



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



“LAG – TIME DIAGNÓSTICO DE NIÑOS CON ASTROCITOMAS Y SU ASOCIACIÓN CON EL GRADO DE MALIGNIDAD.”

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

P R E S E N T A.

DRA. ERANDY JIMENA JIMÉNEZ ALVAREZ

Médico Residente de Segundo año de Oncología Pediátrica de Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Mail: erandy.jimenez1985@gmail.com

T U T O R.

DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

*Encargado la Subdirección Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.*

Mail: onco_lab@yahoo.com.mx

C O T U T O R.

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEVER

Unidad de Investigación en Epidemiología Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Mail: miguel.villasis@hotmail.com

CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 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.

INDICE

	Paginas
I. Resumen estructurado.....	3
II. Introducción.....	4
III. Justificación.....	11
IV. Planteamiento del problema.....	12
V. Objetivos.....	13
VI. Hipótesis.....	14
VII. Material y Métodos.....	15
VIII. Resultados.....	19
IX. Discusión.....	23
X. Conclusiones.....	25
XI. Bibliografía.....	26
XII. Anexos.....	29

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

“LAG – TIME DIAGNÓSTICO DE NIÑOS CON ASTROCITOMAS Y SU ASOCIACIÓN CON EL GRADO DE MALIGNIDAD.”

López Aguilar E.¹, Villasis Kever M.², Jiménez Alvarez E.³

1 Subdirector Médico Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. 2 Unidad de Investigación en Epidemiología Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. 3. Médico Residente de Segundo año de Oncología Pediátrica de Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

INTRODUCCIÓN. Los tumores del sistema nervioso central son la segunda neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica, después de las leucemias. ⁽¹⁾La clasificación de la OMS se basa en conceptos de histología de acuerdo a las similitudes del tejido diferenciado al que se asemejaba y sus grados de diferenciación, Considerandos como astrocitomas de bajo grado de malignidad a los de Grado I y II, y de alto grado de malignidad los de Grado III y IV. ⁽⁷⁾ El periodo entre el signos o síntomas inicial y el diagnóstico histopatológico se ha denominado “lag-time al diagnóstico”.

OBJETIVOS. Determinar la asociación entre el lag-time diagnostico y el grado de malignidad de los astrocitomas en pacientes pediátricos. Además de describir los signos y síntomas iniciales en niños con astrocitomas.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, comparativo y transversal. Se analizaron los datos de pacientes pediátricos diagnosticados con astrocitoma de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social de 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2015. Se recolectaron los siguientes datos edad, sexo, diagnóstico histopatológico, fecha de presentación de signos y síntomas iniciales, fecha de diagnóstico histopatológico, La comparación del lag-time entre los grados de malignidad se realizó con la prueba Kruskal Wallis y chi cuadrada para comparación de proporciones. Se consideró un nivel de significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS. Se obtuvieron 91 pacientes estudiados 42 (46.2%) fueron hombres y 49 (53.8%) mujeres, con una relación H:M de 0.85:1. El lag-time diagnóstico se encontró con una mediana de 4 meses, De acuerdo a la asociación de lag-time diagnóstico con la histología, encontramos que los signos y síntomas con más de 6 meses de evolución, el 29.6% de los pacientes tuvo con histología de alto grado y el 37.5% con histología de bajo grado, en aquellos con menos de 6 meses de evolución, el 70.4% tuvo histología de alto grado, en contraste con 62.5% con histología de bajo grado ($p = 0.47$). Cuando se comparo el lag-time diagnóstico de acuerdo con el grado de malignidad; las medianas de tiempo de los cuatro grupos fueron muy similares, por lo cual no hubo diferencia estadística ($p = 0.24$)

CONCLUSIONES. El diagnóstico más rápido en un niño con astrocitoma está asociado a signos y síntomas más agresivos, los cuales están dados por histología de alto grado de malignidad. La detección más temprana de un niño con un tumor cerebral, esta dada por la histología de la tumoración más que por la impericia médica de no poderlo diagnosticar oportunamente. Deberán continuar los esfuerzos para el diagnóstico oportuno, y el tratamiento especializado independientemente de su grado de malignidad.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central son la segunda neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica, después de las leucemias. ⁽¹⁾

Los tumores del sistema nervioso central en niños difieren de los tumores presentados en los adultos no sólo en la histología, la localización, tratamiento y el pronóstico, sino también en la presentación clínica. ⁽²⁾

La incidencia anual de los tumores del sistema nervioso central en pediatría, se calcula aproximadamente de 24.5 casos por millón en los E.U y de 17 casos por millón en México con predominio del sexo masculino. ^(1,3)

Los tumores cerebrales más frecuentes son los que se derivan de la glía, hasta el 60%, de estos los astrocitomas representan el 50%. ⁽³⁾ Respecto a su grado de malignidad del 15 al 25% son astrocitomas de bajo grado y 10% de alto grado. De acuerdo a su localización el 15-25% son astrocitoma cerebelares, 15-25% astrocitoma supratentoriales y 10-15% tumores de la línea media. ^(4,5)

De los factores predisponentes para el desarrollo de astrocitomas están las causas ambientales y las genéticas. Respecto a los factores genéticos es importante resaltar la asociación de astrocitomas con diferentes síndromes genéticos, como el Síndrome de Li-Fraumeni, Neurofibromatosis tipo 1, Esclerosis tuberosa y el Síndrome de Turcot, generalmente estos síndromes relacionados en su mayoría con astrocitomas de bajo grado de malignidad. ⁽⁴⁾

La citogenética de los astrocitomas ha sido ampliamente estudiada, en niños mexicanos se han encontrado alteraciones genéticas hasta en el 88.5% de todos los astrocitomas, siendo las más frecuentes la alteración del cromosoma 18 (ganancia o pérdida), alteraciones en el cromosoma 5, en el cromosoma 1 y en el cromosoma 9. De estas alteraciones encontradas también depende el

grado de malignidad, encontrándose en astrocitomas de bajo grado alteraciones en el cromosoma 5, por otro lado los astrocitomas de alto grado presentan alteraciones en el cromosoma 18.⁽⁶⁾

La clasificación de la OMS anteriormente se basaba en conceptos de histología de acuerdo a las similitudes del tejido diferenciado al que se asemejaba y sus grados de diferenciación, agrupando a los tumores astrocitarios en ocho entidades nosológicas, que son los tumores primarios más frecuentes del cerebro. Considerandos como astrocitomas de bajo grado de malignidad a los de Grado I y II, y de alto grado de malignidad los de Grado III y IV. ⁽⁷⁾ (Tabla 1).

Actualmente la nueva clasificación de los tumores del sistema nervioso central de la OMS no únicamente se basa en las características de la microscopía de luz, si no que incorpora parámetros citogenéticos.⁽⁸⁾

Los tumores astrocitarios comparten rasgos tales como el carácter invasivo, la tendencia a la malignización y ciertas propiedades inmunofenotípicas entre las que se cuentan la positividad para la proteína ácida glial fibrilar (GFAP), vimentina, proteína S100 y alfabetacristalina.⁽⁷⁾

A todos los tumores astrocitarios, se les ha dado un grado tumoral que los sitúa dentro de un espectro de agresividad biológica, este grado se asigna respecto a su capacidad de proliferación, de división celular, atipia nuclear, la presencia de necrosis y proliferación vascular.⁽⁷⁾

La presencia de necrosis tumoral es un dato relevante que es patognomónica de los tumores de alto grado de malignidad (grado III y IV), como ocurre con el glioblastoma y las variantes anaplásicas.⁽³⁾

Tabla 1. Grados de Malignidad de Astrocitoma de acuerdo a la OMS			
Bajo Grado		Alto Grado	
Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Astrocitoma pilocítico benigno	Astrocitoma difuso y sus variantes (fibrilar, gemistocítico y protoplasmático)	Astrocitoma anaplásico	Glioblastoma
Astrocitoma de células gigantes subependimario	Xantoastrocitoma pleomórfico	Astrocitoma pilocítico maligno	Glioblastoma de células gigantes
		Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico	Gliosarcoma
		Glimoatosis cerebri	

Los datos clínicos van a depender de la edad del niño, la localización del tumor y del grado de extensión del mismo. Los tumores cerebrales producen su sintomatología debido a diversos factores; el efecto de masa del tumor, el aumento secundario de la presión intracraneal, el edema peritumoral y por infiltración y/o destrucción del tejido cerebral sano.⁽⁴⁾

La presentación clínica puede ser muy variada, como lo muestra una revisión sistemática en relación con la sintomatología de tumores del sistema nervioso central en niños, Wilne y Cols. analizaron 74 artículos, identificando hasta un total de 56 signos y síntomas al diagnóstico.⁽⁹⁾ Esta amplia variabilidad clínica va a depender de la edad, la localización y la biología tumoral.

La sintomatología va a depender en su mayoría a la localización del tumor.⁽⁴⁾

La presentación de datos de hipertensión endocraneana es frecuente en tumores de localización en fosa posterior, estos se pueden presentar hasta en un 40% de todos los tumores intracraneales. Sin embargo, la tríada clásica de cefalea, vómitos y papiledema se presenta en menos de un tercio de los casos.

El síndrome de hipertensión intracraneal refleja habitualmente una hidrocefalia obstructiva por un tumor de fosa posterior, no siendo tan frecuente en tumores

supratentoriales, pero llegándose a presentar en algunas ocasiones. En los niños mayores suele aparecer la tríada clásica de cefalea, vómitos y somnolencia de forma aguda o de forma insidiosa con cefaleas intermitentes, disminución del rendimiento escolar y cambios de personalidad.⁽⁴⁾

El déficit visual por atrofia óptica secundaria a papiledema crónico es un hallazgo poco frecuente. La cefalea suele tener predominio matutino y de intensidad importante.⁽⁴⁾

En los lactantes, debido a la posibilidad que ofrece la distensión de las suturas y fontanelas, pueden no aparecer los síntomas clásicos y lo más frecuente es encontrar macrocefalia progresiva.⁽⁴⁾

A la hipertensión intracraneal se pueden asociar signos de falsa localización como la diplopia por paresia de los pares oculomotores o el déficit de la elevación ocular por compresión del tectum.⁽⁴⁾

La afectación de pares craneales bajos es propia de la invasión de tronco, y la afectación de diferentes pares craneales traducira la localización en el tronco de la afección de mesencéfalo, bulbo o puente.^(4,10)

El síndrome diencefálico se caracteriza por hiperactividad, buen humor, adelgazamiento-caquexia e irritabilidad y suele acompañarse de alteraciones visuales secundarias a afectación quiasmática.⁽⁴⁾

En los tumores localizados a nivel medular, los síntomas son inespecíficos y pueden presentarse como dolor lumbar y/o cervical localizado en el sitio afectado que suele empeorar por la noche, alteraciones sensoriales, debilidad muscular, atrofia y el compromiso de las vías motoras y sensitivas por debajo del nivel medular afectado.⁽⁴⁾

Las crisis convulsivas nos pueden traducir una tumoración a nivel supratentorial, suelen presentarse como primer síntoma en el 6-10% de los

tumores cerebrales infantiles. Su aparición depende de la localización tumoral (50% de los tumores hemisféricos producen convulsiones). Los más frecuente son las crisis convulsivas parciales.⁽⁴⁾

En los tumores de localización pineal se puede presentar el síndrome de Parinaud, alteraciones endocrinológicas como alteraciones de la pubertad.⁽¹⁰⁾

Los trastornos del comportamiento son poco frecuentes, pero síntomas psicológicos sutiles son muy habituales; los padres refieren que su hijo ha cambiado sin saber definir cómo, los profesores suelen referir un empeoramiento en su rendimiento escolar y en la capacidad de concentración y en ocasiones pueden aparecer síntomas depresivos.⁽⁴⁾

Al inicio de la enfermedad, la naturaleza de la disfunción neurológica y sistémica es variable y se refiere no sólo al sitio de origen del tumor, sino también a la edad del niño y el nivel de desarrollo neurológico.⁽⁴⁾

Actualmente si bien existen otros factores asociados a mal pronóstico de la enfermedad como marcadores tumorales Ki67, P53, BCL2, CD133, IHD, no debemos olvidar que también existen estudios sobre el retraso en el diagnóstico de los tumores cerebrales, donde se ha documentado dificultades para el diagnóstico y esto se refleja a veces en intervalos largos de tiempo entre la sintomatología y el diagnóstico.⁽³⁾

Gjerris et al. encontró un intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de más de 6 meses en el 50% de 316 niños en los que se diagnosticaron tumores intracraneales durante los años 1935-1959.^(11,12,13)

En un estudio realizado por Wilne et al. en una cohorte de 200 pacientes pediátricos, el intervalo entre lo síntomas y el diagnóstico era de 2,5 meses.⁽⁹⁾

En otro estudio realizado en el 2009 se encontró que este intervalo era de 60 días, esto tal vez gracias a el avance de los estudios de imagen como

Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética.⁽²⁾.

En un estudio realizado por Kukal et al. en el 2008, en niños diagnosticados con algún tumor cerebral, definieron un intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico al cual definieron como intervalos sintomáticos prediagnósticos (ISPD), se distribuyeron los pacientes en medianas y en rangos intercuartiles, estos intervalos se dividieron en día 0 a 30 días al diagnóstico, el segundo del día 31- a 60 días, el tercero de 61-180 días y por ultimo de 181-365 días; a cada uno de estos grupos se les calculo su sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a 10 años por el método de Kaplan-Meier, encontrando que el grupo con la ISPD más largo (≥ 180 días), la sobrevida fue más alta (sobrevida global de 86% y sobrevida libre de enfermedad de 61%), y el grupo con menos sobrevida fue el del ISPD 20-59 días (sobrevida global de 61% y sobrevida libre de enfermedad de 39%). Estas diferencias fueron significativas tanto para la sobrevida global ($P < 0,001$) y la sobrevida libre de enfermedad ($P = 0,029$).⁽²⁾

Por otro lado Flores et al. demostraron un intervalo medio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de 26 semanas para los tumores cerebrales pediátricos, en contraposición a 4.5 y 2.8 semanas para la leucemia aguda y tumores de Wilms, respectivamente, con un valor significativo de $p < .0001$.^(15,16,17)

En adultos entre 15-29 años, se analizó el lag-time definido por ellos como el inicio de la sintomatología hasta la confirmación diagnóstica por patología encontrando en el caso de tumores cerebrales una media de 94 días.⁽¹⁷⁾

Se ha estudiado el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, de acuerdo a diferentes histologías en tumores cerebrales; como se muestra en el

estudio realizado por Arnautovic et al. en el 2015 donde analizan este intervalo específicamente en los en gliomas de bajo grado. Se trató de un estudio retrospectivo donde se analizaban la duración de los síntomas como variable continua y una variable categórica (usando puntos de corte de 3, 6 y 12 meses). La prueba exacta de Fisher y la prueba de chi-cuadrado se utilizaron para comparar variables categóricas. El mayor intervalo de síntomas al diagnóstico se asoció significativamente con el grado I con una $p = 0,03$.⁽¹⁸⁾

Halperin et al. evaluó si existen asociación entre el inicio de los síntomas y el grado histológico en meduloblastomas encontrando que la duración media de los síntomas de pacientes fue de 8 semanas, y encontró una asociación inversamente proporcional entre la duración de los síntomas y el estado de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

En diferentes estudios se ha determinado las causas en el retraso del diagnóstico de los tumores cerebrales, y si esto afecta adversamente el pronóstico.

El primer paso para el diagnóstico de astrocitomas es cuando el paciente refiere sintomatología neurológica, en el caso de tumores cerebrales esta sintomatología y el diagnóstico puede variar por lo datos vagos y falta de especificidad de los síntomas ya que pueden estar asociados a diversas enfermedades. El periodo entre el signos o síntomas inicial y el diagnóstico histopatológico se ha denominado “lag-time al diagnóstico”, se ha estudiado este lag-time en general en los tumores cerebrales, pero la información sobre el intervalo entre los signos, síntomas y el diagnóstico es escasa en el caso de astrocitomas

JUSTIFICACIÓN

El tiempo de diagnóstico de tumores cerebrales en niños es de los más largos, en comparación de otros tumores en la edad pediátrica. El retraso en el diagnóstico lleva consigo un retraso en el inicio del tratamiento de estos pacientes.^(15,16,17)

Posiblemente el retraso en los diagnósticos no refleje una mala atención médica por parte de médicos de primer contacto o por minimización de la sintomatología por parte de los padres; sino más bien podría deberse a las características biológicas de cada tumor y por lo tanto lag-time diagnósticos largos no repercutan en el pronóstico y sobrevida de los pacientes pediátricos con tumores cerebrales.

Se necesitan estudios que analicen el lag-time diagnóstico y el impacto en la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes.

Independiente de los resultados actuales, el diagnóstico precoz sigue siendo una prioridad. Los pacientes con tumores agresivos biológicamente son propensos a beneficiarse de un comienzo temprano de la terapia antineoplásica, y los pacientes con tumores de crecimiento lento podrían ser rescatados de los déficits funcionales irreparables.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la asociación que existe entre el grado de malignidad y el lag-time diagnóstico en pacientes pediátricos con astrocitomas?

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la asociación entre el lag-time diagnóstico y el grado de malignidad de los astrocitomas en pacientes pediátricos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir los signos y síntomas iniciales en niños con astrocitomas.

HIPÓTESIS

Los niños con astrocitomas de bajo grado de malignidad presentarán un lag-time diagnóstico más prolongado, en cambio los con niños tumores de alto grado de malignidad presentarán un lag-time diagnóstico más corto.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio.

Observacional, retrospectivo, comparativo y transversal.

B. Universo de trabajo.

Pacientes de 0 a 16 años 11 meses de edad diagnosticados con astrocitoma de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social de 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2015.

C. Tamaño de la muestra.

Se decidió un tamaño de muestra a conveniencia. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

D. Lugar de realización.

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

E. Criterios de selección.

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 17 años.
- Pacientes de ambos géneros
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de astrocitomas

Criterios de no inclusión

- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Pacientes que no hayan sido sometidos a biopsia diagnóstica.

F. Descripción de variables del estudio.

Tabla 2. Descripción de variables del estudio					
Nombre	Tipo	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Grado de malignidad	Independiente	Cualitativo ordinal	Clasificación patológica de una enfermedad	Clasificación de la OMS	<ul style="list-style-type: none"> • Grado I • Grado II • Grado III • Grado IV
Lag- Time al diagnóstico	Independiente	Cuantitativa	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico	Meses transcurridos en que se presentó el primer signo o síntoma y se estableció el diagnóstico.	Meses
Edad al diagnóstico	Universal	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona hasta el momento del diagnóstico.	Es la edad cronológica anotada en el expediente del momento en el cual es ingresado por primera vez el paciente.	Años
Sexo	Universal	Cualitativa nominal	Condición orgánica en la cual un organismo es clasificado como mujer u hombre en base a sus órganos reproductivos.	Sexo que se encuentra registrado en el expediente.	Masculino Femenino
Tipo Histológico	Universal	Cualitativa nominal	Diferenciación y tipo predominante celular de un tejido en su evaluación microscópica	Tipo histológico descrito en el reporte de patología	<ul style="list-style-type: none"> • Pilocítico • Subependimario de células gigantes • Difuso (Fibrilar) • Gemistocítico • Protoplasmático) • Xantastrocitoma pleomórfico • Anaplásico • Pilocítico maligno • Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico • Gliomatosis cerebri • Glioblastoma • Glioblastoma de células gigantes • Gliosarcoma

Síntomas y signos	Universal	Cualitativa nominal	Manifestación objetiva de una alteración orgánica o funcional. La referencia subjetiva de una alteración orgánica o funcional.	Referencia por el paciente o familiar de algún síntoma o signo.	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Ataxia • Náuseas y vomito • Nistagmus • Crisis convulsivas • Dolor cervical • Cambios de comportamiento • Alteraciones en pares craneales • Alteraciones visuales • Parestesias • Escoliosis
Localización	Independiente	Cualitativa nominal	Localización del tumor primario	Localización del tumor primario	<ul style="list-style-type: none"> • Supratentorial • Infratentorial

G. Desarrollo del estudio.

1. Se buscaron a los pacientes con diagnóstico de astrocitoma a través del registro del Servicio de Oncología. De esta información se generó una segunda lista de pacientes elegibles para la consulta de sus expedientes.
2. 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 cada expediente se obtuvo la información con base a la cédula prediseñada (Anexo I). La cédula fue llenada con la información obtenida en el expediente.
3. Con las cédulas llenadas se vació la información de las cédulas en una base electrónica del programa estadístico SPSS.

H. Análisis estadístico.

Para la 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 las medianas de lag-time entre los grados de malignidad se realizó con la prueba Kruskal Wallis. También se utilizó chi-cuadrada para la comparación de proporciones.

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

I. Aspectos éticos.

El presente estudio se encuentra 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.

En este estudio se analizaron los expedientes de los pacientes diagnosticados con astrocitoma en forma retrospectiva por lo que no fue necesario el consentimiento informado, sin embargo se guardó el anonimato y la 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 No. Folio F-2016-3603-27

J. Apoyo financiero

Para el desarrollo del estudio no se requirió de apoyo financiero.

K. Cronograma de actividades.

Ver anexo II

RESULTADOS

El presente es un estudio retrospectivo realizado en el servicio de Oncología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período comprendido del 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre de 2015.

Se revisaron un total de 91 expedientes de pacientes con diagnóstico de astrocitoma establecido por el servicio de patología de esta unidad.

De los 91 pacientes estudiados 42 (46.2%) fueron hombres y 49 (53.8%) mujeres, con una relación H:M de 0.85:1, siendo prevalente la presentación en mujeres (Tabla 3).

En cuanto a la edad al diagnóstico, tuvo una variación de 1 año a 16 años con una mediana de 9 años. El lag-time diagnóstico se encontró con una mediana de 4 meses, con un rango desde menos de un mes a 150 meses.

Por localización, la más frecuente fue la supratentorial presentándose en 56 pacientes (61.5%) contra la localización infratentorial 35 paciente (38.5%). (Tabla 3)

Por histología encontramos la variante fibrilar y pilocítico se presentaron de igual manera en 26 pacientes (28.6%), la variante anaplásica en 15 de los pacientes (16.5%), glioblastoma en 12 (13.2%), la variante difusa en 8 (8.8%), y por ultimo las variantes xantoastrocitoma pleomórfico y células gigantes subependimario en 2 pacientes (2.2%). Es decir solo el 29.6% corresponden a histologías de alto grado de malignidad (Grado III y IV) y el 70.3% restante a histologías de bajo grado de malignidad (Grado I y II). (Tabla 3)

Tabla 3. Características de los 91 pacientes con astrocitoma en la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Datos		N	%
Sexo			
	Femenino	49	53.8
	Masculino	42	46.2
Histología			
	Fibrilar	26	28.6
	Pilocítico	26	28.6
	Anaplásico	15	16.5
	Glioblastoma	12	13.2
	Difuso	8	8.8
	Células gigantes Subependimario	2	2.2
	Xantoastrocitoma pleomórfico	2	2.2
Grado			
	I	28	30.8
	II	36	39.6
	III	15	16.5
	IV	12	13.4
Localización			
	Supratentorial	56	61.5
	Infratentorial	35	38.5

Asociando la histología con localización encontramos que 20 pacientes (35.7%) de los pacientes con localización supratentorial corresponden a histologías de alto grado de malignidad, mientras que 7 pacientes (20%) de los localizados a nivel infratentorial corresponden a histologías de alto grado.

De acuerdo a los signos y síntomas que presentaron los pacientes, la cefalea fue el síntoma más frecuente, presente en el 48.4% de los casos con una mediana de lag-time diagnóstico de 3 meses, seguido de náusea y vómito, así como alteraciones de pares craneales ambas se presentaron en el 11% de los pacientes con una mediana de lag-time diagnóstico de 6 meses y 2 meses respectivamente. (Tabla 4)

Tabla 4. Signos y síntomas iniciales de 91 pacientes con astrocitoma en la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Síntoma o signo inicial	Frecuencia	%
Cefalea	44	48.4
Nauseas y vomito	10	11
Alteraciones de pares craneales	10	11
Crisis convulsivas	8	8.8
Ataxia	7	7.7
Dolor cervical	4	4.4
Nistagmus	3	3.3
Cambios de comportamiento	2	2.2
Parestesias	2	2.2
Escoliosis	1	1.1

De acuerdo a la asociación de lag-time diagnóstico con la histología, encontramos que los signos y síntomas con más de 6 meses de evolución, el 29.6% de los pacientes tuvo con histología de alto grado y el 37.5% con histología de bajo grado. En contraste, con aquéllos en quienes los signos y síntomas tenían menos de 6 meses de evolución, el 70.4% tuvo histología de alto grado, en contraste con 62.5% con histología de bajo grado esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.47$). (Tabla 5)

Tabla 5. Asociación de duración de signos y síntomas con el grado de malignidad

Tiempo	Bajo grado (Grado I y II)	Alto grado (Grado III y IV)
	n (%)	n (%)
< 6 meses	40 (62.5)	19 (70.4)
> 6 meses	24 (37.5)	8 (29.6)
Total	64 (100)	27 (100)

Por último, en la Tabla 6 se compara el lag-time diagnóstico de acuerdo con el grado de malignidad; como se observa, las medianas de tiempo de los cuatro grupos son muy similares, por lo cual no hubo diferencia estadística ($p = 0.24$)

Tabla 6. Comparación del lag-time diagnóstico (meses) de acuerdo al grado de malignidad.

Valor	Grado I n = 28	Grado II n = 36	Grado III n = 15	Grado IV n = 12
Mediana (meses)	4.0	4.0	3.0	4.5
Mínimo - máximo	< 1 – 60	1 – 150	1 – 7	< 1 – 59

DISCUSIÓN

El presente es un estudio original, en el cual se presenta la asociación entre el tiempo de los signos y síntomas de niños con astrocitoma y su grado de malignidad.

Mucho se ha hablado en los últimos años de la detección oportuna como elemento vital para lograr la curación de estos niños, sin embargo a la luz de la experiencia obtenida en este hospital, más parece asociarse a histologías agresivas de un tumor cerebral con una rápida detección de estos signos y/o síntomas más severos, más que por una mejora en el proceso que se lleva a cabo hasta obtener el diagnóstico de certeza.

A la inversa, histologías menos agresivas darían como resultado una duración de signos y síntomas más prolongados y no contrariamente pueden asociarse con una mala praxis que ocasione un retardo en el diagnóstico, debido a que los signos y síntomas más frecuentes como la cefalea pueden tener un sin fin de posibilidades diagnósticas, más allá tumores de histologías de bajo grado podrían tener evoluciones incluso de años. Justificando esto por fenómenos adaptativos intracraneales presentes ante un tumor de muy lento crecimiento muchas veces incluso sin afección neurológica inicial.

En contraste con publicaciones realizados previamente en donde se habla de tiempos de diagnósticos como el presentado por Wilne et al. donde el intervalo entre lo síntomas y el diagnóstico era de 2,5 meses, en nuestra experiencia la media de diagnóstico de un niño con un tumor cerebral en nuestra institución se encontró una mediana de 4 meses y se asoció en su mayoría con histologías de bajo grado de malignidad.⁽⁹⁾

Otro punto importante encontrado en nuestra revisión, es la alta frecuencia de alteraciones de pares craneales en nuestra población, siendo esta presente en el 11%, no siendo los tumores de tallo cerebral (DIP) los de esta cifra, más bien asociado esto a grandes volúmenes tumorales.

De acuerdo a la literatura internacional, en especial en Reino Unido, se ha determinado que un paciente con un tumor cerebral, en promedio es visto y revisado por al menos 6 médicos antes de establecerse el diagnóstico. En nuestro estudio no pudimos determinar esta cifra, pero si el lag-time diagnóstico que cómo ya se comentó es mayor en histologías de bajo grado. A este respecto consideramos que una postura prudente es la realización de estudios de imagen ante cualquier paciente que presente sintomatología mayor a 3 meses, independientemente cual sea la histología ya que esto finalmente lleva la posibilidad de una mayor oportunidad quirúrgica para resección completa de la tumoración.

Por otro lado, las histologías de alto grado darán sintomatología más temprana, deberán ser atendidos en unidades con alta capacidad resolutiva y será, en estos casos, imperativo un diagnóstico lo más pronto posible antes que el paciente presente complicaciones propias del tumor, como lo es la hipertensión endocraneana.

CONCLUSIONES

1. El diagnóstico más rápido en un niño con astrocitoma está asociado a signos y síntomas más agresivos, los cuales están dados por histología de alto grado de malignidad, características biológicas del tumor y por la localización.
2. Los niños con astrocitoma de bajo grado de malignidad presentan fenómenos adaptativos intracraneales que permiten una evolución más larga de la enfermedad antes de ser diagnosticada
3. La detección más temprana de un niño con un tumor cerebral, esta dada por la histología de la tumoración mas que por la impericia médica de no poderlo diagnosticar oportunamente
4. Deberán continuar los esfuerzos para el diagnóstico oportuno, y más que eso, el tratamiento especializado en cuanto un niño con tumor cerebral independientemente de su grado de malignidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. López E, Cerecedo F, Sepúlveda A et al. Astrocitomas en pediatría. Factores pronósticos y sobrevida. *Gaceta Médica Mexico*. 1997;133(3):231-235.
2. 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*. 2008;168(3):303-310.
3. López E, Sepúlveda A, Rioscovián A et al. Sobrevida de los pacientes con astrocitoma de alto grado que expresan el antígeno Ki67, atendidos en un hospital de pediatría. *Gaceta Médica de México*. 2010;146(2):118-123.
4. Pizzo Poplack D. *Principles And Practice Of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
5. Chintagumpala M, Gajjar A. Brain Tumors. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(1):167-178.
6. López E, Rioscovian A, Betanzos Y, Ruiz R, Sepúlveda A. Alteraciones cromosómicas y supervivencia en pacientes con astrocitomas. *Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2014;52(2):s98-s103.
7. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(5):547-547.
8. Louis D, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-820.
9. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2007;8(8):685-695.

10. Wilne S, Collier J, Kennedy C et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *European Journal of Pediatrics*. 2011;171(1):87-93.
11. Gjerris F. Clinical Aspects and Long-term Prognosis of Intracranial Tumours in Infancy and Childhood. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008;18(2):145-159.
12. Gjerris F. Clinical aspects and long-term prognosis of infratentorial intracranial tumours in infancy and childhood. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1978;57(1):31-52.
13. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer M. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *European Journal of Pediatrics*. 2002;161:663-667.
14. Flores L, Williams D, Bell B, O'Brien M, Ragab A. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumours. *The American Journal of Disease of Children*. 1986;140(7):684-686.
15. Halperin E, Watson D, George S. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer*. 2001;91(8):1444-1450.
16. Mehta V, Chapman A, McNeely P, 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.
17. Martin S, Ulrich C, Munsell M, Taylor S, Lange G, Bleyer A. Delays in Cancer Diagnosis in Underinsured Young Adults and Older Adolescents. *The Oncologist*. 2007;12(7):816-824.

18. Arnautovic A, Billups C, Broniscer A, Gajjar A, Boop F, Qaddoumi I. Delayed diagnosis of childhood low-grade glioma: causes, consequences, and potential solutions. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(7):1067-1077.
19. M S, Lamont A, Alias N, Win M. Red flags in patients presenting with headache: clinical indications for neuroimaging. *The British Journal of Radiology.* 2003;76(908):532-535.

ANEXOS

ANEXO I

Hoja de recolección de datos			
Edad:	Sexo: Masculino Femenino		
Tipo histológico:	<ul style="list-style-type: none"> • Pilocítico • Subependimario de células gigantes • Difuso (Fibrilar, Gemistocítico, Protoplasmático) • Xantastrocitoma pleomórfico • Anaplásico • Pilocítico maligno • Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico • Gliomatosis cerebri • Glioblastoma • Glioblastoma de células gigantes • Gliosarcoma 		
Grado de la OMS:	<ul style="list-style-type: none"> • Grado I • Grado II • Grado III • Grado IV 		
Localización:	Supratentorial		Infratentorial
Fecha de inicio de los síntomas:	Síntomas que presento:	Cefalea	
		Ataxia	
		Náuseas y Vómito	
		Parestesias	
		Nistagmus	
		Crisis convulsivas	
		Dolor lumbar o cervical	
		Cambios de comportamiento	
		Alteraciones de pares craneales	
		Parestesias	
Escoliosis			
		Otros:	
Fecha de diagnóstico:			

ANEXO II

	2015						2016							
	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Enero	Feb	Marzo	Abril	Mayo	Jun	Jul	Ago
Revisión bibliográfica	■													
Realización de protocolo				■										
Envío a comité local										■				
Recolección de datos													■	
Análisis de resultados													■	
Presentación de tesis														■
Envío a publicación														■