



MINDEFENSA



Caracterización de los pacientes pediátricos con neoplasias primarias del sistema nervioso central en HMC desde 2015-2020.

Investigador principal:

Camilo Andres Sanchez Martin MD.
Residente de Neurología Pediátrica, Universidad Militar Nueva Granada.

Co investigadores:

Juan Esteban Cote Orozco MD.
Neurólogo Pediatra, Universidad Militar Nueva Granada.
Profesor Clínico.
Hospital Militar Central

Agustín Dario Contreras Acosta MD.
Pediatra Hemato Oncólogo, Universidad Militar Nueva Granada.
Profesor Clínico.
Hospital Militar Central.

Asesores Temáticos:

Elsa Jimena Cortés Jaramillo MD. Neuropatóloga.
Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central
Profesor Clínico.
Hospital Militar Central.

Asesor Epidemiológico:

Luis Enrique Farias Curtidor MD.
Médico Pediatra, Especialista en Epidemiología, Docente en Investigación.
Universidad Militar Nueva Granada.

Asesor Estadístico

Gerardo Ardila
Msc Estadística, Hospital Militar Central

Agradecimientos



MINDEFENSA



Servicio de Neurología Pediátrica

Grupo Neurociencias HMC - Colciencias Categoría B
Hospital Militar Central
Universidad Militar Nueva Granada

Proyecto 2021 – 054
Junio 2021



MINDEFENSA



TABLA DE CONTENIDO:

	PAGINAS.
PORTADA	1
TABLAS DE CONTENIDO, TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS	3
RESUMEN	4
IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA.	6
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	7
a) General	7
b) Específicos.	7
c) Hipótesis	7
METODOLOGÍA	7
a) Tipo y diseño general del estudio	7
b) Población.	8
c) Selección y tamaño de muestra.	8
d) Criterios de inclusión y exclusión	8
e) Intervención propuesta (sólo en los estudios de intervención)	9
f) Procedimientos para la recolección de información, instrumentos utilizar y métodos para el control de calidad de los datos	9
PLAN DE ANÁLISIS	11
a) Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables	11
b) Programas a utilizar para análisis de datos.	11
ASPECTOS ÉTICOS	12
a) Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos	12
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
ANEXOS	



MINDEFENSA



3. RESUMEN ESTRUCTURADO:

INTRODUCCIÓN: Las neoplasias del sistema nervioso central son las segundas más comunes en población pediátrica solo superadas en prevalencia por las leucemias, siendo entonces los tumores sólidos más comunes en este grupo etario. Así mismo son la causa de mayor morbimortalidad en cáncer infantil y representa hasta el 3,5% de todas las muertes por patologías neoplásicas en pacientes entre los 0 y 14 años. El presente estudio realiza un análisis y descripción de las características clínicas desde los síntomas, los hallazgos clínicos con los signos al examen físico, la correlación del diagnóstico radiológico prequirúrgico o pre-biopsia comparativamente con el confirmatorio histológico y los perfiles inmunohistoquímicos en una cohorte de pacientes pediátricos del Hospital Militar Central en la ciudad de Bogotá, Colombia.

MÉTODOS: Este es un estudio retrospectivo descriptivo, evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital Militar Central (HMC). En el cual se realiza una búsqueda de historias clínicas mediante códigos diagnósticos de CIE-10 entre los códigos C71, (neoplasias del cerebro), C72 (neoplasias de la medula espinal, par craneal y otras partes del sistema nervioso central) y subíndices 1-9, se procede a tomar registros de historia clínica comprendidos entre el primero de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2020, del sistema de gestión de historias clínicas del HMC en la ciudad de Bogotá, Colombia. Se realiza un análisis estadístico descriptivo de los datos y las variables descritas desde las variantes demográficas tales como edad, departamento de procedencia, estrato socio económico y sexo, así como de las variantes en los motivos de consulta, los hallazgos clínicos, la descripción de los diagnósticos imagenológicos y los confirmatorios histológicos y derivado de estos su perfil inmuno histoquímico. Se realizan mediciones porcentuales y medidas de tendencia central de los mencionados datos.

RESULTADOS: Las características demográficas de la presente población muestran una distribución similar de casos entre hombres y mujeres, con una



MINDEFENSA



prevalencia ligeramente mayor en los adolescentes y con una prevalencia importante de este tipo de patologías en los pacientes que pertenecen a estratos socio económico bajo y bajo-medio. La característica clínica de la presente cohorte se encontró que la cefalea es el síntoma más usual con un 46,6%, seguido de las convulsiones con una prevalencia del 22% y la parálisis de pares craneales con un 8,8% como manifestación inicial. En cuanto a los signos clínicos el papiledema con un 33,3% y signos de hipertensión endocraneal en un 37% son los más reportados. Los estudios imagenológicos mostraron una correlación del 64% entre el diagnóstico imagenológico y el diagnóstico histológico definitivo para la presente serie de casos. La lesión más común es el astrocitoma con un 24,4%, luego los gliomas 22,2% y meduloblastomas en 13,3%. En la inmunohistoquímica el marcador KI-67 está por debajo de la media reportada con un 27,1%, mientras para P53 los valores de este estudio son similares a los reportados con una media de 43,3%, la β -Catenina no se encontró en ninguno de los pacientes, pero los estudios revisados su positividad era cercana al 20% y que suele encontrarse en pacientes más jóvenes o pediátricos.

CONCLUSION: Las neoplasias primarias del SNC son el segundo tumor más común en población pediátrica a nivel global, para nuestra población si bien se trata de la segunda patología oncológica pediátrica más usual, la prevalencia varía entre el 13-17% por año en comparación a casi el 25% reportado por las series publicadas. El presente grupo de pacientes del HMC representa 3-4% de los casos de neoplasias primarias de SNC en población pediátrica por año a nivel país convirtiéndolo en un centro de referencia para el manejo de estas patologías a nivel nacional. Las convulsiones son el síntoma inicial de consulta más importante, los signos de hipertensión endocraneal y el papiledema el signo más común, lo cual difiere con las series publicadas globalmente, a nivel radiológico la tasa de correlación con histología es del 64% y en cuanto a los tipos histológicos hallados el astrocitoma es el tipo tumoral más descrito, los perfiles inmuno histoquímicos de la presente cohorte difieren en cuanto a marcación de β -Catenina y Ki-67, pero



MINDEFENSA



concordantes en el parámetro de P53 en relación a los descrito en otros estudios similares.

PALABRAS CLAVE: tumores primarios de sistema nervioso central, Neoplasia en niños, Epidemiología local.

4. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

Las enfermedades neoplásicas de la edad pediátrica son un grupo de patologías heterogéneas que tienen un gran impacto tanto a nivel social como económico para la sociedad, haciendo parte de las patologías consideradas de alto costo. Dentro de los parámetros de vigilancia para nuestro país se ha establecido la ficha de notificación obligatoria y las leyes de atención integral a los pacientes con patologías neoplásicas dados por la ley 1388 de 2010 que creó el registro nacional de cáncer infantil (ley del cáncer) y la resolución 2590 de 2012 que genera la obligatoriedad de la notificación del cáncer en menores de 18 años.

Las neoplasias del sistema nervioso central son las segundas más comunes en población pediátrica solo superadas en prevalencia por las leucemias, esto las convierte en los tumores sólidos más comunes en este rango etáreo. Conocer su comportamiento en la población colombiana, estableciendo comparaciones en cuanto a las características clínicas histológicas e inmunohistoquímicas de estos pacientes nos permitirá realizar comparaciones con otras caracterizaciones registradas en la literatura a nivel internacional, puesto que no existen hasta el momento publicaciones locales que nos permitan dichos análisis.

Desconocer el comportamiento propio de la población local, hace susceptible al sistema de salud general y de aseguramiento a que se presenten retrasos en la realización de aproximaciones diagnósticas y estudios que podrían mejorar la sobrevida, modificar la mortalidad y disminuir los costos relacionados con las secuelas o consecuencias derivadas. Igualmente es una herramienta que ayuda a determinar las posibles acciones a realizar desde los programas en salud pública para optimizar el aspecto diagnóstico basado en la clínica y aproximación a un pronóstico desde la histología e inmunohistoquímica en esta población vulnerable.



MINDEFENSA



5. OBJETIVOS

a) General:

Describir las características epidemiológicas, demográficas, histológicas e inmunohistoquímicas de los pacientes pediátricos con neoplasias primarias del sistema nervioso central en el Hospital Militar Central entre los años 2015 a 2020.

b) Específicos:

- Analizar las características sociodemográficas relacionados con las neoplasias del sistema nervioso central en la población pediátrica del Hospital Militar Central entre los años 2015-2020.
- Describir los perfiles inmunohistoquímicos realizados mediante el uso de la beta catenina y el p53 en los pacientes pediátricos con neoplasias del sistema nervioso central en el Hospital Militar Central entre los años 2015-2020.
- Relacionar los hallazgos imagenológicos con el diagnóstico histológico definido dado por la patología y perfil inmuno histoquímico.
- Contrastar los hallazgos de la población objeto del presente estudio con el comportamiento y características a nivel local, nacional y global de los pacientes con neoplasias primarias del sistema nervioso central en edad pediátrica.

c) Hipótesis:

Describir la asociación de distintas variables sociodemográficas (grupo etario, sexo, lugar de residencia), y hallazgos de estudios inmunohistoquímicos e histopatológicos de las neoplasias del SNC en la población pediátrica del Hospital Militar Central durante el periodo de tiempo de 2015-2020.

6. MÉTODOS

a) Diseño de la investigación:

Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo observacional, con componente analítico ya que se calcularán posibles relaciones y odds de prevalencia, obteniendo los datos clínicos de las historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de neoplasia primaria de sistema nervioso central que cumplan con los criterios de



MINDEFENSA



inclusión y exclusión durante el periodo comprendido por los años 2015 a 2020, que consulten a los servicios de neurología pediátrica, neurocirugía y hematología pediátrica del Hospital Militar Central.

b) Población y muestra

Población base: Pacientes pediátricos diagnosticados con neoplasias primarias de sistema nervioso central.

Población accesible: Pacientes pediátricos diagnosticados con neoplasias primarias de sistema nervioso central en el hospital militar central entre 2015 -2020, con estudios de radiología, histología e inmunohistoquímica.

Población elegible: Pacientes pediátricos diagnosticados con neoplasias primarias de sistema nervioso central en el hospital militar central entre 2015 -2020 y que tuviesen los estudios completos para permitir el análisis de las variables indicadas en el presente estudio para su descripción.

c) Selección y tamaño de la muestra:

El tamaño y selección de la muestra será tomado a partir de un muestro no probabilístico a conveniencia, tomando todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión durante el tiempo estipulado de recolección.

d) Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos entre los 0 y 17 años, 11 meses y 31 días de vida, de sexo masculino y femenino, atendidos en el Hospital Militar Central entre los años 2015 a 2020, que tengan registro por historia clínica de atención relacionada a diagnósticos de neoplasia primaria de sistema nervioso central.
- Paciente que tengan estudios de patología y marcadores inmuno histoquímicos completos y disponibles en el sistema de historia clínica y laboratorio de patología del hospital militar central.



MINDEFENSA



- Que cuenten con historia clínica en donde se describan el tiempo de inicio de los síntomas, los hallazgos al examen físico y que cuenten con los resultados de estudios histológicos e inmuno histoquímicos que incluyan KI-67, P-53 y B-Catenina.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes pediátricos con diagnósticos diferentes a neoplasia de sistema nervioso central, cuyos resultados de patología con estudios histológicos y de inmuno histoquímica no estuviesen disponibles en el registro de historia clínica, fuesen extrainstitucionales o que los datos clínicos requeridos para su inclusión estén incompletos.
- Paciente pediátrico con diagnóstico de neoplasia primaria de sistema nervioso central que fuese atendido o manejado en institución diferente a el hospital militar central y que por la mencionada razón no sea posible la consecución de la información solicitada para el estudio en curso.

e) Procedimientos para la recolección de información, instrumentos utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.

La recolección de los datos será realizada por el Dr. Camilo Sanchez Martin, autor de el presente estudio y médico residente del servicio de neurología pediátrica de la Universidad Militar Nueva Granada. Se realiza un primer filtro de búsqueda bajo el sistema Dinámica Gerencial bajo los códigos diagnósticos del CIE-10 (C71 Neoplasias malignas del cerebro y C72 Neoplasias malignas de la médula espinal, del par craneal y otras partes del sistema nervioso central y sus subíndices numerales del 0-9), bajo un filtro de rango de fechas que se realizara de año en año, iniciando por el 2015 y de manera consecutiva hasta el año 2020. Luego se procede a filtrar las historias de acuerdo a la edad del paciente y todas aquellas atenciones que correspondan a mayores de edad serán descartadas, luego de determinar que los casos correspondan a pacientes menores de edad con los mencionados códigos diagnósticos se procede a revisar las historias y valoraciones así como los resultados de imagenología y patología asociados a estas, luego de esto se procede



MINDEFENSA



a identificar según los datos dispuestos en dichos documentos en donde se realizar la aplicación de las variables y su organización en un documento de hoja de calculo de Excel, iniciando por las características demográficas entre las cuales se incluye el departamento de procedencia y residencia, el estrato socio económico al que pertenece, la edad en años cumplidos al momento de la consulta y finalmente el sexo.

En la segunda parte se procede a tomar en consideración los motivos de consulta de los pacientes y los síntomas asociados, así como los signos clínicos que se registren en la historia clínica, seguido del hallazgos imagenológico inicial y si se correlaciona con el hallazgos histológico, finalmente se toman en consideración los marcadores de inmuno histoquímica y finalmente el porcentaje de resección logrado en la intervención de la neoplasia, en algunos casos se describirá cuando sea relevante si se asocia a patología o síndrome y si requirieron de una re intervención quirúrgica.

Este estudio no requiere de elementos o equipos especiales, solamente se utilizaran dos computadores, uno de estos perteneciente al servicio de neurología pediátrica desde donde se realizaran las consultas en el sistema Dinámica Gerencial y un segundo equipo portátil en el cual se registraran los datos obtenidos y que se consignaran en la plantilla de hoja de cálculo de Excel previamente descrita, la plataforma de office utilizada usa los permisos otorgados por las licencias adjudicadas por la Universidad Militar Nueva Granada a sus médicos residentes.

Al tratarse de un estudio retrospectivo y descriptivo, no se requiere la realización de abordaje de los sujetos objeto del estudio, sin embargo, se garantiza la protección de la identidad de cada uno de los pacientes de la presente cohorte, pues sus números de documento o cualquier otro dato de identificación personal serán ocultos y no se incluirán en el resultado o publicación derivada de la misma.

f) Calidad de dato, control de sesgos y error:

Sesgo de recolección de población: La cohorte que se incluída en el estudio, se obtuvo de forma estricta, por medio de los criterios de inclusión y exclusión.



MINDEFENSA



Sesgo de seguimiento de población: Los pacientes incluidos en el estudio, tuvieron por lo menos un seguimiento por Neurología Pediátrica, Pediatría, hemato oncología pediátrica o neurocirugía en el Hospital Militar Central.

Sesgo de recolección de datos: Este estudio puede tener un sesgo de información debido a que se puede presentar la posibilidad de que no se encuentren todos los datos requeridos dentro de la historia clínica digital del hospital. Sin embargo, a todos los pacientes incluidos en el estudio se les recolectara toda la información de manera estandarizada ya definida en la tabla de variables.

La calidad fue revisada para asegurar que éstos estaban completos antes de la entrada de datos.

Los datos fueron digitados por duplicado en el programa Excel (Microsoft Corp., Redmond, Wash) y fueron corridos usando el programa real Statisticsts V7.7 abril 2021.

Todas las discrepancias en las dos bases de datos fueron corregidas usando los formatos originales de captura de datos.

7. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN:

Se utilizarán medidas de estadística descriptiva para describir la población con medidas de tendencia central como media, mediana y moda para las variables continuas como lo son: sociodemográficas, Así como medidas de dispersión como varianza y desviación estándar para dichas variables.

Se realizarán tablas de distribución de proporciones para las variables discontinuas de motivo de consulta inicial, síntomas neurológicos y signos clínicos, teniendo en cuenta además los pacientes que recibieron manejo quirúrgico y cuantos de estos requirieron reintervención.

Para la población se describirá también con medidas de estadística descriptiva los hallazgos de la evaluación imagenológica y su correlación con el resultado de histología y la presencia de marcadores inmunohistoquímicos en cada una de las muestras obtenidas.



MINDEFENSA



Por otra parte, se estimará la asociación entre los hallazgos imagenológicos y los resultados de histología obtenidos por el servicio de patología, con el fin de calcular y determinar la asociación entre las variables descritas.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El presente estudio se realizó siguiendo los parámetros establecidos por la reglamentación vigente en el país establecida por la Resolución Número 008430 de 1993 Título I de la investigación en seres humanos, Artículo 11, literal b investigación riesgo mínimo “La intervención o procedimiento deberá representar para el menor o el discapacitado una experiencia razonable y comparable con aquellas inherentes a su actual situación médica, psicológica, social o educativa. La intervención o procedimiento deberá tener alta probabilidad de obtener resultados positivos o conocimientos generalizables sobre la condición o enfermedad del menor o del discapacitado que sean de gran importancia para comprender el trastorno o para lograr su mejoría en otros sujetos “. Además, se tomó en cuenta los códigos internacionales de Núremberg, reporte de Belmont y la declaración de Helsinki

El estudio actual se define como riesgo mínimo, dado que es un estudio retrospectivo donde se realizó una revisión de historias clínicas sin realizarse intervenciones ni cambios en las variables fisiológicas, biológicas y psicológicas de los pacientes participantes. Los investigadores y asesores metodológicos son personas idóneas, con entrenamiento en el tratamiento de patologías neonatales, psiquiátricas y neurológicas.

La información obtenida de los pacientes es de carácter confidencial además de los instrumentos de recolección de datos, los cuales serán empleados únicamente por el grupo de investigación, no se utilizarán nombres, ni documentos de identidad, utilizando un número serial para la identificación.



MINDEFENSA



Se asegurará que la interpretación y análisis de datos sea a través de una metodología estandarizada y por el personal idóneo a la misma. El protocolo se presentó ante comité al comité de ética del Hospital Militar Central, el cual fue aprobado para su realización.

9. RESULTADOS:

La media de casos de neoplasias primarias de sistema nervioso central en menores de 18 años para Colombia en el periodo 2015-2020 es de 250,5 casos por año, lo que corresponde al 14,8% de todos los casos de neoplasias en pacientes menores de 18 años en el país en el mismo periodo de tiempo(1–5), para la ciudad de Bogotá la media de neoplasias de sistema nervioso central (SNC) en menores de 18 años es de 51 casos por año(6), de los cuales en el HMC se atienden en promedio 9 casos por año, que corresponden al 17,6% de los casos de Bogotá y el 3,6% del país(1).

Tabla 1. Perfil demográfico y clínico del estudio.

Número de casos	45 pacientes
Sexo	
• Masculinos	24 (53,3%)
• Femeninos	21 (46,6%)
Grupos de edad	
• Lactantes	5 (11,1%)
• Preescolares	8 (17,7%)
• Escolares	13 (28,8%)
• Adolescentes	19 (42,2%)
Nivel socio económico.	
• 1 (Bajo-bajo)	2(4,4%)
• 2 (Bajo)	16 (35,5%)
• 3 (Bajo-medio)	18 (40%)
• 4 (Medio)	4 (8,8%)
• 5 (Medio-Alto)	2 (4,4%)
• 6 (Alto)	1 (2,2%)
• Desconocido	2 (4,4%)

Fuente Nivel Socio Económico: Departamento Nacional de Estadística.

En cuanto a la descripción demográfica de la población, su distribución de casos por es similar a la reportada en la literatura mundial con pacientes masculinos en un 53,3% y una prelación de 1,25:1; En cuanto a su distribución por grupos de edad, la mayoría de los pacientes del presente estudio pertenecen al grupo de adolescentes con el 42,2%, seguidos de los escolares con un 28,8%, los preescolares y lactantes



MINDEFENSA



en un 17,7% y 11,1% respectivamente, de la misma manera se encuentra que la mayoría de los pacientes de la presente cohorte son de estrato medio-bajo con un 40% de los casos en este grupo socioeconómico (Tabla 1).

La mayoría de los síntomas iniciales se relacionan con el aumento de la presión intra craneal(5,14), siendo los más comunes cefalea y emesis (2,6,15), otros motivos de consulta inicial son somnolencia, confusión, náusea o compromiso de pares craneales en especial paresias del sexto par craneal, convulsiones y deterioro cognitivo(1,5); para los pacientes incluidos en el presente estudio el síntoma de consulta más común es cefalea con un 46%, seguido de las convulsiones en 22,2%, parálisis de pares craneales en un 8,8%, emesis y somnolencia en el 6,6%, sensación vertiginosa en un 4,4% y alteraciones visuales e irritabilidad en un 2,2%. En el estudio de Sharma, que incluye 47 pacientes pediátricos con neoplasia de SNC entre los 10 meses y 17 años, el síntoma más común fue el vómito en el 89,4% de los casos, en segundo lugar, cefalea con un 87,2% y alteraciones visuales hasta en el 44,7% (1).

Tabla 2. Diagnostico Histológico por Grupo de edad.

Diagnostico Histológico	Lactantes	Pre Escolares	Escolares	Adolescentes
Astrocitico (n:11)	2	0	4	5
Embrionarios (n:5)	0	1	1	3
Ependimario (n:5)	1	3	0	1
Glioma (n:10)	1	2	4	3
Meduloblastomas (n:6)	0	2	2	2
Meningiomas (n:1)	1	0	0	0
Oligodendrogial (n:3)	0	0	2	1
Pineales (n:3)	0	0	0	3
Plexos coroideos (n:1)	0	0	0	1
Total:	5	8	13	19

Referencias de rango de edad: organización mundial de la salud.

Al examen físico y signos encontrados durante este, diferentes series incluyen papiledema, ataxia, disimetría o síntomas de motoneurona superior (1,5,6), otros estudios en donde se valoran características similares se destaca la incidencia clínica de papiledema y lo reportan hasta en el 72,3% de los pacientes, seguido de déficit neurológico en un 74,4% de los casos principalmente dado por paresia de pares craneales (1,14); Mientras que en la presente cohorte el hallazgo más



reportado es la presencia de signos de hipertensión endocraneal en 37,7%, sin embargo, no se especifica cuál, en segundo lugar se reporta papiledema con un 33%, disimetría y ataxia con un 11,1% para cada uno de estos y finalmente signos de motoneurona superior en un 6,6%. (Tabla 3)

Tabla 3. Motivos de consulta y Signos clínicos	
Motivo de Consulta	
• Cefalea	21 (46,6%)
• Vomito o emesis	3 (6,6%)
• Parálisis de pares	4 (8,8%)
• Mareo o vértigo	2 (4,4)
• Convulsiones	10 (22,2%)
• Alteración visual	1 (2,2%)
• Somnolencia	3 (6,6%)
• Irritabilidad	1 (2,2%)
Signos Clínico	
• Hipertensión endocraneal	17 (37,7%)
• Papiledema	15 (33,3%)
• Motoneurona superior	3 (6,6%)
• Dismetría	5 (11,1 %)
• Ataxia	5 (11,1%)

Al momento de realizar una imagen en contexto de paciente pediátrico con sospecha de patología neoplásica primaria de SNC se debe considerar la edad(7,8), puesto que las lesiones supra tentoriales son más comunes en pacientes hasta los 2 años(9), mientras que en el grupo entre los 2-17 años la localización de estos suele ser infratentorial(8,10–12), en el presente grupo de pacientes se encontraron 5 casos en menores de 2 años que corresponden a un 11,1% de los casos de localización supratentorial, 2 se identificaron como astrocitomas, uno como glioma, un tumor endimario y un meningioma, siendo reconocidos desde la imagenología pre biopsia con una certeza diagnostica de 80%, pues uno de los casos de astrocitoma fue clasificado inicialmente por la localización de la lesión como un posible hamartoma, mientras que en los demás la imagenología acertó el tipo histológico reportado.

Las imágenes de resonancia en este tipo de patologías tienen diversas utilidades. Las secuencias T1 permiten determinar la localización anatómica y la presencia de realces con los medios de contraste, mientras que las imágenes obtenidas en secuencias T2 son más sensibles para detectar edema e infiltración tumoral



(14,17,20,22), la localización de las lesiones es un factor que permite dilucidar el posible diagnóstico definitivo, lesiones de localización supra tentorial e intra axial suelen ser astrocitomas como el de células gigantes sub endimarios (SEGA), glioblastomas multiformes o tumores neuro ectodérmicos primitivos (PNET), mientras que las lesiones en localización supra tentorial y extra axial se relacionan más con quistes aracnoideos, masas pineales o tumores del plexo coroideo (17,22). Para nuestra serie de pacientes las lesiones infra tentoriales fueron las más comunes en el 88% de los casos. Se identificaron por resonancia magnética cerebral 10 gliomas, 9 astrocitomas, 8 meduloblastomas, 3 craneofaringiomas, 5 lesiones endimarias, 2 tumores hipofisarios, 2 tumores pineales, un germinoma, un hamartoma, un meningioma, un tumor neuro ectodérmico, un tumor de plexo coroideo y una anomalía vascular, de los cuales el 64% coincidieron con el diagnóstico histológico definitivo, con un fallo en la impresión inicial diagnostica por imagen en 36% de los casos. (Tabla 4)

Tabla 4. Relación Hallazgos Radiológicos versus Histología.

Diagnostico Radiológico		Histología no concordante	% de Acierto	Diagnóstico Histológico Definitivo
• Glioma	10	3	70%	Astrocitico x3
• Astrocitoma	9	2	88%	Oligodendrogial x2
• Germinoma	1	1	0%	Astrocitico
• Ependimario	5	1	80%	Plexo coroideo
• Malformación Vascular	1	1	0%	Glioma
• Meduloblastoma	8	4	50%	Astrocitico x2 / ependimario x2
• Hipofisario	2	1	50%	Embriionario
• Craneofaringioma	3	0	0%	Pineal / Glioma
• Pineal	2	0	100%	-
• Meningioma	1	0	100%	-
• Hamartoma	1	1	0%	Astrocitico
• Neuro Ectodérmico	1	1	0%	Meduloblastoma
• Plexo coroideo	1	1	0%	Glioma

La resonancia cerebral con secuencias de perfusión es una herramienta que permite distinguir las neoplasias de bajo y alto grado, mediante el parámetro hemodinámico de cálculo de flujo sanguíneo cerebral. La espectroscopia es útil en el contexto del paciente con neoplasia de SNC porque diferencia la necrosis asociada a tumor o posterior a cirugía versus reaparición de lesión neoplásica, niveles altos de colina y otros metabolitos son indicativos de actividad tumoral, el hallazgo de metabolitos normales se asocia a edema y cambios posquirúrgicos (2,19).



MINDEFENSA



La sensibilidad del estudio de resonancia magnética cerebral para el diagnóstico definitivo comparado con el diagnóstico histológico varía en función principalmente de la localización de la lesión, esta certeza diagnóstica es cercana al 80% en tumores infra tentoriales y variable entre el 20-56% en lesiones supra tentoriales (23–25).

La determinación de las características histológicas es el parámetro de oro para determinar el plan de manejo en los pacientes con patología oncológica de SNC (1,7), la mayoría de estos procedimientos se realizan mediante biopsia estereotáxica en las que se tiene un rendimiento diagnóstico de hasta el 90%, en lesiones con un tamaño por imagen mayor a un centímetro cúbico (26,27), el cual decae hasta el 60-70% en lesiones de menor volumen. En las instituciones donde no se cuenta con los equipos necesarios para este propósito se usa la craneotomía con toma de biopsia y resección como la primera opción (3,15). En nuestra población se intervienen el 89% de los pacientes, la mayoría de estos mediante craneotomía y craniectomía, debido a que la mayoría de los casos cumplen criterios de intervención neuroquirúrgica inmediata. Cinco pacientes de la cohorte no son intervenidos, tres de estos tenían gliomas difusos sin posibilidad de resección, dos casos fueron llevados a biopsia con guía estereotáxica por ser lesiones de localización profunda, que posteriormente se caracterizaron histológicamente como gliomas.

A nivel mundial, los astrocitomas son el diagnóstico histológico más frecuente en pacientes pediátricos con neoplasia primaria de SNC llegando a ser 60% de estas y hasta el 7% de todos los tumores pediátricos (5,15). En orden de frecuencia los meduloblastomas son los segundos más comunes y suelen aparecer entre los 4-7 años, desde el techo del cuarto ventrículo y estructuras de la línea media, relacionado con algunas patologías sindrómicas como los síndromes de Gorlin, Turcot, Li-Fraumeni, Rubinstein-Taybi y ataxia telangiectasia, hasta en el 30% de



MINDEFENSA



los pacientes al momento del diagnóstico muestran diseminación extra SNC y clínicamente suelen acompañarse de síntomas como cefalea y emesis por hidrocefalia(14).

En el tercer lugar están los gliomas, con una edad de aparición cercana a los 10 años y localizaciones generalmente irresecables con difícil acceso quirúrgico como el tálamo, tronco encefálico o medula espinal. En el cuarto lugar las lesiones pineales que representan entre el 2,7 al 11% y las lesiones de origen ependimario que son responsables de entre el 6-12% de las patologías neoplásicas primarias de SNC en edad pediátrica (13,15). Los craneofaringiomas representan entre el 1,2-4% de los tumores primarios de SNC, con una baja incidencia estimada entre 0,5-2 casos por cada millón de habitantes (16), estos tumores clínicamente cursan con alteraciones visuales debido a compresión de las estructuras del nervio óptico y recortes campímetricos o alteraciones de la agudeza visual en el 62-84% de los casos, su espectro clínico puede presentar alteraciones endocrinológicas en especial el déficit de hormona del crecimiento hasta en un 75%, gonadotropinas (estrógenos, progesterona y testosterona) en un 40%, de hormonas corticotropicas y tiroideas hasta en el 25% de los casos(13,17). En la presente cohorte se consideraron 3 posibles casos mediante hallazgos radiológicos, pero que histológicamente se determinó dos de estos eran tumores de origen embrionario y uno a un tumor pineal.

En esta muestra de pacientes los astrocitomas representan un 24,4% (n:11), siendo el diagnóstico histológico de mayor importancia; Los gliomas en segundo lugar con el 22,2% y los meduloblastomas como el tercer grupo con el 13,3%. Las demás lesiones tumores, fueron categorizadas por histología en orden descendente de presentación como tumores ependimarios en un 11,1%, al igual que los de origen embrionario, las lesiones de origen pineal que en la presente serie corresponden al 6,6% siendo el sexto diagnóstico en relevancia. Los restantes 5 casos



correspondían a 3 oligodendrogliomas con un 6,6%, un meningioma que representa el 2,2% y un tumor de plexos coroideos con el mismo porcentaje.

La finalidad del estudio mediante histología es diferenciar lesiones no neoplásicas que pueden ser interpretadas como tales desde los hallazgos radiológicos, entre estas las más comúnmente reportadas están las infecciosas seguidas de las lesiones vasculares (13).

El uso de las técnicas inmunohistoquímicas permite determinar características relacionadas con severidad y probabilidad de extensión de las lesiones tumorales del SNC. La medición del índice de Ki-67 es una herramienta para objetividad la proliferación celular del tumor (13–16). Al ser una proteína de importancia en la regulación del ciclo celular, que alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis (17). En el presente estudio este marcador se encuentre negativo en el 33,3% de los casos, la media de positividad en aquellos que los presentaban era de 27,1% (Rango de 1% al 100%). En series tumores de SNC en especial en glioblastomas, no se ha demostrado una correlación entre índices altos o bajos de este marcador con pronóstico o sobrevida (13). Un estudio (18) en población pediátrica, demostró la relación entre los hallazgos histológicos de lesiones de mayor grado con niveles más altos de Ki-67 (15,19). (Tabla 5)

Tabla 5. Marcadores Inmunohistoquímicos por Histología.

Diagnostico Histológico	Ki67		P-53		β-Catenina	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Astrocitico (n:11)	9	2	3	8	0	11
Embrionarios (n:5)	1	4	0	5	0	5
Ependimario (n:5)	3	2	2	3	0	5
Glioma (n:10)	7	3	4	6	0	10
Meduloblastomas (n:6)	5	1	1	5	0	6
Meningiomas (n:1)	1	0	0	1	0	1
Oligodendrogial (n:3)	2	1	0	3	0	3
Pineales (n:3)	1	2	0	3	0	3
Plexos coroideos (n:1)	1	0	0	1	0	1
Total:	30	15	10	35	0	45

La medición inmunohistoquímica de la proteína P53(14,19,20), se ha relacionado con la carcinogénesis de la mayoría de los tumores en humanos y es una de las alteraciones genéticas más estudiadas. En el presente grupo de pacientes la



MINDEFENSA



positividad de este marcador fue del 31,1% de los casos, con una media de 43,3% (rango de 1-100% de marcación), comparativamente con el estudio mencionado (18), los tumores con mayor marcación de P53 se relacionan de manera directa con lesiones de alto grado histológico de las muestras obtenidas en población pediátrica entre los 0-17 años (17,21,22). La β -catenina es una proteína multifuncional importante en procesos de proliferación, supervivencia y diferenciación de varios tipos celulares, se ha relacionado con alteraciones de la vía de señalización mediada por WNT/ β -catenina, en funciones de adhesión célula a célula (23–25), así como en proliferación, adhesión y migración de diferentes tipos celulares. En tumores de SNC está involucrado con las células precursoras de neoplasia, la desregulación mediada por el complejo Gsk-3 β (Ser/Thr glicógeno sintetasa quinasa) también llamado complejo de destrucción, se relaciona histológicamente con tumores de SNC pobremente diferenciados, especialmente en glioblastomas que es el subtipo histológico mejor estudiado hasta el momento para el mencionado marcador(25,26), siendo aun no del todo claro porque la presencia de WNT activo en niños es de buen pronóstico, pero de mala evolución en población adulta (23); En nuestra cohorte(n:45) ninguno de estos presento positivas para este marcador.

11. CONCLUSION:

A nivel epidemiológico las neoplasias primarias del SNC son el segundo tumor más común en población pediátrica, esta relación para Colombia es menor a la reportada mundialmente. La literatura registra valores de prevalencia cercanos al 30% de los casos totales de cáncer infantil, mientras para nuestra población varía entre el 13-17% por año, siendo las neoplasias más comunes las leucemias y linfomas en este grupo etario.

En cuanto a las características clínicas llama la atención la alta incidencia de convulsiones con una prevalencia del 22% en donde comparativamente con otras series este valor es casi del doble (22,27,28); otros síntomas de relevancia encontrados son las parálisis de pares craneales como manifestación inicial,



MINDEFENSA



consideradas menos usuales en otras publicaciones (17,29). Así mismos en cuanto a los signos clínicos como papiledema y signos de hipertensión endocraneal estos son los más reportados, pero en una proporción menor a la de los estudios revisados.

Los estudios imagenológicos mostraron una correlación alta del 64% entre el diagnóstico imagenológico y el diagnóstico histológico definitivo para presente serie de casos, mientras que en las demás cohortes esta varía entre el 20-80% (8,21), siendo más significativa para aquellas lesiones localizadas en fosa posterior (30).

Es de resaltar, que en esta cohorte se modifican las prevalencias de los tipos histológicos de lesión en comparación con las cohortes evaluadas y si bien la lesión más común es el astrocitoma, los siguientes diagnósticos en frecuencia de aparición son los gliomas y meduloblastomas, así como un alto porcentaje de lesiones de origen embrionario y ependimario. Además, en los hallazgos de inmunohistoquímica para nuestra población el marcador KI-67 está por debajo de la media reportada con un 27,1%, mientras que en las cohortes publicadas llega a ser de casi 50%; A diferencia de la P53 donde los valores de este estudio son similares a los reportados con una media de 43,3% contra un 47% de lo descrito por varias series publicadas (18–20). La β - Catenina no se encontró en ninguno de los pacientes, pero los estudios revisados su positividad era cercana al 20% y que suele prevalecer en pacientes más jóvenes, siendo un factor de pronóstico favorable.

Finalmente se considera que estudios como este permiten entender el comportamiento de las lesiones tumorales de SNC en nuestra población, enfocando los esfuerzos y recursos para mejorar detección, clasificación, atención y rehabilitación para el grupo de paciente de pacientes pediátricos.



MINDEFENSA



13. BIBLIOGRAFIA:

1. Salud IN De. Cáncer en menores de 18 años colombia, 2020. Inst Nac Salud. 2020;76–7.
2. Instituto Nacional de Salud. Informe Final Del Evento Cáncer En Menores De 18 Años, Colombia, 2015. Inst Nac Salud [Internet]. 2015;1(rayos X):30. Available from: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Cáncer en menores de 18 años 2015.pdf>
3. Salud IN De. Cáncer en menores de 18 años colombia, 2018. Inst Nac Salud [Internet]. 2018; Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CÁNCER EN MENORES DE 18 AÑOS_2018.pdf
4. Instituto Nacional de Salud. Cáncer en menores de 18 años Código:115. 2017;21.
5. Salud IN De. CÁNCER EN MENORES DE 18 AÑOS COLOMBIA PRIMER SEMESTRE 2019. Inst Nac Salud. 2019;
6. Alcaldía Mayor de Bogota. Datos de Salud | SALUDATA. 2020;1–5. Available from: <http://saludata.saludcapital.gov.co/osb/index.php/datos-de-salud/>
7. Chiaravalloti A, Filippi L, Ricci M, Cimini A, Schillaci O. Molecular imaging in pediatric brain tumors. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1–24.
8. Borja MJ, Plaza MJ, Altman N, Saigal G. Conventional and advanced MRI features of pediatric intracranial tumors: Supratentorial tumors. *Am J Roentgenol*. 2013;200(5):483–503.
9. Raimondi AJ, Tomita T. Brain Tumors during the First Year of Life. *Pediatr Neurosurg* [Internet]. 1983;10(3):193–207. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/120114>
10. Alrayahi J, Zapotocky M, Ramaswamy V, Hanagandi P, Branson H, Mubarak W, et al. Pediatric brain tumor genetics: What radiologists need to know. *Radiographics*. 2018;38(7):2102–22.
11. Vézina L-G. Imaging of CNS Tumors in Children: Advances and Limitations. *J Child Neurol*. 2008;23(10):1128–35.



MINDEFENSA



12. Smith AB. Brain Tumors in Children. *Radiology* [Internet]. 1952 May;58(5):688–95. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/58.5.688>
13. Alkhaibary A, Alassiri AH, AlSufiani F, Alharbi MA. Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter? *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 2019;12(2):82–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.11.001>
14. Sharma V, Shoaib Y, Gupta L, Dagar A. P53 and Ki-67 expression in primary pediatric brain tumors: Does it correlate with presentation, histological grade, and outcome? *Asian J Neurosurg* [Internet]. 2018;13(4):1026. Available from: <http://www.asianjns.org/text.asp?2018/13/4/1026/231080>
15. Wakimoto H, Aoyagi M, Nakayama T, Nagashima G, Yamamoto S, Tamaki M, et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas. *Cancer*. 1996;77(2):373–80.
16. Lu QR, Qian L, Zhou X. Developmental origins and oncogenic pathways in malignant brain tumors. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2019;8(4):1–23.
17. Auvinen A, Withrow D, Rajaraman P, Haapasalo H, Inskip PD. Malignant tumors of the central nervous system. *Occup Cancers*. 2020;55(3):507–24.
18. Sharma V, Shoaib Y, Gupta L, Dagar A. P53 and Ki-67 expression in primary pediatric brain tumors: Does it correlate with presentation, histological grade, and outcome? *Asian J Neurosurg*. 2018;13(4):1026.
19. Sengupta S, Chatterjee U, Banerjee U, Ghosh S, Chatterjee S, Ghosh AK. A study of histopathological spectrum and expression of Ki-67, TP53 in primary brain tumors of pediatric age group. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012;33(1):25–31.
20. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1265–78.
21. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(21):1528–37.



MINDEFENSA



22. Sinning M. Clasificación De Los Tumores Cerebrales. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2017;28(3):339–42.
23. Logan CY, Nusse R. the Wnt Signaling Pathway in Development and Disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20(1):781–810.
24. MANTILLA C, SUÁREZ MELLADO I, DUQUE JARAMILLO A, NAVAS MC. Mecanismos de señalización por β -catenina y su papel en la carcinogénesis. *CES Med*. 2015;29(1):109–27.
25. Fattet S, Haberler C, Legoux P, Varlet P, Lellouch-Tubiana A, Lair S, et al. Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics. *J Pathol* [Internet]. 2009 May;218(1):86–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/path.2514>
26. Nager M, Bhardwaj D, Cantí C, Medina L, Nogués P, Herreros J. β -Catenin Signalling in Glioblastoma Multiforme and Glioma-Initiating Cells . *Chemother Res Pract*. 2012;2012:1–7.
27. Sharma N, Sharma D. An Overview of Pediatric CNS Malignancies. *Curr Cancer Treat*. 2020;1–25.
28. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: A review of 200 cases. *Arch Dis Child*. 2006;91(6):502–6.
29. Jaimes C, Poussaint TY. Primary Neoplasms of the Pediatric Brain. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2019;57(6):1163–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.06.004>
30. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt TU, Kurlemann G. Brain tumors in children: Initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol*. 2008;23(2):178–83.