



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**CAMPO DEL CONOCIMIENTO**  
**CIENCIAS MÉDICAS**

UN REGISTRO DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE ONCOLOGÍA  
PEDIÁTRICA EUROPEA (SIOPE) PARA GLIOMA PONTINO INTRÍNSECO  
DIFUSO (GPID)

**TESIS**  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
**DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:  
**JULIETA ROBLES CASTRO**

Handwritten signature of Julieta Robles Castro in blue ink.

TUTORA  
**MARTA ZAPATA TARRÉS**  
(Fundación IMSS)

Handwritten signature of Marta Zapata Tarrés in purple ink.

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR  
**JOSÉ LUIS ARREDONDO GARCÍA**  
(Instituto Nacional de Pediatría)  
**GABRIELA ELISA MERCADO CELIS**  
(Facultad Odontología, UNAM)  
**SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE**  
(Instituto Nacional de Pediatría)  
**MIGUEL KLÜNDER KLÜNDER**  
(Hospital Infantil de México)

Handwritten signature of Miguel Klünder Klünder in black ink.

Ciudad Universitaria, CD. MX, JUNIO 2023



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.

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen estructurado	4
2. Marco teórico	5
3.1. Antecedentes epidemiológicos	5
3.2. Diagnóstico y Tratamiento	5
3.3. Cuidados Paliativos	7
3.4. Tejido de tumor para análisis molecular	7
3.5. Ensayos clínicos escasos	8
3.6. Registro de pacientes con GPID	9
3. Planteamiento del problema	12
4. Justificación	13
5. Objetivo	13
6. Material y Método	14
7. Metodología	15
8. Variables y Definiciones Operacionales	16
9. Análisis estadístico e interpretación de los datos	19
10. Factibilidad	20
11. Presupuesto	20
12. Aspectos éticos	21
13. Limitantes	21
14. Resultados	22
15. Discusión	26
16. Conclusiones	32
17. Referencias	33
Anexo I. Instrumento para registro de datos	39
Anexo II. Tablas	42

Tabla de Abreviaturas:

GPID	Glioma Pontino Intrínseco Difuso
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Libre de Evento
SIOPE	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique Europe (Sociedad Internacional de Oncología Europea)
SIOPE-DIPGR	International Society of Pediatric Oncology Europe-Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Registry (Sociedad Internacional de Oncología Europea-Registro de Glioma Pontino Intrínseco Difuso)
IDIPGR	International Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Registry (Registro Internacional de Glioma Pontino Intrínseco Difuso)
PET/CT	Positron emission tomography/computed tomography (Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computada)
TC	Tomografía computada
IRM	Imagen por Resonancia Magnética
Insabi	Instituto de salud para el bienestar
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
SS	Secretaría de Salud
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado
AMOHP	Agrupación Mexicana de Onco-Hematología Pediátrica (Mexican Society of Pediatric Onco-Hematology)
CRF	Formularios estandarizados de informes de casos

## 1. RESUMEN ESTRUCTURADO

**Introducción:** los tumores del tallo cerebral comprenden 10.9% de todos los tumores cerebrales, y de estos, el Glioma Pontino Intrínseco Difuso (GPID) tiene un pronóstico fatal. Algunos países han desarrollado un registro nacional e internacional para caracterizar la población como herramienta para decisiones clínicas y políticas públicas. Este estudio provee información sobre las características clínicas de una cohorte retrospectiva de niños con GPID en México, del 2001 al 2021, y evalúa los factores pronósticos propuestos previamente para supervivencia.

**Método:** instituciones de salud de México fueron invitados para contribuir en un registro electrónico basado en uno internacional, de pacientes con GPID de forma retrospectiva. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar supervivientes de corto y largo plazo y se estimó supervivencia con el método Kaplan-Meier. Se evaluaron diferencias entre curvas de sobrevida con la prueba de Log-rank y se realizó un análisis de regresión con la prueba de Cox de riesgos proporcionales.

**Resultados:** se incluyeron ciento diez pacientes. La edad media al diagnóstico fue de 7 años. Sesenta pacientes (54.5%) presentaron síntomas en menos de 6 meses del diagnóstico, con ataxia como el más frecuente (56.4%). Noventa pacientes recibieron tratamiento (81.8%), la sobrevida global a 4 años fue de 11.4% y 16 pacientes (14.5%) se hospitalizaron para cuidados paliativos. No se encontró significancia entre curvas de supervivencia en los factores pronósticos descritos en la literatura.

**Conclusión:** este esfuerzo destaca la necesidad de desarrollar estrategias para coordinar procesos del cuidado de salud y mejorar la calidad en la atención para fortalecer el diagnóstico situacional en México. Se observaron barreras en la aceptación de la implementación de cuidados paliativos en la familia de los pacientes y en el grupo médico.

## 2. MARCO TEÓRICO

### Antecedentes epidemiológicos

Los tumores cerebrales en la población pediátrica son la principal causa de muerte relacionada con el cáncer. La incidencia global de los tumores cerebrales es de alrededor de 23.41 casos por 100 000 habitantes en los Estados Unidos, y 6.06 casos por cada 100 000 niños y adolescentes de 0 a 19 años<sup>1</sup>. El glioma maligno del tronco encefálico representa del 10 al 15% de todos los tumores pediátricos del sistema nervioso central. El ochenta por ciento de estos gliomas del tronco encefálico ocurren en la protuberancia<sup>2</sup>. De los pacientes con glioma pontino (GP), pocos tienen un tumor focal pontino, y la mayoría (80-90%) de los pacientes tienen un glioma pontino intrínseco difuso (GPID)<sup>3</sup>. Los niños que sufren de GPID se enfrentan a un pronóstico sombrío, con una supervivencia global mediana (SG) de aproximadamente 9 meses y una SG a dos años de menos del 10%<sup>4</sup>.

La incidencia exacta de GPID en Europa es desconocida. La información con respecto a la epidemiología es escasa y está basada en investigaciones realizadas en Estados Unidos y Canadá<sup>4</sup>. Se estima que en Europa (con 739,2 millones de residentes, 2011) 240-355 niños son diagnosticados cada año. Junto con esta estimación, un análisis retrospectivo realizado recientemente en los Países Bajos confirma la incidencia esperada de 5-8 pacientes cada año<sup>5</sup>.

### Diagnóstico y Tratamiento

La sintomatología se presenta en un periodo corto de tiempo e incluye el compromiso de los nervios craneales, así como alteraciones cerebrales y signos del tracto largo. El estudio de Imagen por Resonancia Magnética (IMR) con o sin la administración de gadolinio es el estudio de elección para confirmar el diagnóstico cuando no es posible realizar una biopsia de tejido de tumor debido a la localización anatómica y alta morbilidad asociada a este procedimiento en esta neoplasia. En los niños con sospecha de un GPID el diagnóstico generalmente se realiza con la presentación clínica y la imagen por resonancia magnética.

El consenso actual sobre las definiciones radiográficas es el siguiente:

GPID clásico:

- Nacen del puente tronco encefálico y ocupan su mayoría (típicamente 2/3 o más)
- Son de naturaleza infiltrativa, pueden crecer de manera exofítica, tienen características de tumores hipocelulares y angiogénesis baja, muestran hipointensidad en imágenes T1 e hiperintensidad en las imágenes T2 / FLAIR y no muestran señal luminosa en las imágenes de difusión. Tienen hallazgos sugestivos de proliferación, muestran hipoperfusión cuando se estudian con resonancia magnética de perfusión, y rara vez muestran quistes o necrosis.

GPID focales / atípicos:

- Tienen características prominentes del realce, muestran hiperintensidad homogénea extrema, tienen quistes como en los gliomas de alto grado, presentan baja señal en T2 / FLAIR y/o alta señal en las imágenes de difusión.

Las opciones de tratamiento para niños con GPID son limitadas. La persistencia de la perspectiva lúgubre proviene tanto de la irsecabilidad de estos tumores, debido a su delicada localización en la protuberancia, como a una supuesta resistencia a la quimioterapia, posiblemente debido a una barrera hematoencefálica intacta. La radioterapia sigue siendo el enfoque de tratamiento primario, aunque esto sólo puede mejorar temporalmente los síntomas.

A pesar de varias estrategias de tratamiento nuevas que se han aplicado, el pronóstico de los niños que sufren de GPID se ha mantenido sin cambios en los últimos treinta años<sup>2, 4</sup>. Sin embargo, las nuevas estrategias de tratamiento, en su mayoría, no se aplican en el establecimiento de un ensayo clínico controlado y aleatorizado.

En una evaluación retrospectiva del enfoque actual de los niños que sufren de GPID en los Países Bajos, se observó una amplia variedad de programas de tratamiento basados en hospitales individuales en lugar del tratamiento en el

marco de un ensayo clínico oficial<sup>5</sup>. Debido a que el GPID es un tumor raro, los estudios clínicos disponibles actualmente no son aleatorizados y cuentan con un número bajo de pacientes.

Las estrategias de tratamiento actual incluyen la radioterapia con o sin quimioterapia con un abordaje hacia los cuidados paliativos y cuidados al final de la vida, ya que la sobrevida aumenta solo algunos meses<sup>6</sup>.

### Cuidados Paliativos

Los cuidados paliativos y manejo al final de la vida son complejos para los pacientes con GPID ya que requieren procedimientos quirúrgicos y otros tratamientos médicos para mejorar y disminuir los síntomas como dolor, crisis convulsivas, disfagia, constipación o retención urinaria, y para hacer las actividades diarias de los cuidadores más sencillas. Una gran parte de los familiares aún busca el tratamiento con quimioterapia para mejorar la calidad de vida de los últimos meses sin aún demostrarse algún efecto positivo. La elección del lugar de defunción también es importante<sup>7</sup>. Los roles superpuestos entre el oncólogo pediatra y el subespecialista en cuidados paliativos y al final de la vida se convierten en una tarea difícil desde el punto de vista filosófico y ético que crea incertidumbre, y la necesidad de entender que los cuidados paliativos son parte del abordaje inicial requiere de conocimiento y habilidades<sup>8</sup>.

Es importante mencionar que los cuidados paliativos y al final de la vida no son un procedimiento de rutina, y tanto como 60% de los pacientes experimentan procedimientos invasivos o tratamiento con quimioterapia por falta de educación en ética durante la trayectoria del médico tratante, y las decisiones de iniciarla se convierten en una decisión personal<sup>9</sup>.

### Tejido de tumor para análisis molecular

La disponibilidad de tejido de tumor para un diagnóstico histopatológico definitivo, y para propósitos de investigación también son una tarea difícil ya que la localización anatómica o el tamaño del tumor al diagnóstico no permiten su realización. Aún está en debate la necesidad de realizar una biopsia considerando



que el diagnóstico puede realizarse con estudios de imagen y en la mayoría de los casos, los riesgos superan los beneficios<sup>10</sup>. Cuando ésta se realiza, se recomienda se haga antes de iniciar el tratamiento para búsqueda de terapias moleculares blanco dentro de un ensayo clínico<sup>11</sup>. La escasez resultante de muestras de tumor ha obstaculizado la investigación sobre la genética y la biología de DIPG. En los últimos años, se tiene más información sobre las aberraciones moleculares en estos tumores, como el descubrimiento de mutaciones de histonas 3 en GPID y gliomas pediátricos de alto grado<sup>12, 13</sup>.

La colección de tejido de tumor postmortem puede ser un medio alternativo para comprender la biología de este grupo de tumores, pero la realización de una autopsia no siempre es posible. Para poder llevar a cabo una autopsia cerebral se requiere además del consentimiento de los familiares, y los patólogos deben incluir tejido no fijado para estudios moleculares<sup>14</sup>. Si se decide realizar una investigación con muestras de tejido de tumor debe realizarse también un consentimiento informado. Estos procedimientos no siempre son posibles de efectuar si el paciente fallece en su hogar.

La evolución del conocimiento sobre la verdadera naturaleza de estos tumores resulta en un ajuste constante de los sistemas de clasificación y un debate en curso sobre los criterios de inclusión, exclusión y respuesta utilizados en los ensayos clínicos. Hasta el momento, no se dispone de grandes conjuntos de datos prospectivamente reunidos que definen pronóstico clínico y marcadores biológicos en GPID.

### Ensayos clínicos escasos

Existen algunos componentes que contribuyen a la situación actual para la aplicación de ensayos controlados aleatorios. El número limitado de ensayos clínicos por la baja incidencia de esta neoplasia probablemente resulta en bajas tasas de inclusión, larga duración y un poder limitado del ensayo. Además del hecho de que afecta principalmente a la población pediátrica, hace que sea éticamente menos atractivo para realizar una asignación al azar. Esto da como

resultado que los estudios realizados en diferentes centros y países son incomparables.

Es por esto por lo que la necesidad de un registro de pacientes con glioma pontino intrínseco difuso (GPID) nacional e internacional es necesaria para el inicio de trabajos de investigación colaborativos que puedan ofrecer resultados aplicables y fidedignos.

### Registro de pacientes con GPID

En 2011, la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica Europa (SIOPE) formó el Red SIOP GPID para crear un recurso electrónico en línea con información de pacientes con GPID para iniciar ensayos clínicos colaborativos con criterios uniformes, y compartir información con relación al diagnóstico, tratamiento, ensayos clínicos en curso y cuidados adicionales para la atención de estos pacientes<sup>15</sup>. Un grupo de oncólogos pediatras, neurólogos pediatras, radioterapeutas y biólogos entre otros, propusieron llevar a cabo una investigación clínica y biológica en el ámbito de GPID en colaboración con colegas de todo el mundo. Con esto, crearon una colaboración, la Red SIOPE GPID. La red SIOPE GPID es un subcomité del grupo de trabajo del glioma de alto grado del Grupo de Tumores Cerebrales (BTG) de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica de Europa (SIOPE), comprometido a apoyar y fomentar la misión de la sociedad. La red, iniciada en VU University Medical Center (VUmc) en Ámsterdam, se compuso inicialmente de participantes de los Países Bajos, Reino Unido, Bélgica, Francia, Alemania, Italia y España. A lo largo de los años más y más países se unieron a la Red SIOPE GPID. La Red ahora abarca 23 países europeos y 3 países no europeos, y tiene la ambición final de extender sus actividades a los países de Europa Oriental en un futuro próximo. Sus objetivos principales son:

\* Desde la perspectiva de la investigación:

- Crear un recurso para los interesados en la investigación en GPID para compartir conocimientos y experiencia mediante la recopilación de datos completos sobre todos los pacientes con GPID.

- Iniciar estudios biológicos.

- Iniciar ensayos clínicos colaborativos con criterios uniformes de inclusión y exclusión, criterios y puntos finales.

- Difundir información a médicos, pacientes y padres.

\* Desde la perspectiva clínica:

- Crear un recurso referente al diagnóstico, segundas opiniones, opciones de tratamiento, ensayos clínicos y atención adicional para pacientes con GPID.

- Crear la oportunidad de incluir a los pacientes en el Registro y compartir datos para la investigación.

A principios de 2012, se fundó el Registro Internacional para GPID (IDIPGR) para expandir y mantener una infraestructura colaborativa para soportar proyectos traslacionales<sup>16</sup>. A partir de esta infraestructura se crearon formularios estandarizados de informes de casos (CRF) con los datos mínimos requeridos para permitir la inclusión de datos uniformes. Para asegurar los derechos y responsabilidades de cada parte durante el desarrollo y uso del Registro SIOPE GPID, los asesores legales internacionales asistieron a las reuniones de desarrollo del Registro GPID y revisaron críticamente el Documento Regulatorio del Registro SIOPE GPID y los Estatutos de la Red SIOPE GPID. En conjunto, estos partidos han desarrollado la infraestructura y con ello una sólida base de un registro SIOPE GPID en línea, que ahora está listo para su uso.

El Registro SIOPE GPID consta de dos entidades:

- **Una aplicación web y una base de datos de datos clínicos en línea CRF ([www.dipgregistry.eu](http://www.dipgregistry.eu));** los datos clínicos se recogerán mediante el uso de

formularios normalizados de informes de casos (CRF). Los CRF han sido desarrollados por la Red SIOPE GPID en estrecha colaboración con colegas de los Estados Unidos y Canadá. No se incluyen identificadores personales en estos CRF.

- **Un repositorio de imágenes y un sistema de análisis para imágenes radiológicas;** no se incluyen identificadores personales en estas imágenes. La revisión de estas imágenes es realizada por un equipo de neuroradiólogos internacionales para su revisión definitiva en el registro. Las imágenes guardadas pueden además ser utilizadas con fines de investigación y educativos, para mejorar el diagnóstico radiológico de estos tumores.

En el futuro, la base de datos clínicos y el repositorio de imágenes estarán vinculados a bases de datos que contienen datos biológicos de muestras de tumores (biopsia y / o autopsia) y datos de un Sistema de Encuesta de Calidad de Vida en línea.

De estas bases de datos, se han encontrado posibles factores pronósticos clínicos y radiológicos para supervivencia, entre estos se incluye la duración de los síntomas antes del diagnóstico por más de 12 meses, edad menor a 3 años al diagnóstico, uso de quimioterapia, y la presencia de reforzamiento en anillo en un estudio de IRM como factores desfavorables<sup>17</sup>. Estos factores predictores han sido validados en un registro de una cohorte SIOP GPID, así como en una colaboración con la IDIPGR y SIOPE-DIPGR<sup>18, 19</sup>.

Con algunas dificultades debido a la falta de registros de pacientes con GPID en el pasado, México ha trabajado para realizar un registro nacional. En 2016 un grupo de oncólogos pediatras reportó un grupo de 86 pacientes con gliomas de tallo, del 2005 al 2014 donde el síntoma principal fue ataxia y la sobrevida global a 5 años fue del 68%. Todos los pacientes con GPID fallecieron<sup>20</sup>.

Registros de otros países de bajos recursos han reportado sus experiencias con un número de pacientes reducidos y la mayoría de sus reportes de forma retrospectiva<sup>21</sup>. Al revisar el protocolo CONCORD-3, México y Brasil reportan una sobrevida a 5 años de tumores cerebrales pediátricos por debajo del 40%,

comparado con un 80% en países de altos recursos<sup>22</sup>. El último análisis de supervivencia nacional mostró una sobrevida del 32.8%<sup>23</sup>. México es parte del registro internacional de glioma pontino intrínseco difuso (IDIPGR) con dos instituciones de salud oficialmente registradas; el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y la Secretaría de Salud (SS)<sup>15</sup>.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen tres componentes que contribuyen a la situación actual para la aplicación de ensayos controlados aleatorios en pacientes con GPID sin un registro colaborativo:

- El número limitado de ensayos clínicos podría muy bien ser el resultado de la baja incidencia de GPID. Al diagnosticar sólo un paciente cada año, uno podría estar menos inclinado a trabajar en el desarrollo de ensayos clínicos. Además, en ensayos (de un solo centro), la baja incidencia probablemente resulta en bajas tasas de inclusión, larga duración y un poder limitado del ensayo.
- En segundo lugar, la rareza, pero también la gravedad de la enfermedad, además del hecho de que afecta principalmente a la población pediátrica, hace que sea éticamente menos atractivo para realizar una asignación al azar. Los ensayos realizados en este campo de investigación son, por lo tanto, ensayos de un solo brazo.
- En tercer lugar, a través del uso variado de criterios de inclusión, exclusión y respuesta, los estudios realizados en diferentes centros y países son incomparables.

Dada la naturaleza descriptiva de este proyecto no existe una pregunta de investigación con fines de plantear una hipótesis o tamaño de la muestra, sin embargo, la pregunta que propició el desarrollo de este proyecto fue conocer las características clínicas de los pacientes con GPID, e iniciar un registro de pacientes

con esta patología para futuros trabajos de investigación. Se realizó un análisis de factores pronósticos exploratorio como parte de los objetivos secundarios.

No existe información sobre las características epidemiológicas y factores pronósticos para sobrevida en la población mexicana, por lo que no se puede comparar esta población con la del resto del mundo.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Esta base de datos colaborativa permitirá un análisis fiable de pares en futuros estudios de brazo único para proporcionar una alternativa a los estudios aleatorios.

Por último, el Registro GPID permitirá el análisis de datos referentes a las características basales, la presentación clínica, las características radiológicas, la biología tumoral y la respuesta, para crear un consenso internacional sobre los criterios utilizados en los ensayos clínicos y determinar retro y prospectivamente los parámetros clínicos y biológicos que son predictores de la respuesta terapéutica.

Se cree que el Registro GPID será de gran importancia para la realización de ensayos conjuntos. Estos ensayos conjuntos son necesarios para diferenciar entre las opciones de tratamiento exitosas y menos exitosas, con la esperanza de mejorar eventualmente las opciones de tratamiento para los niños que sufren de esta enfermedad rara, pero devastadora.

#### 5. OBJETIVO

Principal:

Describir las características clínicas de pacientes pediátricos con GPID de una cohorte retrospectiva del 2001 al 2021.

Secundarios:

Analizar factores pronósticos para sobrevida propuestos en la literatura.

Desarrollar un registro GPID, basado en el Registro SIOPE GPID, que permitirá la colaboración en la realización de pruebas clínicas prospectivas nacionales e internacionales fundamentadas.

## 6. MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

- a. Analítico, ambispectivo, observacional, longitudinal
- b. Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva y registro prospectivo

Esta tesis realiza el registro de pacientes con GPID de una cohorte retrospectiva.

Población:

Población objetivo

- c. Pacientes pediátricos con diagnóstico de GPID

Población elegible

- d. Instituciones de Salud de la Ciudad de México e interior de la república (INP, PEMEX, HGM, IMSS, ISSSTE, CIMA) desde 2001 al 2021 (fase retrospectiva)

Para poder clasificar a los pacientes, se requiere un mínimo de criterios diagnósticos; es decir, datos clínicos y radiológicos (IRM) y, si están disponibles, datos de patología.

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con Glioma Pontino Intrínseco Difuso

- Pacientes con Glioma Pontino Intrínseco Focal
- Edad entre 0 y 21 años

Criterio de exclusión:

- Neurofibromatosis tipo I

Tamaño de la muestra:

- No se realizará tamaño de la muestra y se realizará una inclusión no probabilística de casos consecutivos

## 7. METODOLOGÍA

Fases:

### 1. Una cohorte retrospectiva

Esto proporcionó datos de pacientes (en su mayoría fallecidos), que se agregan al registro anónimamente. Para ello, no es obligatorio el consentimiento informado. Esta tesis comprende esta fase.

### 2. Un registro prospectivo

Incluyen a todos los pacientes diagnosticados con GPID después de haber informado a los padres (y pacientes) y después de haber proporcionado el Formulario de Información al Paciente y el consentimiento informado

La recolección completa de datos incluyó: datos demográficos (país, centro de referencia, edad, sexo, fecha del diagnóstico inicial, tiempo de presentación de los primeros síntomas, antecedentes médicos y antecedentes familiares relevantes, etc.), síntomas y signos al momento del diagnóstico y duración, características en el diagnóstico y durante la enfermedad (y si está disponible, técnicas de imagen avanzadas), régimen de tratamiento y respuesta clínica y radiológica al tratamiento.



Todos los elementos, algunos de los cuales son obligatorios, se incluyen en los CRF basados en la web.

Se invitó vía correo electrónico a veintitrés instituciones de salud que cuentan con oncólogo pediatra y son miembros de la Agrupación Mexicana de Onco-Hematología Pediátrica (AMOHP) para participar en un registro electrónico retrospectivo con características clínicas de pacientes con GPID del 2001 al 2021 y basado en el registro IDIPGR. Se obtuvieron las características clínicas de estos pacientes en una tabla (Anexo I) y se vaciaron a una base electrónica en Excel enviada a todos los que aceptaron participar. Esta base de datos se simplificó para disminuir la posibilidad de errores en la captura y fue validada por consenso. Debido a la baja frecuencia de esta patología, se insistió en incluir a todos los pacientes con GPID durante este periodo de tiempo considerando el censo de enfermedades oncológicas de cada institución, apoyado inicialmente por el censo del Seguro Popular hasta el 2019. Todos los pacientes fueron incluidos. El estudio se aprobó por los Comités de Investigación y Ética en Investigación de cada Institución. Las variables demográficas incluyeron edad, sexo, duración de los síntomas antes del diagnóstico, signos clínicos al diagnóstico, estudios de imagen realizados para diagnóstico y tratamiento. Se realizó una descripción del diagnóstico histopatológico y tipo de cirugía cuando se contó con la información.

## 8. VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

### Variables demográficas:

<b>Variables Demográficas</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Unidad de medición</b>
Estado	Territorio con características geográficas y culturales propias que constituyen un estado	Categórica Nominal	Estado

Año	Momento en que se realizó el diagnóstico	Cuantitativa discreta	AAAA
Centro de referencia	Proporciona atenciones de tipo diagnóstico y terapéutico a pacientes referidos principalmente del nivel primario de atención	Categórica Nominal	Institución de Salud
Registro	Número con el que se codifica al paciente	Cuantitativa discreta	De acuerdo con cada Institución
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico del GPID	Cuantitativa discreta	Meses
Sexo	Género biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino / femenino
Fecha de diagnóstico	Diagnóstico por resonancia magnética	Unidad internacional	dd/mm/aaaa

Variables de pronóstico:

<b>Variables de pronóstico</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Unidad de medición</b>
Historia familiar	Antecedente familiar de importancia para su padecimiento actual	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Tiempo de presentación de los primeros síntomas	Periodo transcurrido desde el primer día de los síntomas al primer contacto con el medico	Cuantitativa discreta	Días

Síntomas/signos al diagnóstico	Síntoma es la referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala y signo, que es un dato "objetivo", observable por parte del especialista.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente / ausente
Hallazgos en RMN al diagnóstico	Técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar.	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Hallazgos en RMN al seguimiento	Revisión posterior del caso mediante resonancia magnética nuclear.	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Protocolo de tratamiento	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de la enfermedad.	Cualitativa nominal	1. Radioterapia 2. Otros
Cirugía realizada	Tipo de cirugía para diagnóstico o tratamiento	Cualitativa nominal	De acuerdo con tipo de cirugía

Respuesta clínica al tratamiento	La valoración de respuesta consiste en evaluar el efecto de los tratamientos recibidos sobre la historia natural de la enfermedad.	Cualitativa ordinal	1. Progresión 2. Enfermedad estable
Respuesta radiológica al tratamiento	Reducción de tamaño de la masa tumoral	Cualitativa ordinal	% de reducción
Defunción	Fecha de la defunción	Unidad internacional	dd/mm/aaaa
Cuidados Paliativos	Aplicación de cuidados paliativos y para el final de la vida	Cualitativa dicotómica	Presente / Ausente

Se definió a la sobrevida global (SG) como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última fecha de consulta de seguimiento. Se calculó la sobrevida a los 9 y 12 años como tiempos arbitrarios considerando la sobrevida promedio de los pacientes con GPID y el periodo de corte en los ensayos clínicos publicados. Los supervivientes a corto plazo se definieron como aquellos pacientes con una SG < 12 meses, y los supervivientes a largo plazo como aquellos con una SG > 12 meses.

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

Se utilizó la estadística descriptiva para caracterizar a la población usando medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas y distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para las variables categóricas. Se realizó un análisis estadístico complejo para establecer constructos diagnósticos que permitan

diferenciar con base en los pronósticos de los niños, grupos para evaluar el uso de medicamentos y poder ofrecer mejores perspectivas a los pacientes.

La causa del fallecimiento o la implementación de cuidados paliativos se describió cuando se encontró la información disponible. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar supervivientes de corto y largo plazo y se estimó supervivencia con el método Kaplan-Meier. Se evaluaron diferencias entre curvas de supervivencia usando la prueba de Log-rank tomando el valor de  $p < 0.05$  como diferencia significativa. Se realizó un análisis de regresión univariado y multivariado con la prueba de Cox de riesgos proporcionales para todas las variables de interés.

Las variables para pronóstico utilizadas fueron la edad (con punto de corte para 3 años), duración de los síntomas al diagnóstico (punto de corte de 6 meses), y quimioterapia con radioterapia concomitante en cualquier momento del curso de la enfermedad. Información sobre los reportes radiológicos diagnósticos no fueron utilizados ya que no se pudo contar con esa información.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 25 (IBM Corp-Released 2017. IBM SPSS Statistics for Mac, Armonk, NY: IBM Corp).

## 10. FACTIBILIDAD

El estudio fue factible ya que se realizó una invitación a Instituciones de Salud, que cuentan con oncólogo pediatra para el llenado del registro por vía electrónica. Este registro es de fácil acceso por ser un registro en línea homogenizado y simplificado para su llenado rápido y claro.

## 11. PRESUPUESTO

Recurso humano y material por parte del alumno

## 12. ASPECTOS ÉTICOS

El registro para GPID se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, última enmienda en el 2013 en Fortaleza, Brasil, con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y la Ley General de Salud en Materia de Investigación. Se consideró una investigación sin riesgo. Se protegió la confidencialidad de los pacientes y los datos sensibles obtenidos en la base de datos, los cuales se encuentran en la computadora particular de la tesista y bajo clave. Todos los datos de los pacientes con GPID fueron agregados a la base de datos de forma anónima. No hubo pago o compensación para los pacientes cuyos datos fueron obtenidos, ni los médicos participantes en este estudio para la colección de datos y formación de la base de datos. No existe conflicto de interés por parte de los investigadores.

Aprobado en el Instituto Nacional de Pediatría (030/2017) en el año 2017, retomado como protocolo para este proyecto en junio del 2020 y aceptado por el Sub-Comité Académico para continuar el Doctorado en Ciencias Médicas.

## 13. LIMITANTES

Se encontraron limitantes con relación al tiempo para la elaboración de este proyecto ya que se autorizó en el quinto semestre del Doctorado en Ciencias Médicas como estrategia para poder continuar con otra propuesta ya que la anterior no fue posible llevarla a cabo por cambios administrativos y de logística en la atención a la salud de pacientes pediátricos con cáncer por parte del Gobierno Federal (Desaparición del Seguro Popular), además de la pandemia por SARS-CoV-2 que limitó el traslado de pacientes a la Institución de Salud sede.

Este proyecto inicia su fase retrospectiva con la creación de un registro de pacientes con GPID de la República Mexicana, expuestos en esta tesis. Es un trabajo

interinstitucional por lo que se requirió homogenizar y simplificar una base de datos electrónica para que fuera llenada de forma rápida y clara. Se requirió además revisar archivos de expedientes clínicos no electrónicos de los años 2001 al 2021 los cuales no siempre se encontraron completos o con las variables a estudiar.

Se encontró sesgo de selección debido a la predisposición geográfica, ya que la mayoría de los pacientes fueron de la región central del país. También, el diagnóstico y tratamiento no fueron homogéneos y no se pudo obtener las descripciones de los estudios radiológicos. Una limitación importante fue la falta de colaboración nacional.

## 14.RESULTADOS

Se invitó vía correo electrónico a veintitrés instituciones de salud que cuentan con oncólogo pediatra y son miembros de la Agrupación Mexicana de Onco-Hematología Pediátrica (AMOHP), para participar en un registro electrónico retrospectivo con características clínicas de pacientes con GPID del 2001 al 2021 y basado en el registro IDIPGR. Seis Instituciones aceptaron. Todos los pacientes con información completa se incluyeron para evitar sesgos de reporte y selección. No se reportó información incompleta por parte de las instituciones participantes y se recomendó incluir a todos los pacientes con GPID. Las instituciones participantes fueron el Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Centro médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Hospital General Dr. Eduardo Liceaga de la Ciudad de México, y el Hospital CIMA de Sonora, México. Las primeras cinco instituciones se encuentran en el área central de México, y Sonora se encuentra al norte del país. Se revisaron las variables de 110 pacientes con GPID. Se encontraron variaciones anuales en la presentación de casos de pacientes con GPID; 14 pacientes se registraron en 2014 y solo 1 en los años 2003, 2006 y 2009. Cuarenta y siete pacientes (42.7%) fueron del sexo masculino y 63 (57.3%) del sexo femenino. La edad media al diagnóstico fue de 7.0 años (1 – 17

años). Solo 17 pacientes (15.5%) tuvieron menos de 3 años. La edad más frecuente para el diagnóstico fue de 6 años (16 pacientes), y 51 se diagnosticaron en el rango de 4 a 7 años (46.3%).

Sesenta pacientes (54.5%) presentaron síntomas antes de los 6 meses del diagnóstico. Alteraciones en el comportamiento se reportó en 8 pacientes con somnolencia e irritación como los más frecuentes. El síntoma clínico más común al diagnóstico fue paresias en 31 (28.2%) pacientes y diplopía en 25 (22.7%).

Los signos reportados con mayor frecuencia fueron ataxia en 62 pacientes (56.4%), parálisis de nervios craneales en 57 (51.8%) con compromiso del nervio craneal VI en 35 (31.8%), VII en 32 (29.1%), III en 25 (22.7%) y IV en 14 (12.7%). Otros signos reportados fueron asimetría facial en 32 (29.1%), disimetría en 17 (15.5%), hiperreflexia en 24 (21.8%), signo de Babinski en 18 (16.4%) y hemiplejía en 28 (25.5%). La presencia de hidrocefalia se reportó en 37 pacientes (33.6%) y de éstos, 24 (21.8%) requirieron la colocación de una válvula de derivación (Tabla 1).

Se realizó dentro de los estudios de imagen, espectroscopía en 22 pacientes (20%) y Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computada (PET-CT) en 6 pacientes (5.5%). El estudio tomográfico se realizó para diagnóstico inicial en 74 pacientes (67.3%) y el estudio de imagen por resonancia magnética se utilizó para corroborar el diagnóstico en 100 (90.9%). Se pudo obtener diagnóstico descriptivo de estos estudios.

Se pudo obtener diagnóstico histopatológico en 58 (52.7%) pacientes, de los cuales 3 (2.7%) no fue concluyente y 1 (0.9%) desconocido. El diagnóstico más frecuente fue de astrocitoma pilocítico en 19 casos (17.3%) y astrocitoma anaplásico en 15 (13.6%). El uso de quimioterapia se reportó en 67 (60.9%) pacientes, concomitante a radioterapia en 36 (32.7%), neoadyuvante en 9 (8.2%) y adyuvante en 22 (20%). Se administraron esteroides en 44 pacientes (40%).

Noventa pacientes (81.8%) recibieron tratamiento. Quimioterapia se utilizó en 67 pacientes (60.9%) y 36 (32.7%) recibieron quimioterapia concomitante con radioterapia. El uso de radioterapia se administró en 76 (69.1%) pacientes. De ellos,



la dosis total utilizada fue de 54 Gy (49.1%) seguida por 55 Gy y 50.4 Gy (10% cada uno). Treinta y cinco pacientes (31.8%) recibieron radioterapia normo fraccionada. Un total de 44 pacientes (40%) recibió como parte del tratamiento esteroides. Los tipos de cirugía realizadas para disminuir la sintomatología de los pacientes y mejorar la calidad de vida fueron la colocación de una válvula de derivación en 24 (21.8%), gastrostomía en 15 (13.6%), traqueostomía en 7 (6.4%) y catéter de puerto en 8 (6.3%) (Tabla 2).

Los pacientes que requirieron colocación de válvula de derivación fueron mayores de 3 años con 19 casos (79.2%), del sexo masculino con 13 casos (54.2%), presentaron sintomatología en menos de 6 meses en 11 casos (45.8%), o murieron en menos de 9 meses con 16 casos (66.7%). Veinte pacientes presentaron hidrocefalia (83.3%) pero solo 1 (4.2%) reportó papiledema. Diez y siete pacientes presentaron ataxia (70.8%), parálisis de nervios craneales en 18 (75%) y se realizó biopsia en 12 (50%). Se administró radioterapia en 17 (70.8%) y quimioterapia en 19 (79.2%). Los cuidados paliativos fueron otorgados solo en 5 pacientes (20.8%). De acuerdo con nuestros hallazgos, tres de estos pacientes aún se encuentran vivos al momento de la última consulta. Se realizó traqueostomía en 2 casos (8.3%). No se realizó tercer ventriculostomía en ningún paciente.

Los pacientes con traqueostomía tuvieron la mayor parte más de 3 años con 6 casos (85.7%), del sexo femenino con 6 casos (85.7%), presentaron sintomatología en menos de 6 meses en 4 (57%) y murieron en menos de 9 meses en 5 (71.4%). Tres pacientes presentaron ataxia (42.9%) y 4 parálisis de nervios craneales (57.1%). Se realizó biopsia en 4 pacientes (57.1%). Todos los pacientes fallecieron, 6 de ellos (85.7%) en menos de 12 meses y uno sin fecha de defunción conocida. De éstos, tres fallecieron en el hogar (42.8%) y solo 2 recibieron cuidados paliativos (28.6%).

Diez pacientes se encuentran vivos (9.1%) al momento de la fecha de última consulta, siendo el de mayor supervivencia un paciente reportado a 16 años del diagnóstico. Noventa pacientes fallecieron (81.8%) y 10 se perdieron durante el seguimiento (9%). Considerando que el punto de corte de 9 y 12 meses para supervivencia, 72 pacientes (65.5%) fallecieron en menos de 9 meses y 87 (79.1%)

en menos de 12 meses. Solo se realizaron 2 autopsias (1.8%). Los cuidados paliativos se otorgaron a 22 pacientes (20%). Diez y seis pacientes (14.5%) fallecieron en Instituciones de salud al momento del diagnóstico y 33 (30%) fallecieron dentro del primer mes del diagnóstico (Tabla 3).

El método para documentar progresión de la enfermedad fue con un estudio de imagen, el cual se reportó en 40 pacientes (36.4%). Solo en 50 pacientes se pudo obtener una fecha de defunción. La media para tiempo del diagnóstico a la defunción fue de 172.32 días (rango 0-3660).

Ochenta y ocho pacientes contaron con todas las características a evaluar para calcular supervivencia, se encontró una sobrevida global de 11.4% y una sobrevida libre de enfermedad de 19.3% a las 160 semanas (4 años) (Fig. 1). Usualmente se toma como fecha de corte para cálculo de sobrevida 5 años de seguimiento, sin embargo, en este caso se tomó como fecha de corte la última cita a seguimiento para incluir la sobrevida final del último paciente.

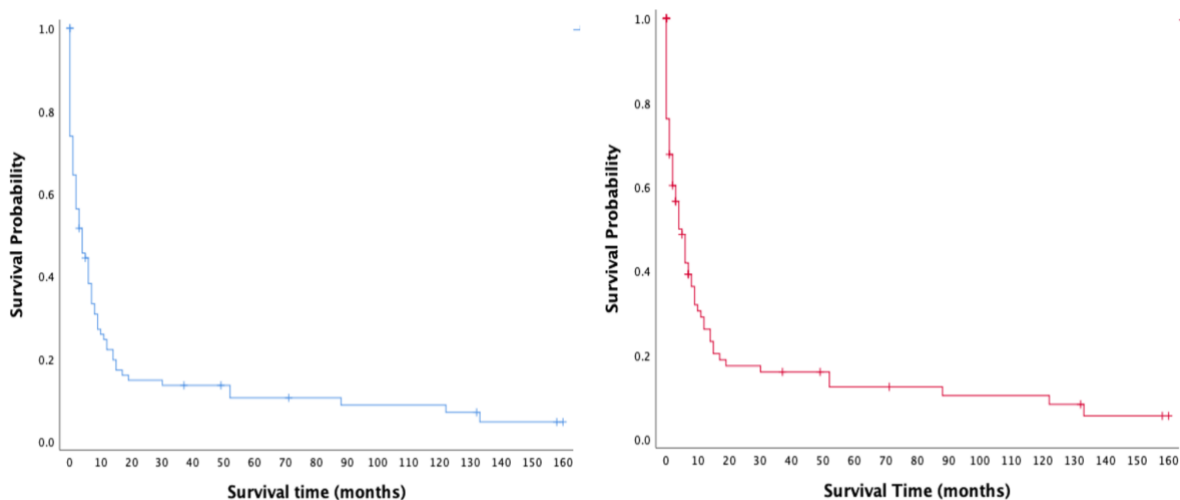


Figura 1. Sobrevida Global (SG) y Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) para la cohorte. La línea azul representa OS y la línea roja representa SLE.

No se encontraron diferencias en la supervivencia (SLE y SG) de acuerdo con el corte de 3 años al diagnóstico (Log-rank SLE  $p=0.310$  y SG  $p=0.399$ ), tratamiento

oncológico (Log-rank SLE  $p=0.523$  y SG  $p=0.679$ ), uso de esteroides (Log-rank SLE  $p=0.384$  y SG  $p=0.462$ ). Se encontró significancia estadística en SLE con sexo, pero no en SG (Log-rank SLE  $p=0.035$  y SG  $p=0.091$ ).

Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar supervivientes de corto y largo plazo en términos de las variables de interés para pronóstico. Las variables hiperreflexia, inicio de síntomas en menos de 6 meses y uso de radioterapia con quimioterapia concomitante obtuvieron significancia estadística ( $p=0.028$ ,  $p=0.009$  y  $p=0.007$  respectivamente) (Tabla 4). De acuerdo con un análisis de regresión logística para estas variables, el mejor modelo para predecir supervivencia fue hiperreflexia y radioterapia con quimioterapia concomitante ( $p=0.001$ ) donde hiperreflexia y quimioterapia concomitante se presentaron como variables protectoras (OR 0.225  $p=0.012$  (95%CI 0.070-0.720) and OR 0.231  $p=0.009$  (95%CI 0.077-0.690) respectivamente). El inicio de síntomas en menos de 6 meses no mostró significancia entre los grupos ( $p=0.061$ ) (Tabla 5).

Un análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales univariado y multivariado se realizó sin encontrar significancia estadística para las variables de interés. Si se considera la edad de 3 años, inicio de síntomas en menos de 6 meses y el uso de tratamiento concomitante, los resultados no mostraron significancia estadística ( $p=0.888$ ) (Tabla 5).

## 15. DISCUSIÓN

El pronóstico para los niños con GPID aún es sombrío. La baja incidencia de esta neoplasia hace que un ensayo clínico sea difícil de realizar, y la información proporcionada por las diferentes instituciones de salud y países es compleja de comparar debido a falta de consenso en los criterios de selección y diagnóstico, tratamiento y respuesta. Con relación al tratamiento, en la mayoría de los casos, las nuevas estrategias farmacológicas se indican de forma ciega sin ensayos clínicos aleatorizados controlados. Otra cuestión es el gran número de especialistas que

está involucrado en el cuidado de estos pacientes. La dificultad para realizar una biopsia del tumor ha resultado en falta de conocimiento con respecto a la histología y comportamiento de esta neoplasia, lo que obliga a algunos oncólogos pediatras a sobre tratar algunos pacientes. La variabilidad en el acceso a la atención médica, la diferencia en las decisiones del paciente y su familia, la realización de cirugía y su tipo, clasificación del riesgo de la enfermedad, indicación de radioterapia, decisión de iniciar cuidados paliativos y tratamiento al final de la vida, magnitud de las intervenciones médicas y quirúrgicas para apoyo nutricional o evitar la hipertensión intracraneana, entre tantas otras cosas, ha caracterizado al abordaje médico de esta neoplasia como un proceso heterogéneo. Por lo anterior, ha sido difícil llegar a un consenso y establecer estrategias de diagnóstico y tratamiento estandarizadas<sup>24</sup>.

México es uno de los países que participa en el registro para GPID. Nuestra aspiración al principio fue iniciar una colaboración en este país para un registro basado en el registro internacional GPID y después, realizar un diagnóstico situacional de las características clínicas de los pacientes, así como la calidad de la atención médica. El análisis de los signos y síntomas al diagnóstico concuerdan con los datos epidemiológicos descritos en otros países<sup>5, 25, 26, 27</sup>.

En el 2004 se inició una política de salud pública llamada Seguro Popular, ahora Insabi, donde los pacientes podían recibir tratamientos estandarizados. Estos tratamientos incluían un examen neurológico completo, estudios de imagen con tomografía computada e imagen por resonancia magnética y biopsia si la infraestructura sanitaria lo permitía. El tratamiento era determinado por el oncólogo pediatra a cargo del paciente.

La cobertura del cáncer pediátrico en México se lleva a cabo por tres instituciones principales: el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que provee cobertura a los trabajadores del mercado laboral formal, así como de sus familias. La Secretaría de Salud (SS) donde los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales estatales proveen del cuidado a la salud a través del Instituto de Salud para el Bienestar (Insabi), y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Una pequeña parte de la población está cubierta por las

compañías nacionales del petróleo, y las fuerzas armadas y navales. Unos pocos escogen el sistema de salud privado. Un censo nacional comparando el IMSS y la SS en el 2019 mostró que el 61% del IMSS y el 86% de la SS está capacitado para el manejo de niños con tumores cerebrales. En relación con este censo nacional, la disponibilidad de estudios de imagen, la TC, IRM y PET-CT fueron disponibles en 89.7%, 56.4% y 10.2% en el IMSS, y 81.8%, 40.9% y 20.4% en la SS. La terapia con radioterapia externa se administró en 20.5% y 38.6%, con acelerador lineal en 23.1% y 36.4%, y uso de neuro navegador en 2.6% y 22.7% respectivamente. El tratamiento paliativo o manejo del dolor se reportó en 12.8% y 65.9% en el IMSS y en la SS. La cohorte estudiada en este proyecto para GPID tiene sesgo debido a los métodos de inclusión. Esto generó una predisposición geográfica en la que la mayoría de los pacientes se encontraron en la región central del país. Con esta información, no hay duda de que el Sistema de Salud en México es heterogéneo, desigual, y los resultados varían entre regiones. Las barreras para un sistema de salud coordinado entre Instituciones y la falta de monitorización de actividades bloquea la estandarización y calidad del cuidado de la salud<sup>28</sup>.

Casi la mitad de la cohorte presentó síntomas por más de 6 semanas. Se han identificado muchos factores con relación al retraso en el diagnóstico en países en vías de desarrollo, pero aún países de altos ingresos han reportado esta característica<sup>29, 30</sup>. La falta de sospecha es también es frecuente<sup>31, 32, 33, 34, 35</sup>. Aun así, el tiempo entre la presentación de los síntomas hasta el diagnóstico en gliomas de bajo grado no correlaciona con la supervivencia; de hecho, es indicativo de una larga supervivencia, lo que pudo observarse en esta cohorte<sup>36, 37</sup>.

Si se consideran los parámetros para medir la calidad del cuidado a la salud, se encontró que casi el 90% de los pacientes fueron diagnosticados con IMR y solo 20% con espectroscopía. A pesar de que el estudio IMR es considerado el método estándar de diagnóstico por sobre la TC, algunas instituciones aún no han usado la espectroscopía u otras técnicas nuevas de diagnóstico por la disponibilidad de software adecuado, así como la necesidad de trasladar al paciente en condiciones delicadas a una Institución que cuente con este estudio<sup>38</sup>. El estudio de PET-CT se

realizó en 6 pacientes a pesar de no ser la herramienta estándar de diagnóstico, y no estar en un protocolo de investigación. El diagnóstico inicial, por lo tanto, se realizó con TC y una vez que el paciente fue atendido en una institución de tercer nivel se realizó el estudio IMR. Casi todos los pacientes contaron con un estudio de IMR, sin embargo, los reportes descriptivos e imágenes no fueron integrados al expediente clínico.

El tejido de tumor pudo ser recolectado en casi la mitad de los pacientes, aunque no se realizaron estudios moleculares y no pudo realizarse la confirmación de un GPID de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2021. La diferenciación entre glioma de bajo y alto grado es fundamental para entender el curso clínico y considerar el tratamiento y cuidados médicos de una forma razonada. Algunos pacientes presentaron un curso atípico como el inicio de síntomas y supervivencia. Es posible que estos pacientes tengan un tumor diferente a un GPID. Algunos pacientes en esta cohorte presentaron desenlaces que no corresponden con el curso clínico de un GPID. Alrededor del 8% de los diagnósticos histopatológicos y 7% de los diagnósticos por imagen han sido reportados como inconsistentes con GPID<sup>39</sup>. Esta cohorte reportó un 17.3% de gliomas de bajo grado; por lo tanto, la elevada supervivencia de algunos de estos pacientes puede ser dada por diagnósticos de gliomas de bajo grado o tumores embrionarios reportados como GPID. El análisis molecular en la oncología pediátrica aún no es parte del manejo estandarizado en la mayoría de las instituciones de salud mexicanas y a la fecha no existen equipos multidisciplinarios especializados en pacientes con GPID. Uno de los propósitos es que el estudio de imagen y genético sean parte del manejo estandarizado en los pacientes pediátricos con tumores cerebrales.

Sólo se puede asumir que colocación de una válvula de derivación se realizó debido a que los pacientes presentaron hidrocefalia sintomática. No se reportaron complicaciones con dicho procedimiento. De acuerdo con algunos autores, la colocación de válvula de derivación no tiene impacto en la supervivencia de los pacientes con GPID al diagnóstico, aunque puede ser de beneficio si se realiza durante la progresión de la enfermedad<sup>40</sup>. Con los datos obtenidos en este estudio,

se requiere más información con relación al momento del procedimiento y el estudio de imagen realizados. La mayoría de las Instituciones de Salud que participaron en este registro tienen TC como herramienta inicial y actúan de acuerdo con los hallazgos encontrados en la misma si se diagnostica una emergencia oncológica. Algunos autores describen que la colocación de válvula de derivación presenta una tasa de complicaciones muy baja lo que permite que una vez colocada pueda iniciarse el tratamiento médico oncológico de acuerdo con el diagnóstico y estado clínico del paciente<sup>41</sup>. Aun así, se requiere más información de esta cohorte para corroborar estas asunciones.

Existen opiniones controversiales con relación al uso de traqueostomía para el manejo de la vía aérea en pacientes pediátricos con GPID<sup>42</sup>. Como se describió previamente, a 7 pacientes se les colocó una traqueostomía como parte de su manejo multidisciplinario, aunque no se mencionó el momento durante el curso de la enfermedad en que se realizó el procedimiento, así como las posibles complicaciones o dificultad para el manejo de esta. En algunos casos, el miedo de la familia y el paciente por la presencia de dificultad respiratoria secundaria a la enfermedad, así como el manejo de la vía aérea pueden mejorar con el uso de una traqueostomía. Si se toma en cuenta la aspiración de secreciones adecuada y el cuidado de la cánula traqueal en el cuidado y manejo de una traqueostomía, y es explicado a la familia con información e instrucciones sencillas, la calidad de vida del círculo familiar puede mejorar. En este momento, se espera reunir más información sobre el uso de pacientes en pacientes con GPID en el país.

Se administró radioterapia en 76 pacientes, lo que resalta ya que actualmente es la opción de tratamiento estandarizada internacional. Algunos pacientes no pudieron recibirla porque acudieron al hospital y fallecieron en la primera semana después del diagnóstico. El uso de esteroides como parte del tratamiento médico inicial se reportó en 40 pacientes. Lo que elucida que no todos los centros hospitalarios los utilizan como parte del tratamiento, ya que ha sido documentado que los efectos secundarios pueden ser importantes, y los beneficios y riesgos aún son controversiales<sup>43</sup>.

Solo una proporción pequeña de pacientes con GPID fue valorada por un equipo de cuidados paliativos, y algunos fueron manejados con una gastrostomía y/o traqueostomía como parte de los cuidados al final de la vida. Sin embargo, no se encontró información sobre el uso, tipo o dosis de esteroides y manejo médico del dolor. No todos los hospitales tienen un equipo médico de cuidados paliativos o guías clínicas para pacientes con GPID, las decisiones iniciales se toman en el servicio de oncología pediátrica y a partir de allí el resto del manejo depende del médico tratante. Aún existe poca información sobre los cuidados paliativos especiales, específicos y necesarios para el manejo de pacientes con GPID<sup>44, 45</sup>.

Se realizaron solo dos autopsias, a pesar de que 16 pacientes fallecieron dentro del hospital. La colección de tejido de tumor postmortem puede tener gran importancia en países como este, donde el análisis molecular no siempre puede realizarse, para entender, junto con la colección de tejido de tumor en pacientes vivos, patrones compartidos en su histopatología e inmunohistoquímica<sup>46, 47</sup>.

Este estudio tiene fortalezas y limitaciones. Una fortaleza incluye la colaboración nacional y el esfuerzo para mostrar y comprender el diagnóstico parcial y situacional de los pacientes pediátricos con GPID en nuestro país. América Latina no ha reunido información sobre pacientes con GPID a la fecha. Se encontró sesgo de selección debido a la predisposición geográfica, en la que la mayoría de los pacientes que participaron en este análisis eran de la región central del país, además, el diagnóstico y tratamiento no fueron homogéneos y no se pudo obtener las descripciones de los estudios radiológicos.

La principal limitación fue la falta de colaboración nacional. Es posible establecer un registro para pacientes con GPID, por lo que la AMOHP continúa trabajando a través de cursos de investigación clínica y presentación de iniciativas, entre otras cosas, para vencer este obstáculo.



## 16. CONCLUSIONES

Aún hay desafíos que vencer. México es un país heterogéneo con relación al acceso a la salud y la infraestructura adecuada para el manejo de pacientes con GPID. La falta de conocimiento de los signos y síntomas pivote en la población general y los médicos de primer contacto juega un papel importante también.

Este estudio resalta la necesidad de desarrollar estrategias para coordinar procesos del cuidado de salud y mejorar la calidad en la atención de pacientes con GPID. No se pudo realizar un análisis multivariado por el número de pacientes incluidos en este registro y la falta de información en algunas variables a estudiar como las características radiológicas en estudios de imagen. Esta investigación nos permitió observar la variabilidad en estrategia de diagnóstico y seguimiento de pacientes con GPID, así como la infraestructura disponible y la colaboración entre médicos para la atención y resolución de problemas médicos. Se detectó además que el personal de salud debe reforzar el conocimiento en cuidados paliativos y cuidados al final de la vida.

Se requieren mayores esfuerzos para mostrar datos que puedan ser comparados con registros internacionales. En este país, no todos los factores de riesgo podrán ser recolectados y medidos en comparación con países de altos recursos, por lo que se buscará la posibilidad de adaptar otras características o factores clínicos, de diagnóstico y tratamiento en nuestra población que puedan ser utilizados. Como miembros del Registro SIOPE para pacientes con GPID, las imágenes y descripciones del repositorio, el análisis molecular de tejido de tumor y la homogenización de los cuidados de diagnóstico y tratamiento son de gran importancia y deberán añadirse a nuestra base de datos como una meta futura.

## 17. REFERENCIAS

1. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019;21(Suppl 5):v1-v100. doi:10.1093/neuonc/noz150.
2. Jansen, M. H. A. H. et al. Diffuse intrinsic pontine gliomas: A systematic update on clinical trials and biology. *Cancer Treat.* 2012; Rev.38, 27–35.
3. Minturn, J. E. & Fisher, M. J. Gliomas in children. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2013;15, 316–27.
4. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol.* 2006;7(3):241-248. doi:10.1016/S1470-2045(06)70615-5).
5. Veldhuijzen van Zanten SE, Jansen MH, Sanchez Aliaga E, van Vuurden DG, Vandertop WP, Kaspers GJ. A twenty-year review of diagnosing and treating children with diffuse intrinsic pontine glioma in The Netherlands. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(2):157-164. doi:10.1586/14737140.2015.974563.
6. Cage TA, Samagh SP, Mueller S, et al. Feasibility, safety, and indications for surgical biopsy of intrinsic brainstem tumors in children. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(8):1313-1319. doi:10.1007/s00381-013-2101-0.
7. Hasan F, Weingarten K, Rapoport A, Bouffet E, Bartels U. End-of-life care of children with diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2018;138(1):147-153. doi:10.1007/s11060-018-2781-0.
8. Laronne A, Granek L, Wiener L, Feder-Bubis P, Golan H. Oncologist conceptualizations of pediatric palliative care: challenges and definitions. *Support Care Cancer.* 2021;29(7):3981-3989. doi:10.1007/s00520-020-05959-z.
9. Juárez-Villegas LE, Altamirano-Bustamante MM, Zapata-Tarrés MM. Decision-Making at End-of-Life for Children With Cancer: A Systematic

- Review and Meta-Bioethical Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:739092. Published 2021 Oct 15. doi:10.3389/fonc.2021.739092.
10. Tejada S, Aquilina K, Goodden J, et al. Biopsy in diffuse pontine gliomas: expert neurosurgeon opinion-a survey from the SIOPE brain tumor group. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(4):705-711. doi:10.1007/s00381-020-04523-8.
  11. Infinger LK, Stevenson CB. Re-Examining the Need for Tissue Diagnosis in Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas: A Review. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(1):129-133. doi:10.2174/1570159x14666160425114024.
  12. Khuong-Quang, D.-A. et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol.*2012; 124, 439– 47.
  13. Wu, G. et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat. Genet.* 2012; 44, 251–3.
  14. Ahrendsen JT, Filbin MG, Chi SN, et al. Increasing value of autopsies in patients with brain tumors in the molecular era. *J Neurooncol.* 2019;145(2):349-355. doi:10.1007/s11060-019-03302-z.
  15. Veldhuijzen van Zanten SEM, Baugh J, Chaney B, et al. Development of the SIOPE DIPG network, registry and imaging repository: a collaborative effort to optimize research into a rare and lethal disease. *J Neurooncol.* 2017;132(2):255-266. doi:10.1007/s11060-016-2363-y.
  16. Baugh J, Bartels U, Leach J, et al. The international diffuse intrinsic pontine glioma registry: an infrastructure to accelerate collaborative research for an orphan disease. *J Neurooncol.* 2017;132(2):323-331. doi:10.1007/s11060-017-2372-5.
  17. Jansen MH, Veldhuijzen van Zanten SE, Sanchez Aliaga E, et al. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. *Neuro Oncol.* 2015;17(1):160-166. doi:10.1093/neuonc/nou104.

18. Veldhuijzen van Zanten SEM, Lane A, Heymans MW, et al. External validation of the diffuse intrinsic pontine glioma survival prediction model: a collaborative report from the International DIPG Registry and the SIOPE DIPG Registry. *J Neurooncol.* 2017;134(1):231-240. doi:10.1007/s11060-017-2514-9.
19. Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten SEM, Colditz N, et al. Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): A collaborative report from the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1963-1972. doi:10.1200/JCO.2017.75.9308
20. Murray-Cota AE, Zapata-Tarres M, Arreguín-González FE, et al. Brain Stem Glioma National Registry: Pilot program. *Neuro-Oncology* 18:iii48-iii77, 2016.
21. Azad TD, Shrestha RK, Vaca S, et al. Pediatric central nervous system tumors in Nepal: retrospective analysis and literature review of low- and middle-income countries. *World Neurosurg.* 2015;84(6):1832-1837. doi:10.1016/j.wneu.2015.07.074
22. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3
23. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014. [Internet] México: Secretaría de Salud. Consulted January 4<sup>th</sup>. 2023. Available at: [http://censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cancer/20160601\\_Boletin-2014\\_SEDP12sep16\\_4.pdf](http://censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cancer/20160601_Boletin-2014_SEDP12sep16_4.pdf)
24. El-Khouly FE, Veldhuijzen van Zanten SEM, Santa-Maria Lopez V, et al. Diagnostics and treatment of diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? *J Neurooncol.* 2019;145(1):177-184. doi:10.1007/s11060-019-03287-9.

25. Patil N, Kelly ME, Yeboa DN, et al. Epidemiology of brainstem high-grade gliomas in children and adolescents in the United States, 2000-2017. *Neuro Oncol.* 2021;23(6):990-998. doi:10.1093/neuonc/noaa295.
26. Fonseca A, Afzal S, Bowes L, et al. Pontine gliomas a 10-year population-based study: a report from The Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium (CPBTC). *J Neurooncol.* 2020;149(1):45-54. doi:10.1007/s11060-020-03568-8.
27. Vallero SG, Bertin D, Basso ME, Pittana LS, Mussano A, Fagioli F. Diffuse intrinsic pontine glioma in children and adolescents: a single-center experience. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(6):1061-1066. doi:10.1007/s00381-014-2359-x.
28. Doubova SV, Knaul FM, Borja-Aburto VH, et al. Access to paediatric cancer care treatment in Mexico: responding to health system challenges and opportunities [published correction appears in Health Policy Plan. 2021 Jun 3;36(5):816-817]. *Health Policy Plan.* 2020;35(3):291-301. doi:10.1093/heapol/czz164.
29. Shay V, Fattal-Valevski A, Beni-Adani L, Constantini S. Diagnostic delay of pediatric brain tumors in Israel: a retrospective risk factor analysis. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(1):93-100. doi:10.1007/s00381-011-1564-0) (Boutahar FZ, Benmiloud S, El Kababri M, et al. Time to diagnosis of pediatric brain tumors: a report from the Pediatric Hematology and Oncology Center in Rabat, Morocco. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(12):2431-2440. doi:10.1007/s00381-018-3927-2
30. Vasquez L, Oscanoa M, Tello M, Tapia E, Maza I, Geronimo J. Factors associated with the latency to diagnosis of childhood cancer in Peru. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(11):1959-1965. doi:10.1002/pbc.26134
31. Rajagopal R, Moreira DC, Faughnan L, et al. An international multicenter survey reveals health care providers' knowledge gap in childhood central nervous system tumors [published online ahead of print, 2022 Nov 16]. *Eur J Pediatr.* 2022;10.1007/s00431-022-04712-4. doi:10.1007/s00431-022-04712-4

32. Qaddoumi I, Merchant TE, Boop FA, Gajjar A. Diagnostic delay in children with central nervous system tumors and the need to improve education. *J Neurooncol*. 2019;145(3):591-592. doi:10.1007/s11060-019-03329-2
33. Araz NC, Guler E. Delays in diagnosis of childhood cancer in southeastern Turkey and the associated factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(2):153-163. doi:10.3109/08880018.2013.874511
34. Yamada Y, Kobayashi D, Terashima K, et al. Initial symptoms and diagnostic delay in children with brain tumors at a single institution in Japan. *Neurooncol Pract*. 2020;8(1):60-67. Published 2020 Oct 6. doi:10.1093/nop/npaa062
35. Handayani K, Sitaresmi MN, Supriyadi E, et al. Delays in diagnosis and treatment of childhood cancer in Indonesia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(12):2189-2196. doi:10.1002/pbc.26174
36. Barragán-Pérez EJ, Altamirano-Vergara CE, Alvarez-Amado DE, et al. The Role of Time as a Prognostic Factor in Pediatric Brain Tumors: a Multivariate Survival Analysis [published correction appears in *Pathol Oncol Res*. 2022 Sep 08;28:1610756]. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(4):2693-2701. doi:10.1007/s12253-020-00875-3
37. 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. doi:10.1007/s00381-015-2670-1
38. Rashed WM, Maher E, Adel M, Saber O, Zaghloul MS. Pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(4):759-770. doi:10.1007/s10555-019-09824-2.
39. Lazow MA, Fuller C, DeWire M, et al. Accuracy of central neuro-imaging review of DIPG compared with histopathology in the International DIPG Registry. *Neuro Oncol*. 2022;24(5):821-833. doi:10.1093/neuonc/noab245
40. Fonseca A, Solano P, Ramaswamy V, et al. Ventricular size determination and management of ventriculomegaly and hydrocephalus in patients with diffuse intrinsic pontine glioma: an institutional experience [published online

- ahead of print, 2021 Mar 5]. *J Neurosurg.* 2021;1-7. doi:10.3171/2020.10.JNS203257.
41. Giussani C, Guida L, Biassoni V, et al. Retrospective analysis of the clinical and radiological features of 94 consecutive DIPGs patients to investigate the factors determining the development of hydrocephalus and its impact on clinical status and survival. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(11):2701-2705. doi:10.1007/s00381-020-04589-4.
  42. Mark M, Nee K, Mushrif S. A Tale of Two Trachs: Implications of Tracheostomy in Two Patients with Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Pediatrics.* 2018; 141 (1 MeetingAbstract): 375. 10.1542/peds.141.1MA4.375.
  43. Veldhuijzen van Zanten SE, Cruz O, Kaspers GJ, Hargrave DR, van Vuurden DG; SIOPE DIPG Network. State of affairs in use of steroids in diffuse intrinsic pontine glioma: an international survey and a review of the literature. *J Neurooncol.* 2016;128(3):387-394. doi:10.1007/s11060-016-2141-x.
  44. Veldhuijzen van Zanten SE, van Meerwijk CL, Jansen MH, et al. Palliative and end-of-life care for children with diffuse intrinsic pontine glioma: results from a London cohort study and international survey. *Neuro Oncol.* 2016;18(4):582-588. doi:10.1093/neuonc/nov250.
  45. Elhemaly A, Refaey OE, Rizkallah RS, Refaat A, Zaghloul MS. Palliative and end-of-life symptoms management for children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Future Oncol.* 2022;18(16):1943-1950. doi:10.2217/fon-2021-1455.
  46. Kambhampati M, Perez JP, Yadavilli S, et al. A standardized autopsy procurement allows for the comprehensive study of DIPG biology. *Oncotarget.* 2015;6(14):12740-12747. doi:10.18632/oncotarget.3374
  47. Johung TB, Monje M. Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: New Pathophysiological Insights and Emerging Therapeutic Targets. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(1):88-97. doi:10.2174/1570159x14666160509123229

## ANEXO I. Instrumento de llenado para GPID

Tabla 6. Hoja de llenado para Excel y SPSS

Variable	Valores	Respuesta
1. Año	Numérico	
2. Centro		
3. Registro	Numérico	
4. Género	1. Masculino 2. Femenino	
5. Fecha nacimiento	Mm/dd/aaaa	
6. Edad al diagnóstico	Años	
7. Fecha IRM al diagnóstico	Mm/dd/aaaa	
8. Fecha defunción	Mm/dd/aaaa	
9. Síntomas de inicio	1. Menor a 12 sem 2. Mayor a 12 sem	
10. Tiempo de síntomas	1. Menor a 6 sem 2. 6 a 12 sem 3. 12 a 24 sem 4. Mayor a 24 sem 5. Se desconoce	
11. Edad al inicio de síntomas	1. Menor a 36 meses 2. Mayor a 36 meses	
12. OS 9meses	1. Vivo < a 9 meses 2. Vivo > a 9 meses	
13. Inicio síntomas	Mm/dd/aaaa	
14. Alteraciones genéticas	1. Si 2. No	
15. Alteraciones de la conducta	1. Si 2. No	
16. Cáncer familiar	1. Si 2. No	
17. Consanguinidad	1. Si 2. No	
18. Fecha exploración física	Mm/dd/aaaa	
19. Peso	Kg	
20. Talla	Cm	
21. Ataxia	1. Si 2. No	
22. Cuadriplejia	1. Si 2. No	
23. Dismetría	1. Si 2. No	
24. Diplopia	1. Si 2. No	
25. Paresias	1. Si 2. No	
26. Hiperreflexia	1. Si 2. No	
27. Pérdida sensibilidad	1. Si 2. No	



<b>28. Babinski</b>	1. Si	2. No
<b>29. Papiledema</b>	1. Si	2. No
<b>30. Pares craneales</b>	1. Si	2. No
<b>31. Parálisis II</b>	1. Si	2. No
<b>32. Parálisis III</b>	1. Si	2. No
<b>33. Parálisis IV</b>	1. Si	2. No
<b>34. Parálisis V</b>	1. Si	2. No
<b>35. Parálisis VI</b>	1. Si	2. No
<b>36. Parálisis VII</b>	1. Si	2. No
<b>37. Parálisis VIII</b>	1. Si	2. No
<b>38. Parálisis IX</b>	1. Si	2. No
<b>39. Parálisis X</b>	1. Si	2. No
<b>40. Parálisis XI</b>	1. Si	2. No
<b>41. Parálisis XII</b>	1. Si	2. No
<b>42. Monoplejía</b>	1. Si	2. No
<b>43. Hemiplejía</b>	1. Si	2. No
<b>44. IRM al Diagnóstico</b>	1. Si	2. No
<b>45. IRM Neuro Eje</b>	1. Si	2. No
<b>46. Espectroscopía</b>	1. Si	2. No
<b>47. PET/CT</b>	1. Si	2. No
<b>48. TAC</b>	1. Si	2. No
<b>49. Fecha TAC</b>	Mm/dd/aaaa	
<b>50. Biopsia</b>	1. Si	2. No
<b>51. Diagnóstico histopatológico</b>		
<b>52. Mutaciones</b>	1. Si	2. No
<b>53. Citología LCR</b>	1. Si	2. No
<b>54. RT</b>	1. Si	2. No
<b>55. Tipo RT</b>	1. Hipofraccionada 2. Normofraccionada	
<b>56. Dosis RT</b>	Gy	
<b>57. QT</b>	1. Si	2. No
<b>58. Ensayo Clínico</b>	1. Si	2. No
<b>59. Momento QT</b>	1. Neoadyuvancia 2. Durante RT 3. Adyuvancia	
<b>60. Cirugía</b>	1. Si	2. No
<b>61. Fecha Cirugía</b>	Mm/dd/aaaa	
<b>62. Tipo Cirugía</b>	1. Válvula 2. Biopsia 3. Válvula + Biopsia 4. Resección incompleta 5. Ninguna	

<b>63. Otra Cirugía</b>	1. Funduplicatura Nissen + Gastrostomía 2. Catéter Puerto 3. Ninguna 4. Traqueos+fundupl+gastro st
<b>64. Hidrocefalia</b>	1. Si      2. No
<b>65. Derivación LCR</b>	1. Si      2. No
<b>66. Esteroides</b>	1. Si      2. No
<b>67. Respuesta</b>	1. Progresión 2. Respuesta parcial 3. Desconoce
<b>68. Fecha de evaluación</b>	Mm/dd/aaaa
<b>69. Imagen a la evaluación</b>	1. Si      2. No
<b>70. Fecha último seguimiento</b>	Mm/dd/aaaa
<b>71. Estado del paciente</b>	1. Vivo 2. Muerto 3. Desconoce
<b>72. Fecha defunción</b>	
<b>73. Causa</b>	1. Enfermedad 2. Otro 3. Máximo beneficio 4. Vivo
<b>74. Autopsia</b>	1. Si 2. No 3. Desconoce
<b>75. Paliativo</b>	1. Si      2. No

ANEXO II. Tablas

Tabla 1. Características de los pacientes

<b>Demográficas / clínicas</b>	<b>n=110 (%)</b>
<b>Edad, (media en años)</b>	7 (1–17)
<b>≤ 3 años</b>	17 (15.3)
<b>Sexo, masculino</b>	47 (42.7)
<b>Duración de los síntomas previo al diagnóstico</b>	
< 6 semanas	60 (54.5)
6-12 semanas	11 (10)
12-24 semanas	12 (10.9)
>24 semanas	6 (5.5)
Desconocido	21 (19.1)
<b>Signos y síntomas al diagnóstico</b>	
Alteraciones de la conducta	8 (7.3)
Ataxia	62 (56.4)
Hemiplejia	32 (29)
Cuadriplejia	24 (21.8)
Dismetría	17 (15.5)
Diplopía	25 (22.7)
Babinski	18 (16.4)
Papiledema	3 (2.7)
Parálisis de nervios craneales	57 (51.8)
Nervio craneal III	25 (22.7)
Nervio craneal IV	14 (12.7)
Nervio craneal VI	35 (31.8)
Nervio craneal VII	32 (29.1)
Hidrocefalia	37 (33.6)

Tabla 2. Método de diagnóstico y estrategias de tratamiento

<b>Diagnóstico</b>	<b>n=110 (%)</b>
<b>Resonancia magnética</b>	100 (90.9)
<b>Tomografía</b>	74 (67.3)
<b>Espectroscopía</b>	22 (20)
<b>PET/CT</b>	6 (5.5)
<b>Biopsia</b>	58 (52.7)
<b>Astrocitoma pilocítico</b>	19 (17.3)
<b>Astrocitoma anaplásico</b>	15 (13.6)
<b>Astrocitoma Difuso</b>	8 (7.3)
<b>Glioblastoma</b>	3 (2.7)
<b>Ependimoma</b>	2 (1.8)
<b>Meduloblastoma</b>	1 (0.9)
<b>No concluyente/desconocido</b>	4 (3.6)
<b>Otro</b>	6 (5.4)
<b>Tratamiento</b>	90 (81.8)
<b>Radioterapia</b>	76 (69.1)
<b>Quimioterapia</b>	67 (60.9)
<b>Neoadyuvante</b>	9 (8.2)
<b>Concomitante</b>	36 (32.7)
<b>Adyuvante</b>	22 (20)
<b>Esteroides</b>	44 (40)
<b>Estrategias quirúrgicas</b>	
<b>Derivación</b>	24 (21.8)
<b>Traqueostomía</b>	7 (6.4)
<b>Gastrostomía</b>	15(13.6)
<b>Catéter puerto</b>	8 (7.3)

Tabla 3. Desenlace e intervenciones para cuidados paliativos

<b>Desenlace</b>	<b>n=110 (%)</b>
<b>Vivo a la fecha de última visita</b>	10 (9.1)
<b>Pérdida del seguimiento</b>	10 (9.1)
<b>Progresión por imagen</b>	40 (36.4)
<b>Paciente vivo a los 9 meses del diagnóstico</b>	38 (34.5)
<b>Paciente vivo a los 12 meses del diagnóstico</b>	23 (20.9)
<b>Defunción en el primer mes del diagnóstico</b>	33 (30)
<b>Lugar de defunción</b>	
<b>Hospital</b>	28 (25.5)
<b>Otro</b>	2 (1.8)
<b>Hogar</b>	30 (27.3)
<b>Desconocido</b>	50 (45.4)
<b>Autopsia</b>	2 (1.8)
<b>Cuidados paliativos</b>	22 (20)

Tabla 4. Comparación estadística de las variables de interés y análisis para supervivientes de corto y largo plazo. Análisis bivariado

<b>Variables</b> de interés (Prueba exacta de Fisher)			<b>Significancia (p=)</b>
<b>≤ 3 años</b>			0.190
<b>Síntomas &lt; 6 meses</b>			<b>0.011</b>
<b>Ataxia</b>			0.814
<b>Cuadriplejia</b>			0.280
<b>Paresias</b>			0.798
<b>Hiperreflexia</b>			<b>0.043</b>
<b>Parálisis PC</b>			<b>0.033</b>
<b>Parálisis III</b>			0.401
<b>Parálisis VI</b>			0.453
<b>Parálisis VII</b>			0.121
<b>Parálisis IX</b>			0.603
<b>Parálisis IX</b>			0.376
<b>Parálisis XII</b>			<b>0.042</b>
<b>Hemiplejia</b>			<b>0.033</b>
<b>Hidrocefalia</b>			0.216
<b>Tratamiento oncológico</b>			0.068
<b>Tratamiento concomitante</b>			<b>0.011</b>
<b>Quimioterapia</b>			<b>0.017</b>
<b>Radioterapia</b>			0.135
<b>Esteroides</b>			0.812

Tabla 5. Comparación estadística de las variables de interés y análisis para supervivientes de corto y largo plazo. Análisis multivariado.

Modelo del análisis de regresión logística	<b>OR</b>	<b>95% Intervalo de confianza</b>	<b>0.001</b>
<b>Hiperreflexia</b>	0.225	0.70 – 0.720	<b>0.012</b>
<b>Quimioterapia concomitante con radioterapia</b>	0.231	0.077 – 0.690	<b>0.009</b>
<b>Síntomas a los 6 meses</b>	2.727	0.954 – 7.797	0.61
Modelo del análisis de regresión de <b>Cox</b> de riesgos proporcionales			0.888
<b>≤ 3 años</b>	0.803	0.431 – 1.496	0.490
<b>Síntomas &lt; 6 meses</b>	0.909	0.574 – 1.437	0.682
<b>Tratamiento concomitante</b>	1.086	0.686 – 1.719	0.726