



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**



**“ASOCIACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE PRESENTACION DE LOS SÍNTOMAS
CLÍNICOS CON LA HISTOLOGÍA EN PACIENTES CON EPENDIMOMA”**

**T E S I S.
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Presenta:

LENA SARAHÍ CANO CUAPIO
Médico Residente de Segundo año de Oncología Pediátrica de Unidad Médica de
Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Matrícula 98204994, Correo Electrónico: amina013@hotmail.com

Tutor:

DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR
Director Médico de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Matrícula 5810701, Correo Electrónico: elopezaguilar@icloud.com

Cotutor:

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEVER
Unidad de Investigación en Epidemiología Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital
de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Correo Electrónico: miguel.villasis@hotmail.com

CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

I. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	2
II. MARCO TEORICO.....	3
III. JUSTIFICACIÓN.....	8
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
V. OBJETIVOS.....	10
VI. HIPOTESIS.....	11
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
VIII. RESULTADOS.....	18
IX. DISCUSIÓN.....	24
X. CONCLUSIONES.....	27
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	28
XII. ANEXOS.....	31

I RESUMEN ESTRUCTURADO

“Asociación entre el tiempo de presentación de los síntomas clínicos con la histología en pacientes con Ependimoma”

Cano Cuapio¹, López Aguilar², Villasis Kever³.

Médico Residente segundo año de Oncología Pediátrica¹ Servicio de Oncología, Director Médico Hospital de Pediatría², Unidad de Investigación en Epidemiología³
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

INTRODUCCIÓN: Los tumores de Sistema Nervioso Central son la segunda neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, de los cuales los ependimomas representan el 10%. Se clasifica en 4 variedades por la OMS, siendo Mixopapilar y Subependimoma (GI), Clásico (GII) y Anaplásico (GIII). Los TSNC, presentan síntomas dependiendo de la ubicación anatómica, se considera que un grado más agresivo del tumor desencadenará un rápido crecimiento del mismo y mayor sintomatología. **OBJETIVO:** Identificar la asociación entre los síntomas clínicos e histología en pacientes con Ependimoma. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Ependimoma menores de 16 años del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social del 1 de Enero de 2005 al 31 de Diciembre de 2015. Las principales variables fueron los síntomas previos al diagnóstico referidos por el familiar en la historia clínica, graduación de malignidad de acuerdo a la OMS, la fecha de diagnóstico y datos demográficos. Se revisaron las frecuencias simples y porcentajes, las variables cuantitativas con mediana y valores mínimo y máximo, ya que no tuvieron una distribución normal. La comparación de Lag-time entre los grados de malignidad se realizó con la prueba de U'Mann-Whitney. Se consideró un nivel de significancia estadística con un valor de p menor a 0.05.

RESULTADOS: Se obtuvieron 51 pacientes con diagnóstico de Ependimoma, de los cuales solo 38 pacientes cumplieron los criterios de inclusión se agruparon pacientes de acuerdo al grado de malignidad, en Bajo Grado (GI y GII) y Alto grado (GIII), obteniendo una mediana de tiempo de presentación de los síntomas al diagnóstico de 3 meses para bajo grado y 2 meses para alto grado, $p = 0.14$ sin significancia estadística, pero con significancia clínica, se reportó OR de 4.1 para los pacientes con tiempo de diagnóstico menor a 3 meses.

CONCLUSIONES: Los ependimomas de alto grado desarrollan síntomas más rápido, lo que da oportunidad a un diagnóstico más temprano. La detección oportuna de un Ependimoma de alto grado implica mayor oportunidad de recibir tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico del paciente. Se requiere mayor énfasis en los síntomas incipientes) en el interrogatorio inicial de todo paciente con síntomas asociados a sospecha de un tumor cerebral.

II MARCO TEORICO

Los tumores de Sistema Nervioso Central son la segunda neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, siguiendo en frecuencia a las Leucemias. Dentro de los tumores de SNC, los ependimomas representan el 10%.¹

Los ependimomas se desarrollan a partir de las células ependimarias y revisten la pared de los ventrículos y el canal medular central^{1,2}. Se reportan 140 casos/año en menores de 15 años en E.U.A. con edad media al diagnóstico de 3 a 8 años, la localización más común es en fosa posterior (70%),¹ aunque pueden localizarse en cualquier lugar del sistema ventricular o del canal espinal, el sitio más frecuente es el infratentorial, seguido del supratentorial, en una relación 2:1, estas dos localizaciones constituyen 90% de los casos y solo el 10% se localiza en el neuroeje. Estos últimos rara vez se presentan en niños menores de 12 años.^{1,3} Las causas biológicas que se han relacionado con la fisiopatología del Ependimoma varían por el sitio del tumor, refiriéndose ganancia del 1q y 9q con o sin amplificación del NOTCH1 en el locus 9q34.3 principalmente en tumores de fosa posterior altamente agresivos. La pérdida del 22q ocurre principalmente en tumores en Medula espinal y en hemisferios cerebrales.^{1,4,5}

Los ependimomas se clasifican de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud en 3 grados de malignidad y de acuerdo a su histopatología en 4 tipos, siendo estos: Mixopapilar y Subependimoma (GI), Clásico (GII) y Anaplásico (GIII).^{6,7} La clasificación histopatológica depende directamente del grado de mitosis, siendo el GIII el que presenta mayor número de mitosis, lo cual habla de la potencial malignidad.⁶ La importancia de la histología radica en que se ha reportado que el grado histológico se correlaciona con la sobrevida libre de enfermedad^{8,9}.

Histológicamente los ependimomas son tumores blandos bien diferenciados con bordes bien definidos que pueden tener áreas de calcificación, hemorragia y quistes; microscópicamente el patrón clásico es un núcleo monomórfico, rodeado con un núcleo oval; teniendo como característica histológica principal la presencia de pseudorosetas caracterizada por células tumorales convergiendo alrededor de los vasos sanguíneos creando una zona fibrilar perivascular.^{1,2,6,7}

Las variedades histológicas tienen diversas características; el Ependimoma Clásico muestra células con núcleos regulares y ovoides o circulares que se acompañan de un parénquima denso y fibroso. La OMS presenta una clasificación morfológica con cuatro subgrupos: Ependimoma celular, que es el tipo clásico con celularidad aumentada; el Ependimoma de células claras en el que las células tumorales tienen un citoplasma amplio y un halo perinuclear claro; el Ependimoma papilar donde se presentan células neoplásicas que forman estructuras papilares adyacentes a los vasos; el Ependimoma tanacítico donde el citoplasma es alargado y las células se disponen en haces, siendo éste el subtipo más frecuente de la médula espinal.^{6,7}

El Subependimoma son neoplasias con áreas de ependimoma a los que se le añade un componente astrocitario formado por astrocitos fibrilares subependimarios, es de crecimiento muy lento. Se desarrolla en el piso o en las paredes del IV ventrículo en adultos de edad avanzada.⁶

El ependimoma Anaplásico corresponde a G III de la OMS, es de rápido crecimiento, alto índice mitótico y frecuentemente está acompañado de proliferación microvascular y necrosis. Es más frecuente en niños pequeños y en el compartimiento supratentorial.^{6,7}

El ependimoma Mixopapilar es un tumor de lento crecimiento (GI OMS) se localiza más frecuentemente en el fillum terminal de la medula espinal, ocasionalmente pueden observarse en otros lugares, como en la región cervicotorácica de la medula espinal, ventrículos laterales o parénquima cerebral.⁶ Los ependimomas constituyen aproximadamente el 40% de los tumores intraespinales primarios de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud. Se refiere que el subtipo histológico más frecuente en Medula espinal es el mixopapilar.^{1,2,3,8}

En cuanto al cuadro clínico, los síntomas de presentación son inespecíficos, presentándose de acuerdo a la localización. Un tumor en fosa posterior puede producir obstrucción de drenaje de Líquido Cefalorraquídeo e incremento de la presión intracraneal, este efecto es agravado por el volumen del tumor y el edema

peritumoral produciendo cefalea, náusea, y vómito matutino. La náusea generalmente disminuye durante el transcurso del día y la cefalea puede disminuir en intensidad después de presentar el vómito, esto secundario a que la hiperventilación disminuye pCO_2 produciendo vasoconstricción y disminuyendo la presión intracraneal. Se reporta que hasta la mitad de los niños con tumores de sistema nervioso central no presentan signos de aumento de presión intracraneal.^{3,11} El papiledema es característico del aumento de presión intracraneal, particularmente en los recién nacidos y los lactantes con una fontanela abierta, sin embargo, puede no estar presente. Los síntomas en este grupo de pacientes incluyen macrocefalia, cambios en el comportamiento, retraso del crecimiento, o síntomas neurológicos primarios como estrabismo convergente.^{11,12}

Los recién nacidos y los bebés a veces muestran síntomas de hiperexcitación como fuerte llanto sin razón aparente. La localización de los síntomas puede indicar que estructuras nerviosas se trata y producir información limitada en cuanto a tipo de tumor.^{1,12} Los signos y síntomas característicos en una compresión medular por un tumor son dolor, parestesias, trastornos sensoriales, astenia, trastornos del sistema nervioso autónomo, y ataxia (compresión de las vías espinocerebelosas).¹¹

El tratamiento al igual que en otros tumores actualmente es multimodal, con cirugía, radioterapia y quimioterapia.^{1,3,13-18} El tratamiento con quimioterapia y radioterapia mejora la supervivencia, sin embargo para lograr esta supervivencia el tratamiento quirúrgico, es importante.¹⁴⁻¹⁷

En cuanto al pronóstico y la histología, el grado de malignidad histológico se ha relacionado con la tasa de supervivencia libre de enfermedad, Tihan y colaboradores encontraron que el grado histológico (II y III de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud) correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad, pero no con la supervivencia global.¹⁰ Sin embargo, la relación entre el grado histológico y la agresividad del tumor parece incierta. El grado de malignidad histológico se ha relacionado con la tasa de supervivencia libre de

enfermedad, Teraporet *al* realizó una revisión de 25 años con 134 pacientes en donde se reportaron que el Ependimoma GII tiene mayor tasa de sobrevida libre de enfermedad respecto al Ependimoma G I, Además se reportó que el Ependimoma Grado II de la OMS con lleva un mejor pronóstico que el Ependimoma GI de la OMS.¹² También se ha asociado la sobrevida con el tratamiento proporcionado entre los pacientes pediátricos con ependimomas de médula espinal, Stephen JH, y *cols* reporta que la sobrevida libre de enfermedad no es diferente entre los distintos grados histológicos, pero que mejora en pacientes de acuerdo al tratamiento, en aquellos en los que se realizó resección completa se prolongó la sobrevida, también refieren haber encontrado que la edad y el grado tumoral se asociaron con la sobrevida¹⁰

Se considera que el retraso del diagnóstico puede ensombrecer el pronóstico, como en el caso de los tumores de bajo grado, en quienes pueden pasar años antes de que la cefalea, macrocefalia y retraso del crecimiento sean unidos por otros síntomas, por ejemplo, déficits endocrinos o deficiencia visual.^{1,11}

En los tumores de alta proliferación celular se comentan síntomas más llamativos como son datos de hipertensión intracraneana.¹¹ El pronóstico para los ependimomas pediátricos sigue siendo relativamente pobre en comparación con otros tumores cerebrales en los niños, a pesar de los avances en la neurocirugía, técnicas de neuroimagen y la terapia adyuvante postoperatoria. La tasa de supervivencia a los 5 años oscila entre el 39% y el 64%, con una supervivencia libre de progresión (PFS) a 5 años del 23% al 45%.^{5,18, 19}

Se considera que en los niños pequeños el pronóstico es aún más desfavorable ya que hay fuerte evidencia de que tienen mayor riesgo de recurrencia o resultado adverso.²⁰ Esto se ha relacionado con la dificultad para detectar los síntomas clínicos por parte de los familiares²¹ siendo que se detectan ya en fases avanzadas cuando el tumor intracraneal ha alcanzado un gran tamaño o cuando ya presenta diseminación a otros sitios del neuroeje; por otra parte también se ha considerado la teoría de que la agresividad del Ependimoma sea mayor en edades tempranas.¹¹ Mehta y *cols*, en su revisión de 104 pacientes con diversos tumores

de SNC en pediatría reportó una mediana general de tiempo al diagnóstico de 3 meses, siendo para Ependimomas reportada también en 3 meses²¹ y al realizar una comparación en general contra los Meduloblastomas (tumores G IV de la OMS) encontró una diferencia estadísticamente significativa con un tiempo de presentación menor a 2 meses, concluyendo esta diferencia se debía al mayor grado de agresividad del meduloblastoma infiriendo que un tumor con alto grado de agresividad presenta proliferación más rápida.²² En la revisión de Kukal y cols, se realizó una correlación entre el tiempo de síntomas al diagnóstico y la evolución clínica encontrando que el menor intervalo de tiempo al diagnóstico permite un inicio tratamiento oportuno, por lo cual habría menos deterioro en el paciente con tumores de alto grado, por lo cual es importante el diagnóstico oportuno para inicio de tratamiento en brevedad. ²²

III. JUSTIFICACION

El cáncer es la segunda causa de muerte en la edad pediátrica, y dentro del cáncer infantil, los tumores de SNC son la segunda neoplasia más frecuente por lo que la identificación temprana de esta patología es de suma importancia para disminuir la morbimortalidad infantil. Dentro de los tumores de SNC, el Ependimoma se encuentra dentro de los tres tumores más frecuentes; su alta capacidad de diseminación, y su rápido crecimiento tumoral lo sitúan como un tumor que debe diagnosticarse de manera pronta para facilitar inicio de tratamiento y mejorar la sobrevida del paciente a largo plazo. Se cuenta con estudios que correlacionan alto grado de malignidad desde estadios histológicos GII, con alta diseminación así como también se cuenta con evidencia de que los tumores con poca diferenciación y alto grado de malignidad, cursan con crecimiento tumoral más rápido e incluso por cultivos celulares se informa alta celularidad desde estadios bajos por Patología. Por lo que se considera que al haber mayor proliferación tumoral los síntomas clínicos previos al diagnóstico se expresan con mayor intensidad. Se ha reportado que el diagnosticar el tumor en estadio temprano es un factor determinante en cuanto al tratamiento, ya que a menor volumen tumoral existe mayor facilidad de realizar una resección quirúrgica amplia o completa y mejorar la sobrevida así como la calidad de vida. Incluso en pacientes que por edad y riesgos asociados no sean candidatos a Radioterapia, el diagnóstico temprano del tumor, mejorara las posibilidades del paciente de recibir un tratamiento que mejore la sobrevida del paciente. Evidenciar si existe correlación entre la histopatología y la evolución clínica del paciente previo al diagnóstico permitirá establecer mejores estrategias para enfocar el diagnóstico de sospecha temprano de los pacientes con tumores de sistema nervioso central, específicamente en este caso el diagnóstico de Ependimoma de forma temprana y así lograr iniciar evitar su diseminación y mejorar así el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El retraso en el diagnóstico en pacientes con ependimoma está influenciado por la agresividad histológica del tumor, el cual influye en los síntomas de presentación. El diagnóstico de un tumor cerebral de alto grado de forma oportuna permite el inicio de tratamiento oportuno y mejora de pronóstico.

¿Existe alguna asociación entre el tiempo de presentación de los síntomas clínicos con la histología en pacientes con ependimoma?

V. OBJETIVO GENERAL

Identificar la asociación entre el tiempo de presentación de los síntomas clínicos y la histología en pacientes con ependimoma.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar cuáles son los síntomas referidos previos al diagnóstico de Ependimoma.
2. Identificar el lag-time de síntomas a la fecha de primera imagen radiológica de sospecha de Tumor de Sistema Nervioso Central.
3. Identificar el lag-time de síntomas a la fecha de diagnóstico de Ependimoma.
4. Establecer la asociación entre el tiempo de inicio de los síntomas clínicos y el grado histopatológico del Ependimoma.

VI. HIPOTESIS

El tiempo de presentación de los síntomas clínicos es menor a 3 meses cuando el grado de malignidad es mayor de acuerdo a la histopatología en pacientes con Ependimoma.

El tiempo de presentación de los síntomas clínicos es mayor a 3 meses cuando el grado de malignidad es menor de acuerdo a la histopatología en pacientes con Ependimoma.

VII. MATERIAL Y METODOS

A: Diseño del estudio: Se realizó un estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo.

B. Universo de trabajo. Pacientes de 0 a 16 años 11 meses al diagnóstico de Ependimoma atendidos en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, del 1 de enero de 2005 a 31 de diciembre de 2015.

C. Tamaño de la muestra: Muestra a conveniencia.

D. Lugar de realización: Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

E. Criterios de selección:

- Criterios de inclusión
 - Pacientes menores de 16 años al diagnóstico de Ependimoma.
 - Pacientes de quienes se cuente con expediente completo y reporte de patología al momento del estudio.
 - Pacientes de quienes se cuente con historia clínica e interrogatorio inicial realizado por Medico del servicio de Oncología donde se documenten los síntomas iniciales del paciente.
- Criterios de exclusión.

- Pacientes que hayan fallecido sin diagnóstico confirmatorio oficial por el servicio de Patología.
- Pacientes de quienes no se cuente con expediente completo al momento del estudio.

F. Variables del estudio

Nombre	Tipo	Escala de medición	Definición Conceptual	Definición Operacional	Unidad de Medición
Grado histopatológico	Independiente	Cualitativo ordinal	Escala de malignidad que indica el comportamiento biológico y clínico de las entidades tumorales	Bajo Grado GI GII Alto grado GIII	Mixopapilar y Subependimoma (GI), Clásico (GII) Anaplasico (GIII)
Tiempo a la primera imagen radiológica con sospecha de tumor	Independiente	Cuantitativa	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera imagen radiológica con sospecha de tumor	Meses transcurridos en que se presentó el primer signo o síntoma y realizó una imagen radiológica diagnóstica	Meses
Tiempo al diagnóstico.	Independiente	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico	Meses transcurridos en que se presentó el primer signo o síntoma y realizó diagnóstico	Meses

Edad	Universal	Cuantitativa discreta	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la actualidad.	Edad cronológica anotada en el expediente al momento del diagnóstico	Años
Grupos de edad	Universal	Cualitativa nominal	Grupos etarios en la edad pediátrica	Lactante: de 28 días de vida a 2 años de edad Preescolar: de 3 a 6 años de edad Escolar: de 6 a 10 años Adolescente de 11 a 19 años	Lactantes Preescolares Escolares Adolescentes
Sexo	Universal	Cualitativa nominal	Condición orgánica en la cual un organismo es clasificado como mujer u hombre	Sexo que se encuentra registrado en el expediente	Masculino Femenino

Síntomas principales previo a diagnóstico	Universal	Cualitativa Nominal	Fenómeno que revela la existencia de una enfermedad	Referencia por el paciente o familiar de algún síntoma documentado en el expediente clínico	Cefalea Síndrome cerebeloso (Ataxia, dismetría y disdiadococinecia) Convulsiones (Parciales y generalizadas) Hipertensión intracraneal (vómitos, cefalea, macrocefalia y alteración del estado de conciencia) Alteraciones visuales (disminución de la agudeza visual (DAV), ptosis, oftalmoplejía, exoftalmos y síndrome de Parinaud.) Regresión del desarrollo Cambios conductuales Alteraciones medulares
Localización	Independiente	Cualitativa nominal	Localización del tumor al diagnóstico	Localización del tumor al diagnóstico	Supratentorial Infratentorial Medular

G. Desarrollo del estudio

Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de Ependimoma a través del registro del Servicio de Oncología Pediátrica.

Se solicitó al servicio de ARIMAC la autorización para la revisión de los expedientes de los pacientes seleccionados, Se hizo una revisión de los expedientes de los cuales se obtuvo la información solicitada en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Con los datos completos se recabó la información en una base electrónica del programa estadístico SPSS.

H. Análisis Estadístico.

Estadística descriptiva: Las variables nominales y ordinales se presentaron como frecuencias simples y porcentajes. Mientras que las variables cuantitativas con mediana y valores mínimo y máximo, ya que no tuvieron distribución normal. La comparación de Lag-time entre los grados de malignidad se realizó con la prueba de U-Mann Whitney.

Se consideró un nivel de significancia estadística con un valor de p menor 0.05. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS versión 20.0

I. Aspectos éticos

El presente estudio cumple con las consideraciones dentro de los lineamientos del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación publicada en el diario oficial de la federación el 7 de febrero de 1984, el instructivo de operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes de los pacientes diagnosticados con ependimoma por lo que no fue requerido el consentimiento informado. Se guardó absoluto anonimato y confidencialidad que el paciente tiene derecho.

Este protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y ética de Investigación en Salud con número de registro 2016-3603-48

VIII. RESULTADOS

Se realizó un estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el área de Oncología Pediátrica que incluyó todos los pacientes con diagnóstico de Ependimoma menores de 16 años del periodo comprendido de 1 de Enero de 2005 a 31 de Diciembre de 2015. Se encontraron un total de 51 pacientes con diagnóstico histopatológico de Ependimoma de los cuales se excluyeron 13 debido a que no fue posible encontrar el expediente clínico completo o el resultado de patología. Finalizando con 38 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en los que se encontraron los siguientes hallazgos demográficos: fueron hombres (n= 24) y mujeres (n= 14) con una relación 1.7 a 1 (Tabla 1):

Tabla 1. Características de los 38 pacientes con Ependimoma del Servicio de Oncología Pediátrica			
		n	%
Sexo	Femenino	14	36
	Masculino	24	63
Histología y Grado	GI: Mixopapilar y Subependimoma	3	7.8
	GII Clásico	16	42.1
	GIII Anaplásico	19	50
Localización	Supratentorial	15	39.4
	Infratentorial	20	52.6
	Intramedular	3	7.8
Grupos de edad	Lactantes	7	18.4

	Preescolares	9	23.6
	Escolares	12	31.5
	Adolescentes	10	26.3
Síntomas principales	Cefalea	17	44
	Síndrome cerebeloso	6	15
	Convulsiones	2	5.2
	Hipertensión intracraneal	16	42.1
	Alteraciones visuales/oculares	9	23.6
	Regresión del desarrollo	1	2.6
	Cambios Conductuales	0	0
	Alteraciones medulares	2	5.2

La edad mediana de edad fue de 7 años con un rango de 1 a 16 años.

Lactantes 7 (18.4%), preescolares 9 (23.6%), escolares 12 (31.5%), y adolescentes (10),

En cuanto a la histología se encontraron con Anaplásico 19 pacientes (50%), Clásico 16 pacientes (42.1%), Mixopapilar 2 (5.2%) pacientes, y subependimoma 1 paciente (2.6%). Lo que corresponde a los siguientes Grados de acuerdo a la OMS; GI 3 pacientes (7.8%), GII 16 pacientes (42.1%), 19 pacientes en GIII (50%). En cuanto a la ubicación anatómica: se encontraron en la siguiente frecuencia: infratentorial 20 (52%), supratentorial 15 (39.4%), e intramedular 3 (7.8%).

Los síntomas iniciales fueron clasificados en 8: Cefalea, Síndrome cerebeloso (Ataxia, disimetría y disdiadococinecia), Convulsiones (Parciales y generalizadas),

Hipertensión intracraneal (vómitos, cefalea, macrocefalia y alteración del estado de conciencia), Alteraciones visuales/oculares (disminución de la agudeza visual (DAV), ptosis, oftalmoplejía, exoftalmos y síndrome de Parinaud), Regresión del desarrollo, Cambios conductuales y Alteraciones medulares. El síntoma inicial fue cefalea 17 pacientes (44%), síndrome cerebeloso 6 pacientes (15%), Convulsiones 2 pacientes (5.2%), Hipertensión intracraneal 16 pacientes (42%), alteraciones visuales 9 pacientes (23%), Regresión del desarrollo 1 (3.8%), Alteraciones medulares 2 pacientes (5.2%).

En cuanto a los síntomas principales, del total de pacientes por grupo de edad fueron:

- Lactantes: cefalea 3 (42%), datos de hipertensión intracraneal 3 pacientes (42%), síndrome cerebeloso 4 pacientes (57%), convulsiones 1 pacientes (14.2%), alteraciones visuales/oculares 2 pacientes (28%), y regresión del desarrollo en 1 paciente (14.2%),
- Preescolares, los síntomas incluyeron vomito 2 pacientes (22%), cefalea 6 pacientes (66.6%), síndrome cerebeloso 4 pacientes (44.4%), alteraciones visuales/oculares 3 pacientes (33.3%), síndrome cerebeloso 4 pacientes (44.4%), alteraciones medulares 2 pacientes (22.2%).
- Escolares, los síntomas que presentaron incluyeron cefalea 9 pacientes (75%), síndrome cerebeloso 4 pacientes (33.3%), convulsiones 3 pacientes (25%), hipertensión intracraneal 5 pacientes (25%), alteraciones oculares/visuales 3 pacientes (25%), alteraciones medulares 2 pacientes (16.6%).
- Adolescentes: los síntomas principales fueron cefalea 7 pacientes (70%), síndrome cerebeloso 1 pacientes (10%), convulsiones 1 paciente (10%), alteraciones medulares 3 pacientes (39%), alteraciones visuales/oculares 1 paciente (10%), y otros síntomas referidos fueron como somnolencia, pérdida de peso, bradilalia en 2 pacientes.

Tabla 2. Síntomas por grupo de edad, en 38 pacientes con diagnóstico de Ependimoma del Servicio de Oncología Pediátrica			
		n	%
Lactantes	Cefalea	3	42.8
	Síndrome cerebeloso	4	57.1
	Convulsiones	1	14.2
	Hipertensión intracraneal	3	42.8
	Alteraciones visuales	2	28.5
	Regresión del desarrollo	1	14.2
Preescolares	Vomito	2	22.2
	Cefalea	6	66.6
	Síndrome cerebeloso	4	44.4
	Hipertensión intracraneal	3	33.3
	Alteraciones visuales	3	33.3
	Alteraciones medulares	2	22.2
Escolares	Cefalea	9	75
	Síndrome cerebeloso	4	33.3
	Convulsiones	3	25
	Hipertensión intracraneal	5	41.6
	Alteraciones oculares/visuales	3	25
	Alteraciones medulares	2	16.6
Adolescentes	Cefalea	7	70

	Síndrome cerebeloso	1	10
	Convulsiones	1	10
	Hipertensión intracraneal	5	50
	Alteraciones visuales	1	10
	Alteraciones medulares	3	30
	Otros	2	20

El tiempo transcurrido al diagnóstico presenta una mediana de 3 meses, con un rango de 0 a 36 meses.

El tiempo transcurrido a la fecha de la toma de la primera imagen radiológica con sospecha de tumor desde el inicio de los síntomas presenta una mediana de 2 meses, con un rango de 0 a 35 meses.

Por histología se obtuvo un tiempo de presentación en Grado I (subependimoma y ependimoma mixopapilar): mediana 4 meses. (mínimo 2, máximo 6). Grado II (Ependimoma clásico): mediana 3 meses (Min. 0, max. 36). Grado III (Ependimoma Anaplásico): mediana 2 meses (min. 1, max. 10).

Agrupado Grado I y II: mediana 3 meses. (mínimo 0, máximo 36) vs. Grado III: mediana 2 meses (min. 1, max. 10) $p = 0.32$

Tabla 3. Correlación entre el tiempo de presentación de los síntomas y el grado de malignidad ($p = 0.14$)				
	Alto grado (GIII)		Bajo Grado (GI y GII)	
Tiempo	n	%	n	%
Menor a 3 meses	15	78.4	9	42.1
Mayor a 3 meses	4	21.1	10	57.8
TOTAL	19	100	19	100

Se reporta un OR 4.1 para el tiempo de presentación de los síntomas y el grado de histología. Mediante la prueba exacta de Fisher se determinó $p=0.14$, por lo que se determina que la correlación no es significativa estadísticamente.

Tabla 4. Correlación entre el tiempo de realización de la primera imagen radiológica y el grado de malignidad (p = 0.34)				
	Alto grado (GIII)		Bajo Grado (GI y GII)	
Tiempo	n	%	n	%
Menor a 3 meses	16	84.2	14	73.7
Mayor a 3 meses	3	15.8	5	23.3
TOTAL	19	100	19	100

En cuanto al tratamiento todos recibieron tratamiento quirúrgico, 11 (28%) pacientes recibieron resección completa, y 27 pacientes resección incompleta, (72%).

Cabe mencionar que en los pacientes con histología anaplásico, todos los pacientes recibieron quimioterapia (100%), y solo un paciente no recibió radioterapia durante su tratamiento (5.2%), debido a que falleció antes de poder continuar tratamiento, cinco pacientes (26%) tuvieron resección tumoral completa, y 14 pacientes (73%) no tuvieron resección completa. Solo dos pacientes (10.5%) presentaban diseminación a neuroeje al diagnóstico. Dentro de la evolución se encontró recaída o progresión en 16 pacientes.

IX. DISCUSION

En éste estudio se realizó una asociación entre el tiempo de presentación de los síntomas previo al diagnóstico y la histología en pacientes con Ependimoma, se encontró que la incidencia en la población de CMN en cuanto al sexo es mayor en hombres que en mujeres, lo cual es equiparable a la literatura consultada, 2:1.¹

La edad mediana de diagnóstico se encontró en 7 años, similar a reporte anterior de esta misma unidad hospitalaria por López y cols. en el periodo comprendido de 1996 a 2005³

En cuanto a la ubicación anatómica, se considera que el sitio más frecuente es infratentorial, seguido del supratentorial y por último el espinal, consistente con nuestros resultados con mayor frecuencia de infratentorial hasta 52% de los casos. Se reporta 92% la ubicación supratentorial e infratentorial que corresponde con la literatura de 90%,¹ en cuanto a la histología de acuerdo a la bibliografía consultada en México López et al, reportó una incidencia de 62% de histología anaplásica, en el periodo comprendido de 1996 a 2005, que en comparación con nuestros resultados³, reportando nosotros en 50%, el resto de los pacientes correspondió a bajo grado (GI y GII).

El síntoma principal reportado fue la cefalea, la cual se presentó en 44% de los pacientes en general, la cual está relacionada con los datos de hipertensión intracraneal, previo a presentar otros síntomas cabe mencionar que en tres casos, se mencionó este síntoma en lactantes en la nota de ingreso inicial, sin embargo no es un síntoma habitual en los lactantes ya que no se cuenta con algún parámetro bien establecido para detectarla, se considera hayan sido suposiciones del familiar referido al interrogatorio, probablemente irritabilidad emocional por parte del paciente, lo cual infiere un sesgo en nuestro estudio.

El segundo síntoma en frecuencia fue integrado como hipertensión intracraneal en 42% de los pacientes lo cual sería consistente con que la ubicación principal del tumor fue infratentorial, produciendo, cabe mencionar que estos

síntomas se presentan conforme al aumento progresivo del tumor, y ya que 50% de los pacientes presentaron histología anaplásica y ésta se considera Grado III, se encuentra consistencia con los síntomas presentados. Dentro de la revisión Mehta y cols, se revisaron 104 pacientes con tumores de SNC, encontrando frecuencia de Cefalea y vomito de 66%, siendo en conjunto los síntomas principales, los cuales son consistentes con nuestros resultados como parte de los síntomas más frecuentes.²²

El tercer síntoma referido en general fueron alteraciones visuales/oculares en 23% de los casos, las cuales están relacionadas con la ubicación anatómica del tumor, produciéndose los mismos por efecto compresivo del tumor, refiriéndose principalmente alteraciones motoras, los cuales están relacionados con síntomas de compresión de tallo por la ubicación principal de estos tumores en fosa posterior.

Las convulsiones se presentaron en 5.2% de los pacientes, cabe mencionar que en uno de ellos fue un hallazgo tras 36 meses de epilepsia de difícil control. Por otro lado en una sola paciente no se presentó ningún síntoma ya que se realizó una TAC como parte de protocolo de estudio por parte de Otorrinolaringología ya que cursaba con cuadro de otitis de repetición y sospecha de absceso en región mastoidea. El tumor hallado en esa ocasión correspondió a histología Clásica que implica un crecimiento tumoral más lento, lo cual explicaría el por qué se encontraba asintomática al momento del diagnóstico.

No se reportaron alteraciones conductuales dentro de los síntomas iniciales, lo cual se podría explicar ya que muchas veces son más llamativos otros síntomas como cefalea o vómito y se puedan obviar estos síntomas.

Mehta y cols reportó que no existe relación entre el tiempo de presentación de los síntomas y el tipo histológico de tumor al comparar al Ependimoma con otros tumores de SNC²², por lo que consideramos que el tiempo de presentación de los síntomas, se ve influido por varias variables, entre ellas el cuidador principal del paciente, quien interpreta los síntomas iniciales de diversas formas, por ejemplo en el caso de los lactantes, que en ocasiones no distinguen los síntomas

inespecíficos como lo es la irritabilidad o los cambios conductuales, suponiéndolos como cefalea. Otra variable fue encontrar en un paciente, como hallazgos a la toma de imagen de TAC por otra patología, la presencia de un tumor intracraneal, el cual no condicionaba ningún síntoma.

En cuanto al tiempo de presentación de los síntomas y la histología se encontró que el OR es de 4.1, lo que implica mayor riesgo de presentar un tumor de alto grado en pacientes que presentan menos de 3 meses de evolución de los síntomas al diagnóstico.

No fue estadísticamente significativa la relación en el tiempo de presentación de los síntomas y la histología, pero si se encuentra una asociación clínica con la histología, esto probablemente haya sido debido a que se considera que un tumor de alto grado de malignidad tiene crecimiento más rápido. Dentro de las revisiones consultadas, Mehta y cols reportó diferencia en el tiempo al diagnóstico de diversos tumores de SNC contra el meduloblastoma encontrando que en el meduloblastoma la mediana fue de 2 meses, y el meduloblastoma es un tumor actualmente considerado G IV de la OMS, y que la diferencia fue significativa vs 3 meses de tiempo de evolución de los tumores en general, entre ellos el Ependimoma.²²

X. CONCLUSIONES:

1. Los ependimomas de alto grado, presentan síntomas más diversos y floridos implicados por el desarrollo más rápido del tumor.
2. Los ependimomas de alto grado desarrollan síntomas más rápido y tienen oportunidad de un diagnóstico más temprano.
3. La detección oportuna de un Ependimoma de alto grado implica mayor oportunidad de recibir tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico del paciente.
4. Se requieren mayor énfasis en los síntomas incipientes (como cambios conductuales) en el interrogatorio inicial de todo paciente con síntomas asociados sospecha de un tumor cerebral

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Pizzo Philip A., Poplack David G., "Principles and Practice of Pediatric Oncology", *Lippincott Williams y Wilkins, Wolters Kluwer*. 26 (1):738-743
2. Anaya-Delgadillo Gustavo y Velasco-Torre Andrea, "Ependimoma del fillum terminal: Reporte de caso y revisión de la literatura", *Revista Médica*, 2014 6(1):78-82pp
3. Lopez E. y cols, "Factores pronósticos y sobrevida de pacientes pediátricos con ependimomas" *Gaceta Médica Mexicana*, 2009; 145 (1):7-13
4. deBont J., Packer J. Michiels E. den Boer M., Pieters R. Biological background of pediatric medulloblastoma and ependymoma: A review from a translational research perspective" *Neuro-Oncology*. 2008; 10:1040-1060,
5. Kilday JP, Rahman R, Dyer S, Ridley S, Lowe J, Coyle B et al. Pediatric ependymoma: Biological perspectives" *Molecular Cancer Research* 2009;7(6):765-786
6. Godfraind Catherine. "Classification and controversies in pathology of ependymomas" *Child's Nervous System*, 2009, 25(10):1185-93
7. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. "Clasificación histopatológico de los tumores ependimarios infantiles". <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/ependimoinfantil/HealthProfessional/page2> (Febrero 2014 accessed March 2014)
8. Terapor PE, et al. "Pathology of spinal ependymomas: an institutional experience over 25 years in 134 patients" *Neurosurgery* 2013; 73: 247-255.
9. Zamecnik J, Snuderl M, Eckschlager T, Chanova M, Hladikova M, Tichy M, et al, "Pediatric intracranial ependymomas: Prognostic relevance of histological, inmunohistochemical and flow cytometric factors", *Modern Pathology* 2003; 16:980-991

10. Tihan T, Zhou T, Holmes E, Burger PC, Ozuysal S, Rushing EJ, “The prognostic value of histological grading of posterior fossa ependymomas in children: a Children's Oncology Group study and a review of prognostic factors”. *Modern Pathology*. 2008;21(2):165-77.
11. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. “Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis”. *Lancet Oncology*. 2007;8(8):685–695
12. Frühwald Michael C, Rutkowski Stefan, “Tumors of the Central Nervous System in Children and Adolescents”, *Dtsch Arztebl International* 2011; 108(22): 390–397.
13. Stephen JH, et al. “Spinal cord ependymomas and myxopapillaryependymomas in their first 2 decades of life: a clinicopathological and immunohistochemical characterization of 19 cases”. *Journal Neurosurgery Pediatric*. 2012;9(6):646-53.
14. Safaee M, Oh MC, Kim JM, Aranda D, Tarapore PE, Cage TA, Gupta N, Parsa AT., “Histologic grade and extent of resection are associated with survival in pediatric spinal cord ependymomas”. *Childs Nervous System* 2013;29(11):2057-64
15. Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. “Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study”. *Lancet Oncology*. 2009;10(3):258–266
16. Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J, et al. “Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91” *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;46(2):287–295.
17. Chinn D, Donaldson S, Dahl G, Wilson J, Huhn S, Fisher P. “Management of children with metastatic spinal myxopapillaryependymoma using craniospinal irradiation”. *Medical Pediatric Oncology* 2000;35:443-445.

18. Zacharoulis S, Levy A, Chi SN, et al. "Outcome for young children newly diagnosed with ependymoma, treated with intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy and autologous stem cell rescue". *Pediatric Blood Cancer* 2007;49:34–40,
19. Riv Paulino, Wen BC, Buatti JM, et al, "Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure" *American Journal of Clinical Oncology* 2002;25: 117–22.
20. Rivera R, Medina A, Leal C, Pantoja F, Zapata M, Cárdenas R, et al, "Brain tumors in children under 1 year of age: emphasis on the relationship of prognostic factors". *Child Nervous System* 2003;19:311-314
21. Brasme J, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau D, FAillard S, Delalande O, Aghakhani N, cols "Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study", *European Journal of Pediatrics* 2012, 171; 25-32
22. Mehta V, Chapman A, McNeely D, Walling S, Howes W, "Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an eastern canadian geographic study", *Neurosurgery* 2002; 51(2):365-373
23. Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, Ammann R, Grotzer M. "Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours?" *European Journal of Pediatrics*. 2009;168(3):303-310.

XII. ANEXO 1.**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
 DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
 HOSPITAL DE PEDIATRIA
 ONCOLOGIA PEDIATRICA

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE PRESENTACION DE LOS SÍNTOMAS
 CLÍNICOS E HISTOLOGÍA EN PACIENTES CON EPENDIMOMA”**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

Fecha: _____

Afilación: _____

Sexo: 1. Masculino 2. Femenino	Grupo de Edad: 1. Lactantes 2. Preescolares 3. Escolares 4. Adolescentes	Síntomas previo a diagnóstico: 1. Cefalea 2. Síndrome cerebeloso (Ataxia, dismetría y disdiadococinecia) 3. Convulsiones (Parciales y generalizadas) 4. Hipertensión intracraneal (vómitos, cefalea, macrocefalia y alteración del estado de conciencia) 5. Alteraciones visuales (disminución de la agudeza visual (DAV), ptosis, oftalmoplejía, exoftalmos y síndrome de Parinaud,) 6. Regresión del desarrollo 7. Cambios conductuales 8. Alteraciones medulares
Tiempo de Presencia de Síntomas previo a imagen radiológica de tumor intracraneal. 1. Menos de 3 meses 2. Más de 3 meses	Tiempo de inicio de síntomas a la fecha de diagnóstico. 1. Menos de 3 meses 2. Más de 3 meses	Grado histopatológico del Ependimoma. 1. Bajo -Mixopapilar y Subependimoma (GI), -Clásico (GII) 2. Alto -Anaplásico (GIII).