIA GLOBAL AJUSTADA POR TIEMPO DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS EN NIÑOS CON GLIOMAS DE TALLO $P > 0.05$

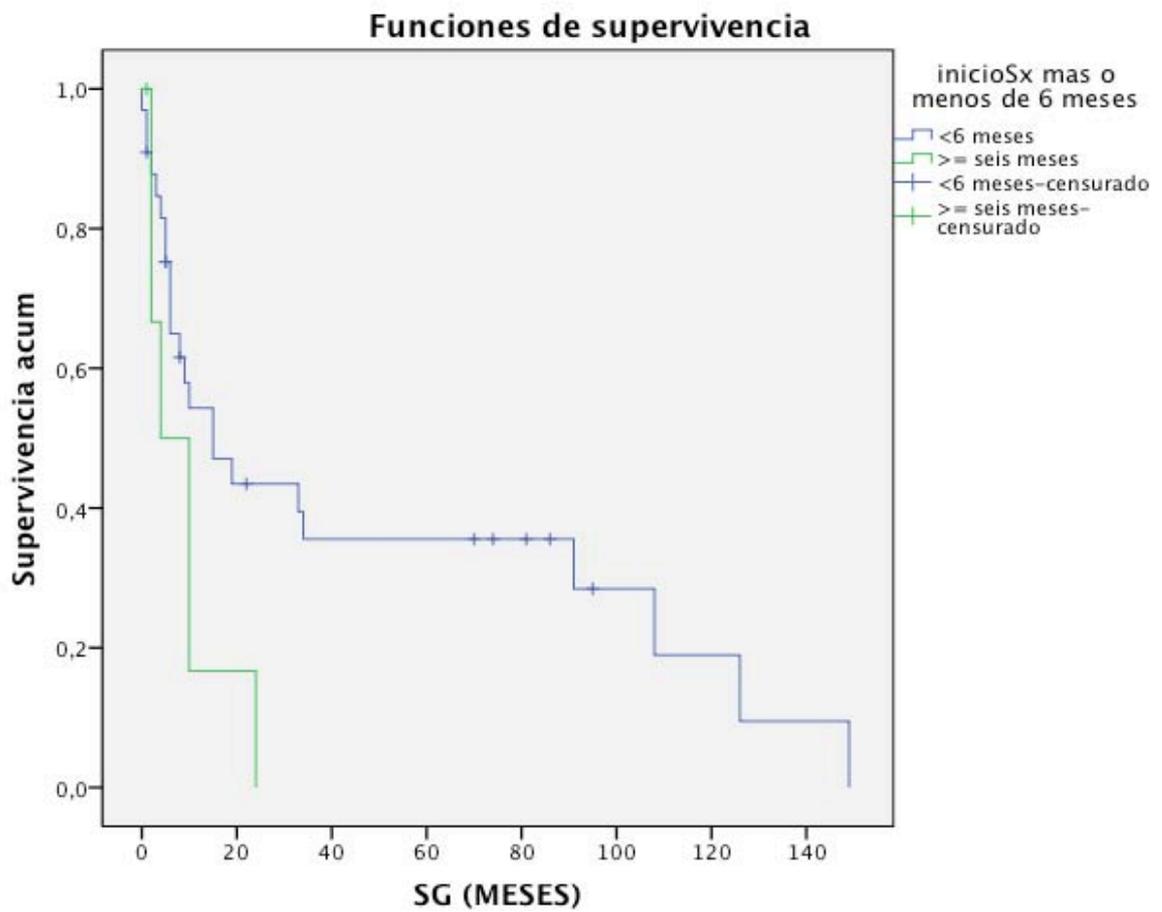


GRAFICO 3. SUPERVIVENCIA GLOBAL AJUSTADA POR EDAD (< Y > DE 10 AÑOS) EN NIÑOS CON GLIOMAS DE TALLO P > 0.05

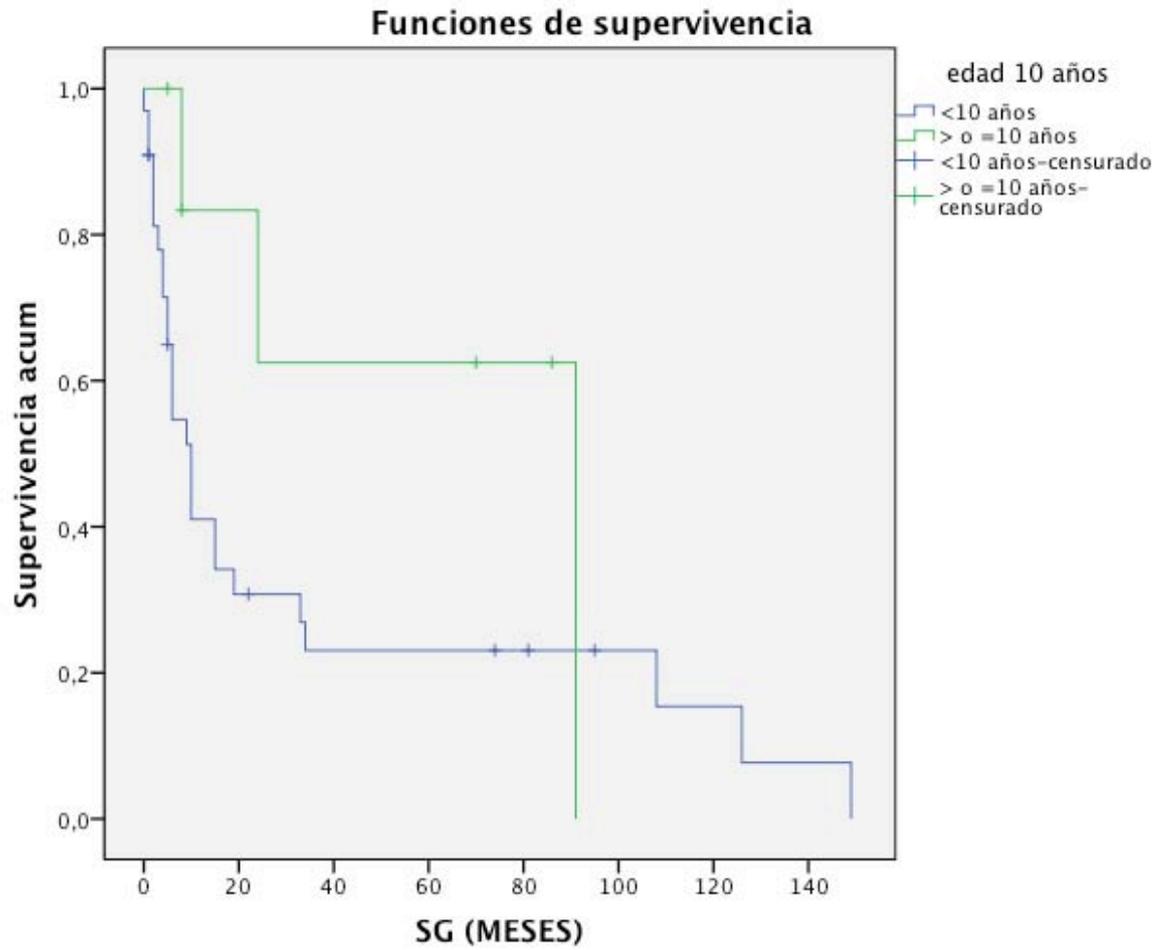


GRAFICO 4. SUPERVIVENCIA GLOBAL AJUSTADA POR LOCALIZACION EN NIÑOS CON GLIOMAS DE TALLO $P > 0.05$

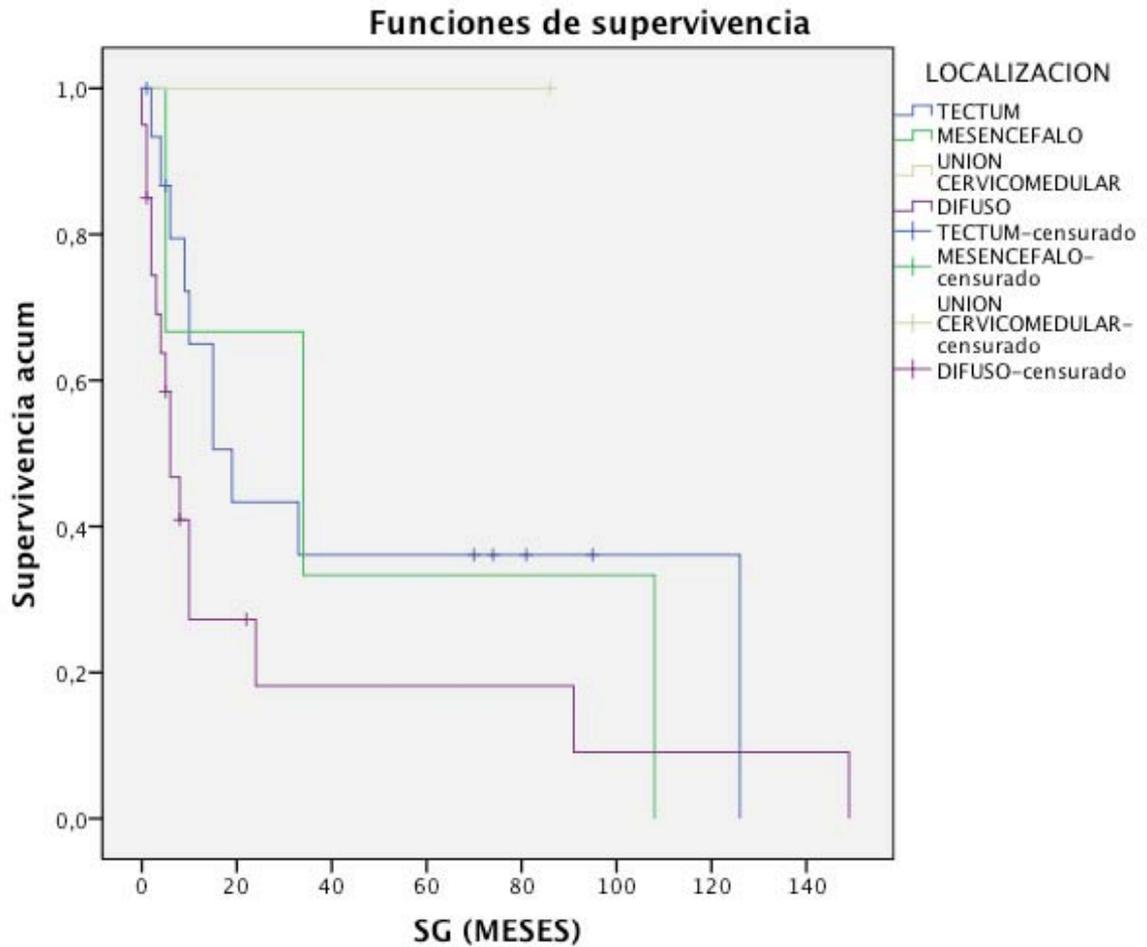


GRAFICO 5. SUPERVIVENCIA GLOBAL AJUSTADA POR TIPO DE CRECIMIENTO DEL TUMOR EN NIÑOS CON GLIOMAS DE TALLO $P > 0.05$

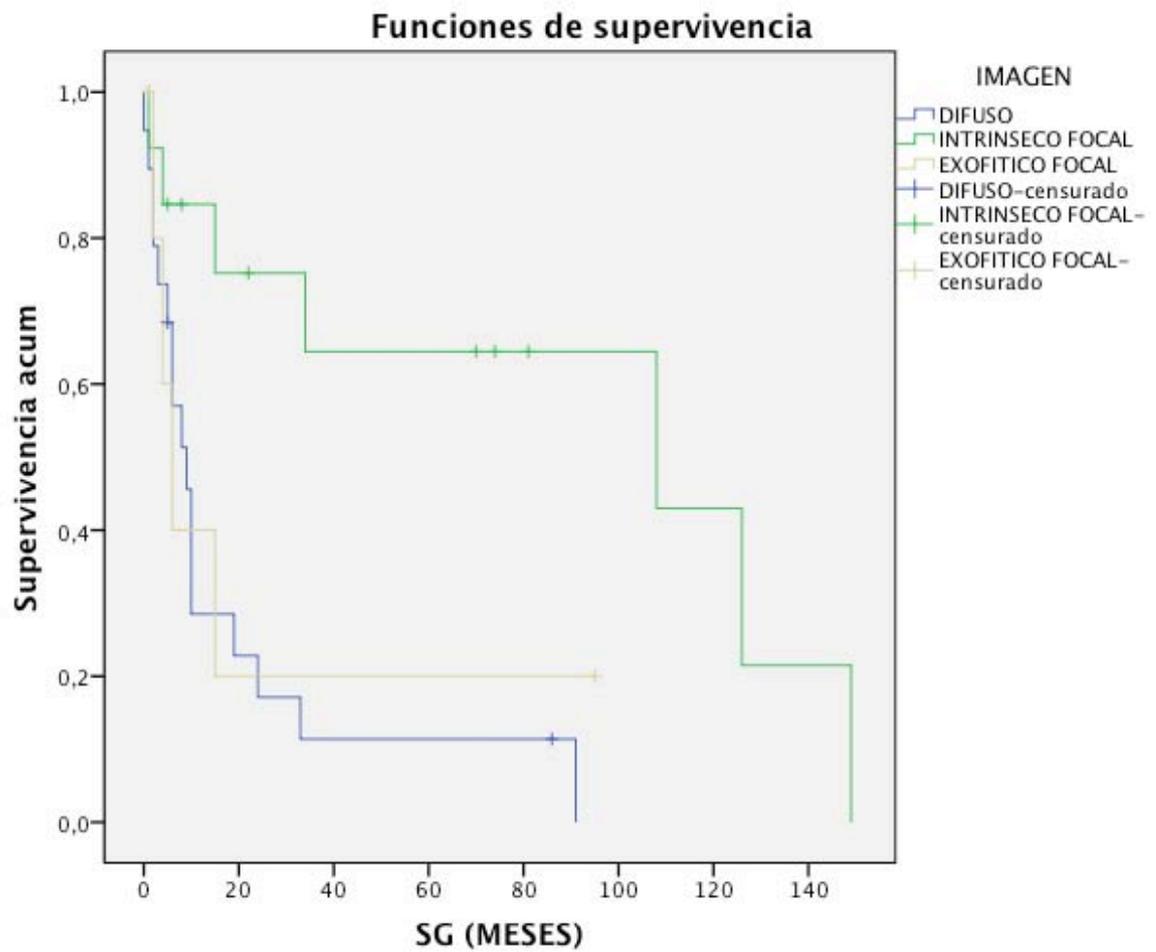


GRAFICO 6. SUPERVIVENCIA GLOBAL AJUSTADA POR RESECCION EN NIÑOS CON GLIOMAS DE TALLO $P < 0.05$

