



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**TAMIZAJE DEL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON CÁNCER
MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD A TRAVÉS DE LA PRUEBA DE
EVALUACIÓN DEL DESARROLLO INFANTIL (EDI) EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DE AGOSTO DE 2020 A
SEPTIEMBRE DE 2021**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. FÁTIMA DEL ROSARIO AGUILAR RAMÍREZ

TUTOR:

DRA LILIANA VELASCO HIDALGO



CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

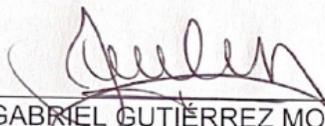
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

TITULO DE LA TESIS
“TAMIZAJE DEL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON CÁNCER
MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD A TRAVÉS DE LA PRUEBA DE EVALUACIÓN
DEL DESARROLLO INFANTIL (EDI) EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DURANTE EL PERIODO DE AGOSTO DE 2020 A SEPTIEMBRE DE 2021”



DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA



DRA LILIANA VELASCO HIDALGO
TUTOR DE TESIS

Índice

I. ANTECEDENTES.....	4
DESARROLLO INFANTIL.....	4
CÁNCER EN PEDIATRÍA	5
DESARROLLO INFANTIL EN PACIENTES CON CÁNCER	7
PRUEBA DE TAMIZAJE: EVALUACIÓN DEL DESARROLLO INFANTIL (EDI)	9
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
III. JUSTIFICACIÓN	12
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	12
V. HIPOTESIS.....	13
VI. OBJETIVO GENERAL	13
Objetivos Secundarios	13
VII. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION	14
VIII. MATERIAL Y METODOS	14
Población Objetivo	14
Población elegible	14
Criterios de Inclusión	14
Criterios de Exclusión	15
Criterios de Eliminación	15
Definición operacional de variables	15
IX. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	17
X. TAMAÑO DE LA MUESTRA	19
XI. PLAN DE ANÁLISIS.....	20
XII. ASPECTOS ÉTICOS	20
XIII. RESULTADOS	21
XIV DISCUSIÓN	26
XV CONCLUSIÓN	26
XVI . BIBLIOGRAFÍA.....	28
XVII. ANEXO 1: ESCALA EDI	30

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

I. ANTECEDENTES

DESARROLLO INFANTIL

El desarrollo del niño es un proceso dinámico en el que resulta difícil separar los factores físicos y los psicosociales. Los factores de riesgo para el desarrollo psicosocial del niño se podrían definir de la siguiente manera:

Circunstancias o fenómenos de carácter biológico o ambiental, identificable y de importancia, que afectan a la mujer durante el embarazo y la lactancia o a los lactantes y niños pequeños, que impide que el niño adquiera la capacidad mental y las aptitudes necesarias para adaptarse al ambiente ecológico y cultural y que, en consecuencia, crea la necesidad de adoptar medidas especiales de prevención y atención.^{1,2}

En el concepto tradicional, el desarrollo de las habilidades del niño se estudia organizado en áreas o dominios. Gesell propuso cuatro áreas del desarrollo: motricidad gruesa, motricidad fina, lenguaje y personal social^{1,2}.

Knobloch y colaboradores hicieron en 1987 una interpretación de las áreas de desarrollo propuestas por Gesell y las dividieron de la siguiente manera:

- Área de la motricidad gruesa: comprende las reacciones posturales, equilibrio cefálico, postura de sentado, cuadrúpedo y marcha.
- Área de la motricidad fina: se refiere al uso de la mano y dedos en la toma y manipulación de objetos.
- Área del lenguaje: se refiere a toda forma gestual y lingüística de la comunicación: expresión facial, postura, movimientos, vocalizaciones, palabras, frases y oraciones, así como también a la comprensión de la comunicación de los otros.
- Área de la conducta personal social: se refiere a las reacciones personales del niño a la cultura social en la que vive. Este aspecto del desarrollo está particularmente sujeto a influencias ambientales y a variaciones individuales.
- Área de la conducta adaptativa: es el campo más importante porque integra todas las áreas del desarrollo, y se refiere a la habilidad del niño de aprovechar las experiencias pasadas y aplicarlas a situaciones nuevas. Un ejemplo de estas conductas es la coordinación óculo manual para tomar y manipular un objeto. Expresándolo en forma simple la conducta adaptativa es poner el conocimiento en acción y poder generalizarlo.

Se considera que el niño adquiere habilidades de manera ordenada, progresiva, sucesiva y predecible. Son ordenadas porque siguen un orden conocido. Son progresivas porque se adquieren en secuencia. Son sucesivas porque se adquieren una después de otra, y es necesaria la habilidad previa para adquirir la siguiente. Son predecibles porque se conocen y siguen siempre la misma secuencia en todos los seres humanos. A medida que el niño aumenta de edad, aumenta el número de capacidades que posee y aumenta su complejidad y sofisticación.

Según el enfoque de la escuela de Gesell este proceso de neuro maduración está regulado y dirigido por los genes, es decir está determinado biológicamente; sin embargo, se considera que el medio ambiente es igual de importante en el neurodesarrollo. ³

A nivel mundial, cerca de 200 millones de niños menores de cinco años de edad presentan riesgo de no lograr obtener al máximo su potencial de desarrollo.⁴ Un factor de riesgo en el desarrollo se define como cualquier situación conocida que ha vivido o vive un niño que puede predisponer a retraso en el desarrollo. El objetivo de la identificación de estos factores es llevar un seguimiento más cercano.¹

CÁNCER EN PEDIATRÍA

Actualmente, el cáncer infantil es una prioridad de salud pública nacional dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles. El cáncer en la población pediátrica entre 5 y 14 años de edad representa la segunda causa de muerte a nivel mundial. Se presenta entre 1 y 5% del total de las neoplasias en la población con cáncer. De acuerdo a las cifras del INEGI el número total de habitantes de la República Mexicana es de 104 millones y de éstos, cerca del 60% son representados por una población menor de 18 años de edad, considerándose así, un problema de salud pública. En México se reporta en 122 casos/millón/año.⁵

Entre 2007 y 2010 el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPGC) del SPSS registró 8,936 pacientes menores de 19 años con diagnóstico de cáncer en todo el país, con una incidencia anual de 150.3 casos por millón; por grupo etario la incidencia en menores de cinco fue de 51.9, 5 a 9 años 39.7, 10 a 14 años 34.7 y 15 a 18 años 23.8. En la distribución por tipo de cáncer las leucemias representaron 50.8%, linfomas el 10.1%, tumores intracraneales 9.0%, tumores óseos 5.8%, células germinales 4.5%, sarcomas de tejidos blandos 4.3%, retinoblastoma 3.7%, renales 3.5%, hepáticos 1.7%, neuroblastoma 1.3% y 2.0% otros.⁵

Los diagnósticos oncológicos varían de acuerdo a la edad. En menores de 1 año predominan los tumores embrionarios (meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms y hepatoblastoma, principalmente), en niños de 1-4 años predominan las leucemias, sobre todo la linfoblástica aguda; también son frecuentes los tumores renales, tumores del sistema nervioso central y algunos linfomas. En los niños de 5-9 años

predominan las leucemias y el linfoma de Hodgkin. En los niños de 10 a 14 años aumenta la frecuencia de los linfomas y tumores óseos.^{1,6}

El tratamiento de los pacientes pediátricos con cáncer se establece de acuerdo al diagnóstico.

Leucemia.- Los pacientes con leucemia aguda linfoblástica reciben tratamiento con quimioterapia sistémica que incluye metotrexate a altas dosis y en todos los casos en necesario la aplicación de terapia intratecal con tres drogas que son metotrexate, Ara C e hidrocortisona esto como parte del tratamiento profiláctico al sistema nervioso central. Actualmente el empleo de radioterapia es limitado solo en pacientes que tienen enfermedad positiva en el sistema nervioso central. El tiempo que un paciente con leucemia aguda recibe tratamiento es de 3 años aproximadamente. A nivel nacional se emplean los protocolos técnicos nacionales del seguro popular, donde se establece el tiempo y tipo de quimioterapia que reciben los pacientes en todas las unidades acreditadas, estos se basan en protocolos internacionales como San Judas XIIIb y XV.⁷

Linfomas.- Los pacientes con linfomas se dividen en dos grandes grupos Linfoma de Hodgkin que representa el 60% y reciben tratamiento con quimioterapia 4-6 cursos con adriamicina, vinblastina, bleomicina y dacarbacina alterando con ciclofosfamida, vincristina y prednisona, estos pacientes deben de recibir radioterapia a sitios involucrados que habitualmente corresponden a regiones ganglionares de cuello, axila, mediastino y abdomen. No reciben terapia intratecal, este esquema de tratamiento se emplea y es reconocido ampliamente a nivel internacional. Estos pacientes tienen una supervivencia global mayor de 90%

Linfoma No Hodgkin los pacientes con este diagnóstico reciben tratamientos cortos e intensos de 6-8 meses, con protocolos que se basan en el grupo Francés, reciben medicamentos como son adriamicina, prednisona, ciclofosfamida, metotrexate y como parte de su tratamiento reciben terapia intratecal con metotrexate, ara C e hidrocortisona. Estos pacientes tienen una supervivencia mayor del 90% si se trata de linfoma de Burkitt o difuso de células grandes B, pero disminuye a 70% si se trata de un linfoma linfoblástico.⁷

Tumores sólidos fuera del Sistema Nervioso central.- Los principales tumores que se presentan en pacientes menores de 5 años son: rabdomiosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, hepatoblastoma, tumor de Wilms e histiocitosis de células de Langerhans, al igual que en pacientes con leucemia y linfomas los esquemas de tratamiento se establecen en base a los protocolos técnicos nacionales y de forma general consiste en cursos de quimioterapia donde se emplean diversas combinaciones de fármacos los cuales se aplican cada 21 días, el número, tipo de fármacos e intensidad de la quimioterapia depende de cada uno de los diagnósticos.⁷

DESARROLLO INFANTIL EN PACIENTES CON CÁNCER

Existen estudios que refieren que algunos supervivientes de cáncer sufren deterioro cognitivo después de la quimioterapia. Determinar si un paciente tiene deterioro cognitivo es un desafío, especialmente porque suele ser sutil.^{8,9}

Existe información de la función cognitiva en pacientes adultos durante y después del tratamiento con quimioterapia, en un estudio publicado en 2007 se evaluaron 22 estudios de mujeres con cáncer de mama, sin embargo, no se encontró consistencia en la evaluación cognitiva y se recomendó realizar estudios longitudinales para su correcta evaluación.⁹

Se ha documentado que la quimioterapia sistémica e intratecal puede producir una amplia gama de síntomas cognitivos, incluyendo el procesamiento lento de la información, y las dificultades de concentración, atención y memoria. La etiología del deterioro cognitivo después de la quimioterapia sigue siendo desconocida, aunque se han postulado varios mecanismos como efectos neurotóxicos directos, cambios hormonales, desregulación inmunológica, coagulación en pequeños vasos del sistema nervioso central y predisposición genética al desarrollo del deterioro cognitivo. En una revisión sistemática publicada en 2008, en la que se incluyeron 13 artículos de pacientes pediátricos con leucemia se observó que las capacidades motoras finas, memoria verbal, velocidad de procesamiento, y desempeño académico fueron menores en pacientes supervivientes de leucemia, y no se encontró ningún efecto en memoria visual y habilidades visuales-motoras.¹⁰

Otra propuesta plantea que estos cambios en los pacientes oncológicos pueden ser relacionados con factores psicológicos como la depresión o la ansiedad u otros efectos secundarios de tratamientos contra el cáncer como la fatiga. También se sugiere que la base subyacente de los déficits neuropsicológicos puede ser el impacto de la radiación sobre la densidad de la materia blanca, por la cual la mielinización alterada afecta a las funciones hemisféricas no dominantes y disminuye la velocidad de la actividad cortical.¹¹

El género y la edad juegan un papel importante en el desarrollo del cerebro, que interactúa con los procesos hormonales. Una de las posibles vías neurotóxicas de la quimioterapia es a través de vías hormonales, como la modificación del eje hipotálamo hipofisio-adrenal (HPA). Tales alteraciones pueden dar lugar a cambios emocionales y de comportamiento, dependiendo del sexo y la edad del paciente. La hormona más investigada es el cortisol, regulado por el eje HPA. Los cambios funcionales de este eje debido al estrés o debido a la quimioterapia pueden causar daño cerebral a largo plazo. Las alteraciones del eje HPA inducidas por quimioterapia durante la infancia pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes jóvenes con cáncer. Por ejemplo, la actividad desregulada del eje HPA en los niños se ha asociado con depresión.

Las dificultades neurocognitivas y psicológicas como resultado de la quimioterapia se han documentado más en adultos sobrevivientes de cualquier tipo de cáncer. Sin embargo, la mayoría de los estudios pediátricos se han centrado en los niños con tumores cerebrales o en el sistema nervioso central.¹² Hasta la fecha, se ha encontrado evidencia de secuelas cognitivas tardías en sobrevivientes de cáncer infantil en pacientes con tumores cerebrales y leucemia linfoblástica aguda.¹³ La investigación neurocognitiva que involucra a sobrevivientes de niños con tumores sólidos que diferentes a los del SNC es todavía rara, y por lo tanto los efectos neurotóxicos de la quimioterapia no dirigida al SNC sobre la cognición en esta población no se conocen bien. Sin embargo, se ha propuesto que la quimioterapia no dirigida al SNC también puede causar daño neurológico por una variedad de mecanismos neurobiológicos, incluyendo daño a la barrera hematoencefálica y estimulando una respuesta neuroinflamatoria.¹⁰

En los estudios existentes de pacientes pediátricos con cáncer, se sugiere que el funcionamiento intelectual parece estar afectado en todos los pacientes, incluso sin radioterapia; particularmente producen disminución en la inteligencia no verbal, logros matemáticos, integración visual-motora, velocidad de procesamiento, atención y funcionamiento ejecutivo.¹¹ Los informes retrospectivos de supervivientes de cáncer infantil sugieren que la edad temprana en el momento del diagnóstico es un factor de riesgo para un desarrollo neurocognitivo más pobre; mientras que otros estudios refieren que ser varón es factor de riesgo para presentar deterioro neurocognitivo.¹⁴

En 2018 se publicó un artículo donde se evaluaron 68 pacientes con leucemia aguda linfoblástica que fueron comparados con sus hermanos como grupo control, se observó que el 82.4% presentaba una alteración neurológica detectada por examen físico, resonancia magnética o pruebas neurocognitivas en comparación con 29% en el grupo control $p < 0.001$, hacen notar que estos pacientes reciben tratamiento con quimioterapia intratecal, quimioterapia sistémica y algunas ocasiones radioterapia en el SNC, concluyen que son necesarias intervenciones cognitivas y académicas debido a la alta frecuencia de estas alteraciones.¹⁵

Así mismo en 2018 se publicó una cohorte de 235 pacientes con leucemia que recibían tratamiento únicamente con quimioterapia y se evaluaron biomarcadores de la degradación de mielina en líquido cefalorraquídeo (proteína básica de mielina (MBP), factor de crecimiento nervioso (NGF), proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y neuroinflamación mediante citotriosidasa). Se observó que los niveles de MBO y GFAP se encontraban elevados después de la consolidación, y que el número de terapias intratecales tenía una correlación positiva con la elevación de los niveles de NGF ($r=0.19$ $P=0.005$). Concluyendo que existe daño neuronal asociado con la aplicación de terapia intratecal.¹⁶

En 2006 se publicó una revisión de la literatura de 1991 a 2015 en pacientes adolescentes y adultos jóvenes de 14-25 años, supervivientes de cáncer fuera del sistema nervioso central, se incluyeron 3 artículos en los que emplearon diferentes formas de evaluación neuropsicológica, y se encontró alteraciones en la

organización en 13%, y memoria en 21%. Sin embargo, concluyen que es necesario realizar evaluaciones prospectivas para tener resultados objetivos.¹⁷

PRUEBA DE TAMIZAJE: EVALUACIÓN DEL DESARROLLO INFANTIL (EDI)

Los trastornos del desarrollo infantil constituyen un reto para los diferentes niveles de atención médica. La prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) es una herramienta de tamizaje diseñada y validada en México para la detección temprana de problemas del neurodesarrollo en menores de 5 años de edad, la cual incluye en su evaluación propiedades psicométricas.⁹

Esta prueba incluye:

A) Factores de riesgo biológico relacionados con el embarazo y nacimiento, estos factores de riesgo son constantes durante la vida del niño por lo que son comunes a todos los grupos.

B) Exploración neurológica: se aplican tres ítems y se califican de la misma manera para cada uno de los 14 grupos de edad que conforman la prueba. En cada uno de los tres ítems que conforman esta parte de la prueba, existen dos posibles respuestas: Si que se califica como rojo y No que se califica como verde.

Tan sólo la presencia de un ítem en rojo se considera al niño con una calificación en la prueba Evaluación del Desarrollo Infantil “EDI” de rojo lo cual sitúa al sujeto valorado con riesgo de retraso del desarrollo. Los ítems a interrogar son:

- ¿Presenta alteración en la movilidad de alguna parte del cuerpo?
- ¿Presenta alteración o asimetría en movilidad de ojos o expresión facial?
- ¿Presenta perímetro cefálico por arriba o debajo de dos desviaciones estándar para su edad?

Si el niño es calificado como anormal, en cualquiera de los tres ítems neurológicos, se considera que el eje de exploración neurológica está en rojo y es suficiente para clasificar a un niño con riesgo de retraso en el desarrollo.

C) División por grupos de edad (que incluyen señales de alerta, áreas del desarrollo y señales de alarma de acuerdo a la edad), evaluando cinco ejes: motriz grueso, motriz fino, lenguaje, social y conocimiento. El concepto de señales de alerta o banderas rojas del desarrollo se refiere a la presencia de síntomas y signos o a la ausencia de determinados hitos del desarrollo en ciertas edades, que alertan sobre la posibilidad de un problema de desarrollo infantil. La división en áreas del desarrollo de la prueba EDI sigue la división clásica de las escalas tradicionales de evaluación del desarrollo.

Los ítems de la prueba tienen dos modalidades posibles de administración: interrogar al padre, madre o cuidador o la observación directa de la realización de la actividad por el niño.

Al finalizar toda la aplicación de la prueba en base a los resultados obtenidos, el desarrollo del niño puede ser clasificado como:

1. Desarrollo normal, cuando el niño cumple los hitos y habilidades esperadas para su grupo de edad en todas las áreas del desarrollo y además no presenta ninguna señal de alarma o datos anormales en la exploración neurológica.
2. Rezago en el desarrollo, cuando el niño no cumple con todos los hitos y habilidades esperadas para su grupo de edad, pero no presenta un retraso considerable porque ha logrado los hitos del grupo de edad anterior.
3. Riesgo del retraso del desarrollo cuando el niño no cumple adecuadamente con los hitos del desarrollo y habilidades esperadas para su grupo de edad, y presenta un retraso considerable porque no ha logrado los hitos del grupo anterior; o presenta señales de alto riesgo como son las señales de alarma o tiene una exploración neurológica claramente anormal.⁸

Para su aplicación, se utiliza un formato único de aplicación de la prueba EDI (Anexo 1 y manual). Este formato contiene:

A) Bloque de datos personales, donde se debe de anotar:

- Nombre del niño
- Nombre y edad de la persona que lo lleva a evaluación (padre, madre o cuidador)
- Si pertenece a alguna población indígena
- Semanas de gestación del embarazo

B) Bloque de seguimiento al desarrollo: en esta parte se cuenta con seis columnas correspondientes a las pruebas EDI que se deben aplicar a todos los niños. En cada aplicación se debe de llenar:

- La fecha de aplicación
- Edad del niño en años y meses (cronológica y corregida)
- El grupo de edad que corresponde
- La respuesta a cada uno de los ítems de la prueba EDI

La prueba EDI es de origen mexicano. En el diseño se seleccionaron los hitos del desarrollo más adecuados para la cultura local, adaptando el lenguaje para que fuera comprendido por las familias mexicanas que hablan castellano, y se corroboró su comprensión en la validación. Para determinar las propiedades psicométricas de la EDI como prueba de tamizaje para los problemas de desarrollo infantil en pacientes mayores de 1 mes y menores de cinco años, se realizó un estudio transversal que incluyó pacientes menores de cinco años en tres entidades de la República Mexicana: Chihuahua, Yucatán y Distrito Federal.

El espectro de la población incluyó niños con factores de riesgo biológico, ambiental y sin riesgo para retraso en el desarrollo. Se excluyeron los pacientes con alteraciones neurológicas evidentes. Se incluyeron, en total, 438 niños menores de cinco años provenientes del Distrito Federal (n =152, 34.7%), Yucatán (n =151, 34.5%) y Chihuahua (n =135, 30.8%). Del total, 43.4% fueron del sexo femenino (n =190). Se encontró una sensibilidad de 0.81 (IC 95%: 0.75-0.86), especificidad de 0.61 (IC 95%: 0.54-0.67), concordancia 0.70 (IC 95%: 0.66-0.74). Se observó que la frecuencia de rezago en el neurodesarrollo en pacientes pediátricos sanos en México es de 10-20% y que el retraso en el neurodesarrollo se presenta en el 2-4%

9

DERECHO HUMANO A LA SALUD Y JUSTICIA SOCIAL

La justicia social se refiere a las nociones fundamentales de igualdad de oportunidades y de derechos humanos, más allá del concepto tradicional de justicia legal. Está basada en la equidad y es imprescindible para que los individuos puedan desarrollar su máximo potencial.

Los derechos humanos se pueden definir como aquellos que son inherentes a los seres humanos, son universales, individuales, interdependientes y están interrelacionados. El derecho humano a la salud se encuentra establecido en el artículo 25 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos, toda persona tiene derecho a un nivel de vida adecuado que le asegure, así como a su familia, la salud y el bienestar, la alimentación, el vestido, la vivienda, la atención médica y los servicios sociales necesarios. De acuerdo a la Constitución de la Organización mundial de la Salud, la salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades, siendo el desarrollo saludable del niño de importancia fundamental.¹⁸

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer en la población pediátrica es un problema de salud pública nacional. La supervivencia de los niños con cáncer ha mejorado considerablemente, de menos de 20% en los años 70% hasta 80-90% en la actualidad dependiendo del tipo de neoplasia, sin embargo, de acuerdo a la Constitución de la Organización mundial de la Salud, la salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. El goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social.

Derivado del tratamiento hay efectos tardíos que pueden influir en el neurodesarrollo de los pacientes, principalmente cuando son diagnosticados antes de los 5 años de edad. Existen estudios que demuestran que los pacientes con cáncer tienen riesgo

de presentar alteraciones neurocognitivas, lo que impide que puedan desarrollar su máximo potencial, afectando así la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo no existe información en la literatura sobre el efecto el tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia o cirugía) sobre el neurodesarrollo en pacientes con cáncer menores de 5 años, por lo que es necesario evaluar a nuestros pacientes e en las diferentes etapas del tratamiento, con la finalidad de identificar la frecuencia de este problema de salud y evaluar la pertinencia de diseñar e implementar intervenciones preventivas.

III. JUSTIFICACIÓN

En México se existen estudios que evalúen el neurodesarrollo de pacientes oncológicos. Nuestro interés, es realizar un estudio de cohorte a través de una prueba de tamizaje validada en niños mexicanos sanos, para evaluar el neurodesarrollo en niños con cáncer en diferentes fases del tratamiento, y así sustentar la importancia de un manejo integral para garantizar que nuestros pacientes cuenten con las condiciones óptimas para desarrollar su máxima capacidad. La aplicación de una prueba de tamizaje como la prueba EDI, puede ser el primer paso para la futura realización de una prueba estandarizada para los pacientes oncológicos en diversas instituciones de nuestro país.

Actualmente los tratamientos oncológicos tienen tasa de supervivencias alta hasta más de 90%, sin embargo a pesar de poder alcanzar esta supervivencia, la presencia de eventos adversos a corto y largo plazo pueden afectar la calidad de vida de estos pacientes. Es por esto que debemos conocer y atender integralmente a nuestros pacientes y no sólo enfocarnos en el tratamiento para la curación de la enfermedad oncológica. El conocer y evaluar el neurodesarrollo de nuestros pacientes nos permitirá intervenir de forma temprana, con lo que mejorará la integración social y la calidad de vida de los pacientes pediátricos menores de 5 años con cáncer.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

1.- ¿Cuál es la incidencia de retraso y rezago en el neurodesarrollo de acuerdo a la prueba EDI en pacientes mayores de 1 mes y menores de cinco años de edad con diagnóstico de cáncer atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría que requieren tratamiento oncológico con quimioterapia, radioterapia o cirugía?

2.- ¿Cuál es la incidencia de retraso y rezago en el neurodesarrollo de acuerdo a la prueba EDI pacientes en mayores de 1 mes y menores de 5 años con diagnóstico de cáncer en las diferentes etapas del tratamiento oncológico?

3.- ¿Cuál es la incidencia de retraso y rezago en el neurodesarrollo de acuerdo a la prueba EDI en pacientes mayores de 1 mes y menores de 5 años con diagnóstico de Leucemias, linfomas y tumores sólidos fuera del sistema nervioso central?

V. HIPOTESIS

1.- La incidencia de retraso y rezago en el neurodesarrollo de pacientes pediátricos con cáncer mayores de 1 mes y menores de 5 años que reciben tratamiento oncológico será mayor del 4% y 20% respectivamente.

2.- La incidencia de retraso y rezago en el neurodesarrollo de pacientes pediátricos con cáncer (leucemia, linfomas y tumores sólidos), mayores de 1 mes y menores de 5 años será mayor durante el tratamiento que previo al inicio del tratamiento oncológico o en la fase de vigilancia.

3.- La incidencia de retraso y rezago en el neurodesarrollo de pacientes pediátricos con cáncer, mayores de 1 mes y menores de 5 años será mayor en pacientes con leucemias y linfomas en comparación de pacientes con tumores sólidos fuera del sistema nervioso central.

VI. OBJETIVO GENERAL

Conocer la incidencia de retraso en el neurodesarrollo o rezago en el neurodesarrollo (de acuerdo a la prueba EDI), en pacientes mayores de 1 mes y menores de cinco años con diagnóstico de cáncer (leucemia, linfomas y tumores sólidos), que requieren tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia, cirugía) en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de agosto de 2020 a septiembre de 2021

Objetivos Secundarios

1.- Estudiar las características sociodemográficas de los pacientes mayores de 1 mes y menores de cinco años con diagnóstico de cáncer (leucemia, linfomas y tumores sólidos) y en tratamiento oncológico en el Instituto Nacional de Pediatría, con riesgo de retraso o rezago en el neurodesarrollo (de acuerdo a la prueba EDI), en el periodo de agosto de 2020 a septiembre de 2021

2.- Analizar los resultados obtenidos de la aplicación de la prueba EDI por cada eje y en total del neurodesarrollo de los pacientes mayores de 1 mes y menores de cinco años con diagnóstico de cáncer (leucemia, linfomas y tumores sólidos) que

requieran oncológico en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de agosto de 2020 a septiembre de 2021, este análisis se realizara por tipo de neoplasia y por fase del tratamiento en la que se encuentren los pacientes.

3.- Evaluar la evolución del neurodesarrollo mediante la aplicación de la prueba EDI en pacientes mayores de 1 mes y menores de cinco años con diagnóstico de cáncer en tratamiento oncológico en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de agosto de 2020 a septiembre de 2021

VII. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Estudio comparativo, prospectivo y longitudinal: cohorte

VIII. MATERIAL Y METODOS

Población Objetivo

Pacientes pediátricos menores de 5 años con diagnóstico de cáncer atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

Población elegible

Pacientes pediátricos menores de 5 años con diagnóstico de cáncer atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de agosto de 2020 a septiembre de 2021

Criterios de Inclusión

- Pacientes de cualquier sexo con edad mayor de 1 mes y menor a 5 años
- Pacientes con diagnóstico de un padecimiento neoplásico (leucemias, linfomas, tumores sólidos fuera del sistema nervioso central) corroborado por estudio histopatológico para linfomas y tumores sólidos y aspirado de médula ósea para pacientes con leucemia aguda.
- Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría
- Pacientes que requieran tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia o cirugía)
- Pacientes de reciente diagnóstico sin tratamiento previo
- Firma de consentimiento informado (Anexo 3)

Criterios de Exclusión

- Pacientes con tumores primarios de SNC
- Pacientes con tumores metastásicos al sistema nervioso central al momento del diagnóstico
- Paciente con leucemia aguda linfoblástica con infiltración al SNC al momento del diagnóstico
- Pacientes con enfermedades neurológicas (síndrome de Down, parálisis cerebral infantil, asfixia perinatal severa, ataxia telangiectasia, crisis convulsivas, opsoclonos mioclonus, distrofia muscular, antecedente de neuroinfección y cualquier otra alteración neurológica)
- Empleo de fármacos psicoactivos o empleo de esteroide sistémico previo al diagnóstico de cáncer
- Pacientes con problemas auditivos o visuales al momento del diagnóstico
- Paciente con insuficiencia renal o insuficiencia hepática
- Pacientes con urgencia oncológica al momento de la evaluación (Síndrome de lisis tumoral, anemia severa, plaquetopenia severa, síndrome de vena cava superior o inferior)

Criterios de Eliminación

- Pacientes transferidos a otra unidad hospitalaria antes de recibir tres cursos completos de quimioterapia
- Pacientes que solicitan alta voluntaria
- Pacientes que abandonan el tratamiento o el seguimiento oncológico
- Pacientes que desarrollen una alteración neurológica durante el tratamiento, estos serán considerados en el análisis hasta las evaluaciones que se hayan realizado, los pacientes serán evaluados inmediatamente por un médico especialista

Definición operacional de variables

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Sexo	Género biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física	1 = Femenino 2 = Masculino
Edad	Meses transcurrido a partir del nacimiento del paciente a la fecha de aplicación de la prueba EDI	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Diagnóstico oncológico	Diagnóstico histopatológico del tipo de neoplasia	Cualitativa ordinal politómica	Reporte de biopsia o aspirado de médula ósea en el expediente	1 = Leucemia linfoblástica aguda 2 = Leucemia mieloblástica aguda T 3 = Linfoma de Hodgkin 4 = Linfoma no Hodgkin

				5 = Tumor de Wilms 6 = Neuroblastoma 7 = Sarcoma de Ewing 8 = Rabdomiosarcoma 9 = Sarcoma no rabdomiosarcoma 10 = Tumor germinal 12 = Tumor hepático 13 = Retinoblastoma
Etapa de tratamiento	Etapa del tratamiento que está recibiendo en el momento de la aplicación de la prueba EDI	Cualitativa nominal politómica	Hoja de seguimiento del paciente oncológico del expediente	1.- Antes de tratamiento oncológico con quimioterapia o radioterapia 2.- Durante el tratamiento oncológico 3.- Fase de vigilancia
Recaída	Presencia de blastos posterior a la inducción a la remisión en neoplasias hematológicas o presencia de tumor después de una evaluación negativa	Cualitativa nominal dicotómica	Hoja de seguimiento del paciente oncológico o reporte de biopsia o aspirado de médula ósea en el expediente	1 = Sí 2 = No
Área del desarrollo: Motricidad gruesa	Comprende las reacciones posturales, equilibrio cefálico, postura de sentado, cuadrúpedo y marcha	Cualitativa ordinal	Hoja única de aplicación de la prueba EDI	Verde = Desarrollo normal. Amarillo = Rezago en el desarrollo Rojo = Riesgo del retraso del desarrollo.
Área del desarrollo: Motricidad fina	Se refiere al uso de la mano y dedos en la toma y manipulación de objetos.	Cualitativa ordinal	Hoja única de aplicación de la prueba EDI	Verde = Desarrollo normal. Amarillo = Rezago en el desarrollo Rojo = Riesgo del retraso del desarrollo.
Área del desarrollo: Lenguaje	Se refiere a toda forma gestual y lingüística de la comunicación: expresión facial, postura, movimientos, vocalizaciones, palabras, frases y oraciones así como también a la comprensión de la comunicación de los otros.	Cualitativa ordinal	Hoja única de aplicación de la prueba EDI	Verde = Desarrollo normal. Amarillo = Rezago en el desarrollo Rojo = Riesgo del retraso del desarrollo.
Área del desarrollo: Conducta personal social	Se refiere a las reacciones personales del niño a la cultura social en la que vive. Este aspecto del desarrollo está particularmente sujeto a influencias ambientales y a variaciones individuales.	Cualitativa ordinal	Hoja única de aplicación de la prueba EDI	Verde = Desarrollo normal. Amarillo = Rezago en el desarrollo Rojo = Riesgo del retraso del desarrollo.
Área del desarrollo: conducta personal cognitiva	Se refiere a la integración de todas las áreas del desarrollo, y se refiere a la habilidad del niño de aprovechar las experiencias pasadas y aplicarlas a situaciones nuevas.	Cualitativa ordinal	Hoja única de aplicación de la prueba EDI	Verde = Desarrollo normal. Amarillo = Rezago en el desarrollo Rojo = Riesgo del retraso del desarrollo.

Resultado global de la aplicación	<p>1. Desarrollo normal: cuando el niño cumple los hitos y habilidades esperadas para su grupo de edad en todas las áreas del desarrollo y además no presenta ninguna señal de alarma o datos anormales en la exploración neurológica.</p> <p>2. Rezago en el desarrollo: cuando el niño no cumple con todos los hitos y habilidades esperadas para su grupo de edad pero no presenta un retraso considerable porque ha logrado los hitos del grupo de edad anterior.</p> <p>3. Riesgo del retraso del desarrollo: cuando el niño no cumple adecuadamente con los hitos del desarrollo y habilidades esperadas para su grupo de edad, y presenta un retraso considerable por que no ha logrado los hitos del grupo anterior; o presenta señales de alto riesgo como son las señales de alarma o tiene una exploración neurológica claramente anormal.</p>	Cualitativa ordinal	Hoja única de aplicación de la prueba EDI	<p>Verde = Desarrollo normal.</p> <p>Amarillo = Rezago en el desarrollo</p> <p>Rojo = Riesgo del retraso del desarrollo.</p>
Escolaridad	Acude a un sistema escolarizado actualmente	Cualitativa nominal	Pregunta directa al familiar	<p>1 = Sí</p> <p>2 = No</p>

IX. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Fase 1. Investigadores

- 1) Se convocará a oncólogos pediatras acompañados de pediatras o psicólogos, mediante invitación personal a participar en el estudio
- 2) Durante sesiones se capacitará y estandarizará a cada uno de los investigadores en la aplicación e interpretación de la escala EDI (Anexo 1)
- 3) Se entregará el material de trabajo (formatos de recolección de datos, cartas de consentimiento y confidencialidad) recolectados para su análisis

Fase 2. Pacientes

- 1) De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se invitará a los pacientes a participar en el estudio contando con la confirmación histopatológica o por aspirado de médula ósea de una enfermedad neoplásica
- 2) Si el paciente presenta alguna de las siguientes urgencias oncológicas, deberá resolverse antes de poder ingresar al estudio
 - Metabólicas: síndrome de lisis tumoral
 - Hematológicas: Anemia severa Hb < 7g/dl, Plaquetopenia severa plaquetas menores de 50 mil células/mm³
 - Compresivas: síndrome de vena cava superior o inferior
- 3) Se solicitará la firma de consentimiento informado (el consentimiento informado se les solicitara al padre o padres responsables del paciente o tutor o tutores, dependiendo de las condiciones familiares), se les dará a conocer los beneficios de su participación y se entregará una copia firmada (anexo 2)

En caso que los padres no acepten participar, se accederá a dicha petición y el paciente será excluido del estudio, y recibirá su tratamiento con base a los protocolos nacionales establecidos y empleados en cada institución
- 4) De acuerdo al diagnóstico oncológico se dividirán en tres grupos: Pacientes con leucemias, linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) y tumores sólidos fuera del sistema nervioso central debido a las diferencias que existen en los tratamientos de estos tres grupos de neoplasias
- 5) A cada paciente se le realizaran las siguientes evaluaciones con la prueba EDI
 - Evaluación inicial: Al menos 1 día previo a la aplicación de tratamiento oncológico con quimioterapia o radioterapia
 - Evaluaciones de seguimiento: Se realizan evaluaciones cada que el paciente complete 2 ciclos de quimioterapia, durante todo el tiempo que reciba tratamiento. En caso de pacientes con leucemia aguda linfoblástica estas evaluaciones se realizarán cada 8 semanas de quimioterapia
 - Evaluación de vigilancia: a cada paciente se le realizara una evaluación a los dos meses del inicio de vigilancia (ya sin tratamiento oncológico)
- 6) En caso de que un paciente sea detectado con retraso en el neurodesarrollo será referido con el neurólogo pediatra para recibir el tratamiento adecuado al grado de retraso y edad del paciente y continuará con seguimiento en el estudio.

RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS:

MATERIALES:

- Material de trabajo
 - o Consentimiento informados impresos
 - o Hoja de Captura de datos impresa (Anexo 4)
 - o Material didáctico para capacitación
 - o Material para la estandarización evaluaciones
 - o Carpeta global del estudio
 - o Computadoras para capacitación y captura de datos
 - o Programa estadístico SPSS

HUMANOS:

- El responsable del estudio será un médico oncólogo pediatra capacitado para la evaluación de los pacientes con la prueba EDI. Así mismo participara medico experto en neurodesarrollo que será quien realice la capacitación de los investigadores
- Investigador ciego quien será un doctor en ciencias médicas experto en estadística que realizará el análisis de los datos
- Neurólogo pediatra con especialidad en neurodesarrollo que realizará la capacitación de los médicos en la aplicación de la herramienta y a quien se referirán los pacientes en caso de presentar retraso en el neurodesarrollo.
- Medico residente de oncología pediátrica con captura de datos en base electrónica y seguimiento del estudio.

X. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes reclutados durante el periodo de estudio de agosto de 2020 a septiembre de 2021

XI. PLAN DE ANÁLISIS

Se realizará un análisis univariado de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada y para establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas con tendencia a distribución normal, se realizará el cálculo de la media y desviación estándar; en el caso de variables cualitativas con distribución normal se obtendrá frecuencias y sus proporciones.

En el caso de que variables a medir no tengan una distribución con tendencia a la normalidad, se estimará el valor mínimo y el valor máximo y se calculará la mediana. Posteriormente se reportarán sus datos en cuadros y se graficarán en la forma conveniente a cada análisis con cajas y bigotes o barras.

Para realizar la comparación entre los tres grupos, para las variables cuantitativas, se aplicará la prueba Anova de una vía, considerando un valor de significancia < 0.05 ; en caso de no contar con distribución normal, se utilizará el estadístico de prueba Kruskal-Wallis.

Finalmente, para analizar el comportamiento de los participantes en cada grupo, se identificará su variación intragrupo (within) y será comparada con los otros grupos (between) aplicando el estadístico de prueba Anova de múltiples vías para llevar a cabo el análisis de muestras repetidas, considerando un valor de significancia < 0.05 .

XII. ASPECTOS ÉTICOS

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BCP) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el reglamento de la ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la declaración de Helsinki, Adoptada por la 18^odeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29^odeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35^odeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41^odeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, este protocolo se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto por la integridad física de los pacientes involucrados para la obtención de resultados válidos y aplicables a nuestra población de estudio para detectar la presencia de retraso o rezago en el neurodesarrollo con lo cual mejorará la calidad de vida de pacientes sobrevivientes de cáncer .

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Informará a los padres o tutores de los pacientes sobre la evaluación a realizar, con el objeto de obtener el Consentimiento Informado debidamente firmado. (Anexa a este protocolo)
2. Comunicará a los comités de ética, de investigación y al jefe del servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
3. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.
4. Se realizará un volcado riguroso de toda la información en la hoja de recolección de datos.
5. Se pondrá a disposición del comité de ética, de investigación, y del jefe de servicio toda la información que le sea requerida para el seguimiento de los pacientes.
6. Asegurará la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes incorporados al mismo.
7. Se tomarán las medidas adecuadas en caso de reacciones adversas o inesperadas, y se pondrán inmediatamente en conocimiento del comité de ética, de investigación, del jefe del servicio y los familiares o tutores del paciente.
8. Se presentará un informe final al comité de ética, de investigación y al jefe del servicio de dicho estudio, con resultados preliminares cada 6 meses, para que conozcan los avances del estudio.
9. Cualquier paciente que sea detectado con algún problema en la prueba será valorado inmediatamente por el especialista que es un neurólogo pediatra experto en el área de neurodesarrollo para que el paciente reciba la estimulación adecuada.

XIII. RESULTADOS

De febrero de 2020 a agosto 2021, se han incluido 33 pacientes. De los cuales 1 se eliminó, por fallecer antes de realizar la segunda evaluación.

El 50% son de sexo masculino, con una mediana de edad 25 meses (2-118meses). En cuanto a los hospitales de origen: 17 (53.1%) del Instituto Nacional de Pediatría, 7 (21.8%) Hospital General de México, 1 (3.1%) Hospital Aguascalientes, 3 (9.3%) CMN 20 Noviembre y 4 (12.5%) Hospital General de León Guanajuato

Factores de Riesgo Biológico

17 pacientes tuvieron algún factor de riesgo biológico (53.1%), los cuales fueron:

- Asistencia a 2 o menos consultas prenatales n= 3 (17.6%)

- Presencia de sangrados, infección de vías urinarias o cervicovaginitis, presión alta y enfermedades sistémicas durante el embarazo n=13 (76.4%)
- Gestación menor a 34 semanas n=0
- Peso del niño al nacer de 1,500 gr o menos n= 0
- Retardo en la respiración y circular de cordón durante el parto n=3 (17.6%)
- Hospitalización del niño en UCIN o antes del primer mes de vida con una duración mayor a 4 días n=1 (5.8%)
- Madre menor a 16 años al momento del parto n=2 (11.6%)

Edad gestacional

La edad gestacional de los pacientes incluidos es la siguiente:

Semanas de Gestación	N (%)
34	1 (3.1%)
36	1 (3.1%)
37	1 (3.1%)
38	12 (37.5%)
39	8 (25%)
40	5 (15.6%)
41	2 (6.2%)
A término	2 (6.2%)

Diagnóstico Oncológico

Se han incluido 9 (28.1%) pacientes con Leucemia Aguda, 23 (71.8%) Tumores sólidos (4 con tumor de Wilms, 2 con neuroblastoma, 3 con sarcomas de tejidos blandos, 3 pacientes con hepatoblastoma, 6 con histiocitosis de células de Langerhans, 2 con retinoblastoma, 1 con tumor germinal, 1 con sarcoma de Ewing y 1 con rabdomyosarcoma).

Tratamiento

El tratamiento que han recibido los 19 pacientes que ya tienen evaluaciones durante el tratamiento es el siguiente: Quimioterapia sistémica 19 (100%), quimioterapia intratecal 3 (15.9%), radioterapia 4 (21%) y cirugía 11 (57.8%).

Grupo de Edad de acuerdo a prueba EDI

El grupo de edad de los pacientes al momento de la primera evaluación EDI es: grupo 1 n=1, grupo 2 n=1, grupo 3 n=2, Grupo 4 n=1, grupo 5 n=1, grupo 6 n=4, grupo 7 n=2, Grupo 8 n=2, Grupo 9 n=1, Grupo 10 n=5, grupo 11 n=2, grupo 12 n=5, grupo 13 n=2, grupo 14 n= 3

Evaluaciones de prueba EDI

Áreas del desarrollo

Áreas del desarrollo	Motor Grueso			Motor Fino		
	Verde	Amarillo	Rojo	Verde	Amarillo	Rojo
Evaluación 1 (n=32)	28	4	0	29	3	0
Evaluación 2 (n=19)	17	2	0	19	0	0
Evaluación 3 (n=12)	12	0	0	11	1	0
Evaluación 4 (n=12)	12	0	0	12	0	0
Evaluación 5 (n=7)	7	0	0	7	0	0
Evaluación 6 (n=6)	6	0	0	6	0	0
Evaluación 7 (n=3)	3	0	0	3	0	0

Áreas del desarrollo	Lenguaje			Social		
	Verde	Amarillo	Rojo	Verde	Amarillo	Rojo
Evaluación 1 (n=32)	28	4	0	31	1	0
Evaluación 2 (n=19)	19	0	0	19	0	0
Evaluación 3 (n=12)	12	0	0	12	0	0
Evaluación 4 (n=12)	12	0	0	11	1	0

Evaluación 5 (n=7)	7	0	0	7	0	0
Evaluación 6 (n=6)	6	0	0	6	0	0
Evaluación 7 (n=3)	3	0	0	3	0	0

Áreas del desarrollo	Conocimiento		
	Verde	Amarillo	Rojo
Evaluación 1 (n=5)	5	0	0
Evaluación 2 (n=3)	3	0	0
Evaluación 3 (n=1)	1	0	0

Exploración Neurológica

Exploración Neurológica	¿Presenta alguna alteración en la movilidad de alguna parte del cuerpo?		¿Presenta alguna alteración o asimetría en la movilidad de los ojos o expresión facial?		¿Presenta perímetro cefálico por arriba o debajo de dos DE para su edad?		Global Verde
	Si	No	Si	No	Si	No	
Evaluación 1 (n=32)	0	32	0	32	0	32	32 (100%)
Evaluación 2 (n=19)	0	19	0	19	0	19	19 (100%)
Evaluación 3 (n=12)	0	12	0	12	0	12	12 (100%)
Evaluación 4 (n=12)	0	12	0	12	0	12	12 (100%)
Evaluación 5 (n=7)	0	7	0	7	0	7	7 (100%)
Evaluación 6 (n=6)	0	6	0	6	0	6	6 (100%)

Evaluación 7 (n=3)	0	3	0	3	0	3	3 (100%)
---------------------------	---	---	---	---	---	---	----------

Señales de Alarma y Alerta

	Señales de alarma			Señales de alerta		
	Verde	Amarillo	Rojo	Verde	Amarillo	Rojo
Evaluación 1 (n=32)	32 (100%)	0	0	32 (100%)	0	0
Evaluación 2 (n=19)	19 (100%)	0	0	19 (100%)	0	0
Evaluación 3 (n=12)	12 (100%)	0	0	12 (100%)	0	0
Evaluación 4 (n=12)	12 (100%)	0	0	12 (100%)	0	0
Evaluación 5 (n=7)	7 (100%)	0	0	7 (100%)	0	0
Evaluación 6 (n=6)	6 (100%)	0	0	6 (100%)	0	0
Evaluación 7 (n=3)	3 (100%)	0	0	3 (100%)	0	0

Resultado Global de la prueba

Resultado Global	Verde	Amarillo	Rojo
Evaluación 1 (n=32)	30 (93.7%)	2 (6.2%)	0
Evaluación 2 (n=19)	19 (100%)	0	0
Evaluación 3 (n=12)	12 (100%)	0	0
Evaluación 4 (n=12)	12 (100%)	0	0
Evaluación 5 (n=7)	7 (100%)	0	0
Evaluación 6 (n=6)	6 (100%)	0	0
Evaluación 7 (n=3)	3 (100%)	0	0

Por fase de tratamiento 8 (25%) pacientes ya se encuentran en vigilancia y todos presentaron un neurodesarrollo normal.

Hasta el momento el 93.7% de los pacientes tienen evaluación en verde, sin alteraciones en el neurodesarrollo y 2 (6.2%) se encontraron en semáforo amarillo (rezago). No se ha presentado ningún paciente con retraso en el neurodesarrollo.

XIV DISCUSIÓN

El tratamiento otorgado al cáncer, con la administración de quimioterapia, radioterapia o cirugía puede generar alteraciones tardías en el desarrollo y función cognitiva de los pacientes, sin embargo tales efectos pueden presentarse desde semanas, meses o incluso años después de la administración del tratamiento.

La administración de radioterapia o quimioterapia en los niños de leucemia linfoblástica aguda(en especial por el uso de esteroides) puede generar mayor efecto indeseable en éstos pacientes, afectando la calidad de vida y generando costos en las secuelas que produce y la atención de las mismas, sobre todo a nivel neurológico, afectando la calidad de vida de los pacientes e infiriendo en la vida diaria.

A través de la prueba EDI, y su evaluación del neurodesarrollo se puede medir el desarrollo de los pacientes menores de 5 años de manera global en el momento de la evaluación, realizándose de manera integral a través de la motricidad, lenguaje, comunicación, adaptación social, conociendo las características globales y del ambiente del paciente, realizándose de manera continua, se permite identificar e integrar un diagnóstico, dando recomendaciones o en su defecto un tratamiento para el menor y así lograr el mejor desarrollo integral del paciente.

En nuestro cohorte se incluyeron 32 pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados, hasta este momento podemos concluir que los pacientes se encuentran con un adecuado desarrollo neurológico a lo largo de las evaluaciones realizadas, ésto proyectado debido a que la mayoría de los pacientes se encuentra en el área de color “verde” que sugiere que se encuentran con adecuados hitos del desarrollo de acuerdo a la edad en el momento de la evaluación.

XV CONCLUSIÓN

Se necesita una mayor población de estudio para poder determinar si el tratamiento oncológico administrado representa en los pacientes alguna repercusión en su desarrollo a lo largo del tratamiento, para poder realizar intervenciones de manera temprana que ayuden a los niños a desarrollar una mejor calidad de vida. No obstante, es de relevancia mencionar que debido a nuestros estrictos criterios de inclusión y de exclusión, nuestros resultados pueden ser diferentes a lo esperado en el protocolo de estudio, y esto no significa que los pacientes no presenten ninguna alteración en el desarrollo a lo largo del tratamiento como

lo indican algunos estudios realizados en pacientes oncológicos, pero sí que los criterios descritos pueden modificar estos resultados, por lo que se requiere de una mayor muestra de estudio, con la finalidad de determinar si existen cambios en el desarrollo ya mencionado.

XVI . BIBLIOGRAFÍA

1. - Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, et al. (2011) Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. *Lancet*. 378: 1325–38.
- 2.- Gesell, A. El niño de 1 a 4 años. Barcelona, España. Editorial Paidós, Primera edición 1967.
- 3.- Gesell, A. El niño de 5 y 6 años. Barcelona, España. Editorial Paidós, Primera edición 1967.
- 4.- Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, et al. (2007) Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 369:60-70.
- 5.- Rivera-Luna R; Correa-González C; Altamirano-Alvarez E; Sánchez-Zubieta F; Cárdenas- Cardós R, Escamilla-Asiática G; Olaya-Vargas A; Bautista-Márquez A; Aguilar-Romo M. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *IJC*; 2013; 132:1646-1650.
- 6.- Fajardo-Gutierrez A; Mejía-Arangur J; Hernández-Cruz L; Mendoza-Sanchez H; Garduño-Espinoza J; Martínez-García M. Epidemiología Descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Rev Pan Am J Public Health*, 1999, 6 (2) 75-88.
- 7.- Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Wolters Kluwer. 7a edición, 2016: 587-603.
- 8.- Manual para la Aplicación de la Prueba Evaluación del Desarrollo Infantil “EDI”. Comisión Nacional para la protección Social en Salud. Primera edición, México 2013.
- 9.-Vardy, Sean Rourke, and Ian F. Tannock. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: A review of published studies and recommendations for future research. *Journal of clinical oncology*. 2007; 25 (17): 2455-2463
- 10.- Ahles A, Saykin A. Candidate mechanisms for chemotherapy induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007 March; 7 (3): 192–201.
- 11.-Peterson C, Johnson C, Ramirez L, Huestis S, et. al. A Meta-Analysis of the Neuropsychological Sequelae of Chemotherapy-Only Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:99–104.
- 12.-Lyer N, Balsamo, Bracken, Kadan-Lottick. Chemotherapy only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood*2015; 126 (3): 346-353.

13.- Moore III, B. Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Cancer. *J Pediatr Psicol* 2005; 30 (1): 51-63.

14.- Joon K, Park M, Wook Lee J, Chung N, Cho B, et. al. Neurocognitive Outcome in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience at a Tertiary Care Hospital in Korea. *The Korean Academy of Medical Sciences* 2015; 30: 463-469.

15.- Turhan AB, Tûlin Finda S, Yazar C, Nazli SakaLLi E, Ozdemir ZC, Bôr O. Neurocognitive consequences of childhood leukemia and its treatment. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018;34:62-69

16.- Cheung YT, Khan RB, Liu W, Brinkman TM, Edelmann MN, Reddick W, et al. Association of cerebrospinal fluid biomarkers of central nervous system injury with neurocognitive and brain imaging outcomes in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *JAMA Oncology* 2018;2:E1-E8

17.- Cognitive impairment in survivor of adolescent and early Young adult onset non-CNS cancer: Does chemotherapy play a role?. *Journal of adolescent and Young adult oncology* 2016;0:1-6

18.-Constitución de la Organización Mundial de la Salud, Marzo 2018. http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf

XVII. ANEXO 1: ESCALA EDI

FORMATO UNICO DE APLICACIÓN						PRUEBA DE EVALUACION DEL DESARROLLO INFANTIL					
Nombre del niño			Expediente			Nombre de la madre			Grupo		
Fecha de nacimiento			Semanas de gestación								

SEGUIMIENTO AL DESARROLLO											
Prequimioterapia		Postquimioterapia (2 meses)		Postquimioterapia (4 meses)		Postquimioterapia (6 meses)		Postquimioterapia (8 meses)		Postquimioterapia (10 meses)	
Fecha	/ /	Fecha	/ /	Fecha	/ /	Fecha	/ /	Fecha	/ /	Fecha	/ /
Edad	años	Edad		Edad		Edad		Edad		Edad	
	meses										
Edad corregida	años	Edad corregida		Edad corregida		Edad corregida		Edad corregida		Edad corregida	
	meses										
No. Prueba		No. Prueba		No. Prueba		No. Prueba		No. Prueba		No. Prueba	

SEÑALES DE ALERTA													
Inicial		Prequimioterapia		Postquimioterapia (2 meses)		Postquimioterapia (4 meses)		Postquimioterapia (6 meses)		Postquimioterapia (8 meses)		Postquimioterapia (10 meses)	
1	A V	1	A V	1	A V	1	A V	1	A V	1	A V	1	A V
2	A V	2	A V	2	A V	2	A V	2	A V	2	A V	2	A V
3	A V	3	A V	3	A V	3	A V	3	A V	3	A V	3	A V
4	A V	4	A V	4	A V	4	A V	4	A V	4	A V	4	A V
5	A V	5	A V	5	A V	5	A V	5	A V	5	A V	5	A V
6	A V	6	A V	6	A V	6	A V	6	A V	6	A V	6	A V
7	A V	7	A V	7	A V	7	A V	7	A V	7	A V	7	A V
Resultado		8	A V	Resultado		8	A V	Resultado		8	A V	Resultado	

ÁREAS DEL DESARROLLO												
	Prequimioterapia		Postquimioterapia (2 meses)		Postquimioterapia (4 meses)		Postquimioterapia (6 meses)		Postquimioterapia (8 meses)		Postquimioterapia (10 meses)	
	Grupo anterior		Grupo anterior		Grupo anterior		Grupo anterior		Grupo anterior		Grupo anterior	
M G	1	A V	R A	1	A V	R A	1	A V	R A	1	A V	R A
	2	A V	R A	2	A V	R A	2	A V	R A	2	A V	R A
	3	A V	R A	3	A V	R A	3	A V	R A	3	A V	R A
	Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado	
M F	1	A V	R A	1	A V	R A	1	A V	R A	1	A V	R A
	2	A V	R A	2	A V	R A	2	A V	R A	2	A V	R A
	3	A V	R A	3	A V	R A	3	A V	R A	3	A V	R A
	Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado	
L E	1	A V	R A	1	A V	R A	1	A V	R A	1	A V	R A
	2	A V	R A	2	A V	R A	2	A V	R A	2	A V	R A
	3	A V	R A	3	A V	R A	3	A V	R A	3	A V	R A
	Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado	
S O	1	A V	R A	1	A V	R A	1	A V	R A	1	A V	R A
	2	A V	R A	2	A V	R A	2	A V	R A	2	A V	R A
	3	A V	R A	3	A V	R A	3	A V	R A	3	A V	R A
	Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado	
C O	1	A V	R A	1	A V	R A	1	A V	R A	1	A V	R A
	2	A V	R A	2	A V	R A	2	A V	R A	2	A V	R A
	3	A V	R A	3	A V	R A	3	A V	R A	3	A V	R A
	Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado	

EXPLORACION NEUROLÓGICA											
Prequimioterapia		Postquimioterapia (2 meses)		Postquimioterapia (4 meses)		Postquimioterapia (6 meses)		Postquimioterapia (8 meses)		Postquimioterapia (10 meses)	
1	A V	1	A V	1	A V	1	A V	1	A V	1	A V
2	A V	2	A V	2	A V	2	A V	2	A V	2	A V
3	A V	3	A V	3	A V	3	A V	3	A V	3	A V
	PC Resultado		PC Resultado		PC Resultado		PC Resultado		PC Resultado		PC Resultado

SEÑALES DE ALARMA											
Prequimioterapia		Postquimioterapia (2 meses)		Postquimioterapia (4 meses)		Postquimioterapia (6 meses)		Postquimioterapia (8 meses)		Postquimioterapia (10 meses)	
1	R V	1	R V	1	R V	1	R V	1	R V	1	R V
2	R V	2	R V	2	R V	2	R V	2	R V	2	R V
3	R V	3	R V	3	R V	3	R V	3	R V	3	R V
4	R V	4	R V	4	R V	4	R V	4	R V	4	R V
	Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado

RESULTADO DE LA EVALUACION											
V	A	R	V	A	R	V	A	R	V	A	R



Ciudad de México a _____ de _____ del 20 _____

PADRE Y/O TUTOR DEL PACIENTE: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

SEXO: (M) (F)

CON FECHA DE NACIMIENTO: DIA _____ MES _____ AÑO _____

EDAD: _____.

NÚMERO DE PACIENTE: _____

El presente consentimiento hace referencia a las intervenciones a realizar a su hijo dentro de las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría.

La evaluación del Neurodesarrollo es una herramienta que permite conocer el nivel de desarrollo con el que cuenta un niño o niña en el momento en que se realizan las pruebas y toma en cuenta diversos ámbitos del mismo: intelectual, motricidad, lenguaje y adaptación, así como sus características físicas y del ambiente en donde se desarrolla. Debido a ello, es importante una evaluación que permita a un equipo multidisciplinario conocer dichas características con la finalidad de ofrecer recomendaciones, conformar un diagnóstico y, en caso necesario iniciar el tratamiento que requiera el menor y así poder identificar áreas de oportunidad que permitan potenciar el desarrollo del niño o la niña.

Su participación en este protocolo es voluntaria y sin costo y puede decidir no participar y retirarse en cualquier momento. Su participación y la de su hijo en estas actividades tienen varios propósitos, los cuales se enlistan a continuación:

- Asistencia: Evaluación y seguimiento
- Académica: Contribuir en el proceso académico de Médicos en formación de la especialidad de Pediatría
- Investigación: Uso de la información recabada para fines de extender conocimiento, presentación de trabajos y/o publicaciones médicas; salvaguardando siempre la confidencialidad de la identidad e información personal de usted y su hijo o hija.

En caso de autorizar las actividades que se realizarán con su hijo, el participante (paciente) y su padre (y/o tutor) acudirán a las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría las veces que se les solicite, previa cita y confirmación de la misma, con la finalidad de poder completar las pruebas y tener un perfil completo de su hijo que nos permita establecer un tamiz. Al inicio de cada una de las pruebas, que serán un total de 3, se explicará y se aclararán sus dudas previas al inicio de la prueba. Si decide participar se le solicitará que firme este consentimiento informado. Por medio de dicha firma usted acepta seguir las instrucciones que le proporcione el personal del INP, pero no significa la renuncia a sus derechos y firma voluntariamente este

formulario como prueba de su decisión de participar en las actividades que aquí se realizarán.

Es importante aclarar que las pruebas que aquí se realizarán a su hijo o hija no representan un riesgo para su salud y en todo momento se realizarán de forma segura y estandarizada para obtener los resultados que se esperan evaluar con cada prueba. En caso de presentar alguna molestia o problema se deberá de informar de inmediato a los responsables del estudio a fin de que se proporcione la atención médica requerida, si esto ocurre no se reembolsará ningún gasto generado.

Este consentimiento informado le será entregado en su primera participación en INP por personal debidamente capacitado e informado sobre las actividades y pruebas que se realizan en esta unidad. Comprende que puede generar preguntas y que las mismas se responderán a su satisfacción.

Entiende que al aceptar participar en este estudio no recibirá ninguna compensación económica y de no autorizar la participación en el estudio o abandonar el mismo ello no demeritará de ninguna manera la calidad de la atención que recibe el menor en esta u otra Institución.

El presente documento se extiende por duplicado y recibe una copia para su persona.

Médicos Responsables:

Dr. Alberto Olaya Vargas. Presidenta del Comité de Ética.
Teléfono: 10840900 ext 1581

Dra. Dra. Liliana Velasco Hidalgo Médico adscrito de oncología pediátrica.
Clave 9753 CP 2631145 / Clave 12430/ CP 4133009 Teléfono: 10840900 ext. 1339

Firma del Médico Responsable _____

Nombre, firma, dirección y teléfono del padre o tutor

Nombre, firma, dirección y teléfono de la madre o tutora

Nombre y firma del Testigo 1

Nombre y firma del Testigo 2

Linfoma: Si No

Tipo de Linfoma: No Hodgkin

Hodgkin

Tumores Sólidos: Si No

T. de Wilms Rabdomiosarcoma Sarcoma de Ewing

Neuroblastoma Hepatoblastoma Retinoblastoma

Histiocitosis de CL Otro: _____

Evaluación durante el tratamiento

2 meses de tratamiento	4 meses de tratamiento	6 meses de tratamiento	8 meses de tratamiento	10 meses de tratamiento	Final del tratamiento
Quimioterapia Si ___ No ___ Núm. de ciclos o semanas _____	Quimioterapia Si ___ No ___ Núm. de ciclos o semanas _____	Quimioterapia Si ___ No ___ Núm. de ciclos o semanas _____	Quimioterapia Si ___ No ___ Núm. de ciclos o semanas _____	Quimioterapia Si ___ No ___ Núm. de ciclos o semanas _____	Quimioterapia Si ___ No ___ Núm. de ciclos o semanas _____
TIT Si ___ No ___ Núm.. De TIT _____					
RT Si ___ No ___ Sitio de RT _____ Dosis cGy _____	RT Si ___ No ___ Sitio de RT _____ Dosis cGy _____	RT Si ___ No ___ Sitio de RT _____ Dosis cGy _____	RT Si ___ No ___ Sitio de RT _____ Dosis cGy _____	RT Si ___ No ___ Sitio de RT _____ Dosis cGy _____	RT Si ___ No ___ Sitio de RT _____ Dosis cGy _____
Cirugía Si ___ No ___ Núm. de anestesiases _____					