



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ**

**“ASOCIACIÓN DEL TIEMPO DIAGNÓSTICO CON LA
RESPUESTA A TRATAMIENTO EN UNA COHORTE
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

P R E S E N T A :

**M. EN C. Y M.C.
PÉREZ DE MARCOS JUAN CARLOS**

D I R E C T O R E S :

**FLORES GARCÍA ARACELI
TORRES ESPÍNDOLA LUZ MARÍA**



ISSSTE

CIUDAD DE MÉXICO

ENERO 2024



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.

**ESTA TESIS FUE REALIZADA CON EL APOYO DEL
LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA Y EL
SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA BAJO LA
DIRECCIÓN DE LA DRA. FLORES GARCÍA ARACELI
Y DRA. TORRES ESPÍNDOLA LUZ MARÍA.**

**EL SUSTENTANTE CONTÓ CON EL APOYO
PROPORCIONADO POR EL INSTITUTO DE
SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE) CON
NÚMERO DE CUENTA 310183730 POR LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO (UNAM).**

**EL PROTOCOLO FUE AUTORIZADO CON
NÚMERO DE APROBACIÓN 32EFQ-2024.**

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, el día 24 del mes de Noviembre del año 2023, el que suscribe **Juan Carlos Pérez De Marcos**, alumno del Programa de **Especialidad en Pediatría** con número de cuenta **310183730**, adscrito a la **Facultad de Medicina**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de tesis bajo la dirección de la **Dra. Flores García Araceli** y **Dra. Torres Espíndola Luz María** y ceden los derechos del trabajo titulado "**Asociación del tiempo diagnóstico con la respuesta a tratamiento en una cohorte de pacientes pediátricos con Tumores del Sistema Nervioso Central**" a la Universidad Nacional Autónoma de México para su difusión, con fines académicos y de divulgación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y del director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección pdm.jc31018@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente de este.

Una firma manuscrita en tinta azul que parece decir "Juan Carlos Pérez De Marcos".

Pérez De Marcos Juan Carlos

M. en C. y Médico Cirujano

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS



Dr. Pérez Aguilar Fernando
Director Médico



Dr. Bello González Alejandro
Coordinador de Enseñanza



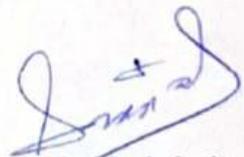
Dra. Ramírez Villa Eldisa Maricela
Coordinadora del Servicio de Pediatría



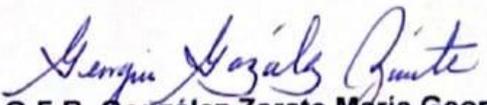
Dra. Flores García Araceli
Titular de la Especialidad de Pediatría



Dra. Flores García Araceli
Directora de tesis



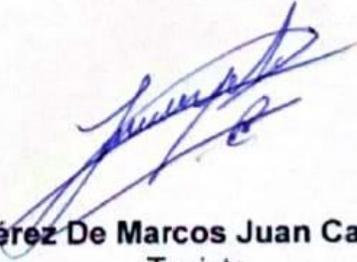
Dra. Torres Espíndola Luz María
Directora de tesis



Q.F.B. González Zarate María Georgina
Asesor de tesis



Dr. Castillejos López Manuel de Jesús
Asesor de tesis



Dr. Pérez De Marcos Juan Carlos
Tesista

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

A mis padres, quienes me heredaron el tesoro más valioso en la vida: amor.

A mi madre, que siempre ha estado en cada momento de mi preparación como persona, estudiante y profesional. Por tus consejos, tu apoyo incondicional en mis decisiones de vida, por tus enseñanzas y sobre todo por el amor que solo una madre sabe otorgar. *"Todo lo que soy, y espero ser, te lo debo a ti, te amo"*.

A la Dra. Luz María Torres Espíndola y Dr. Manuel de Jesús Castillejos López, por seguir confiando en mí como lo hicieron desde el primer momento, por continuar apoyándome cuando lo necesitaba, por permitirme seguir colaborando con ustedes y seguir viendo el fruto de lo ya trabajado. *"Enseñar es dejar una huella en la vida de una persona"*.

A la Dra. Araceli Flores y Dra. Gloria Jiménez, por haber dirigido y guiado el camino de nuestra formación, por el tiempo dedicado, por las experiencias compartidas y todos esos momentos de trabajo conjunto. *"Aprender es mucho más que el resultado de enseñar"*.

A la Dra. Patricia Reyes y Dra. Laura Casales, por hacer de mis fines de semana muy amenos y nada costosos, por las enseñanzas otorgadas, los consejos de vida que indudablemente los aplicaré día con día, por la confianza proporcionada, por involucrarse no solo en lo profesional sino también en lo personal, por haberme permitido ir más allá de una relación maestro-alumno, que privilegio haberlas conocido, no es un adiós, sino un hasta luego. *"El aconsejar es un oficio tan común y que pocos saben hacerlo"*.

A la Dra. Lucía Gámez, Dra. Julia Beltrán y Dra. Olga Cortes, por confiar en mis capacidades y dejarme ser libre desde el primer momento, por escucharme cada vez que lo necesitaba, por su apoyo incondicional, por la tregua formada y el cariño que me dieron y me dejaron darles, definitivamente, trabajar con ustedes nunca fue trabajo, fue una buena experiencia. *"Confianza no es saber todo del otro, es no necesitar saberlo"*.

Al Dr. Ricardo Morales, Dr. Fernando Romero, Dr. Roberto Arizmendi y Dr. José Luis Hernández, por ser parte fundamental del guiado en nuestra preparación, por los aprendizajes adquiridos que gracias a ustedes obtuve de manera sólida, por hacer de todas aquellas guardias un lugar acogedor, de tranquilidad y relajación, por preocuparse de nosotros no solo en lo laboral, sino en nuestra vida donde también nos dieron enseñanzas para ésta, ojalá pueda seguir conociendo y trabajando con personas como ustedes. *"Siempre que enseñes, enseña a la vez a dudar de lo que enseñas"*.

A la Dra. Maricela Ramírez, Dra. Hilda León, Dra. Estela López, Dr. Cesar Calderón, Dra. Nancy González y Dra. Susana Rodríguez, por recibirnos con las manos abiertas a nuestra llegada, por los conocimientos proporcionados, por aquellas risas y momentos que nos hacían olvidar si algo estaba mal. *“Enseñar es aprender dos veces”*.

Al Dr. Diego Hernández Hinojosa, por ser pieza fundamental del gran médico en que me he convertido el día de hoy, por ser ese guía, maestro y amigo que necesitaba, por su preocupación desinteresada por nuestro crecimiento profesional, por todos aquellos momentos de felicidad que hemos pasado, jamás me cansaré de agradecerle por ser la razón clave de haber seguido este camino. *“El jefe maneja a la gente, el líder la prepara”*.

A la Dra. Viviana Sánchez, por ser la primera persona con la tuve la fortuna de trabajar, por haberme adoptado con una gran actitud y cordialidad, por ser mi confidente, mi ejemplo de vida, por ser una gran amiga y alguien en quién puedo confiar, por escucharme y guiarme a tomar decisiones objetivas, por darme paz. *“Las personas bondadosas no se dan cuenta, pero iluminan a quienes las rodean”*.

A la Dra. Angélica Zavala, por ser mi cómplice desde el inicio, por todos aquellos momentos de alegría y felicidad que pasamos juntos, por todas aquellas risas desenfundadas que hacían que esos momentos de trabajo se pasarán en un dos por tres, por seguir presente a pesar de la distancia. *“Donde el alma sonría, es el lugar adecuado”*.

A mis coRs de generación, definitivamente el destino nos tenía preparados para vivir esta experiencia juntos, no dudaría volver a aventurarme con ustedes una vez más y no desearía haber compartido con alguien más este camino, me llevo cuatro amigos, tres años de historias, dos hermanas y dos hermanos, pero sobre todo una familia. *“Les sujeté la mano y comenzó el viaje”*.

A Paulina Yáñez, por haber sido mi cómplice todo este tiempo, por todos esos momentos de risas, tristezas, inquietudes, por todas esas pláticas, salidas y caminatas, por tu lealtad que siempre estuvo presente, por el equipo personal y laboral que formamos en todo momento, pero sobre todo por haber dejado una huella perpetua en mi vida. *“La amistad es un alma que habita en dos cuerpos, un corazón que habita en dos almas”*.

A Xareni Aldana, por ser mi alma gemela, por permitirme entrar a tu vida y tú a la mía, por aquellas anécdotas de buenos y malos momentos que nos hicieron reforzar lo que hoy tenemos. *“Andar con un amigo en la noche, es mejor que andar solo en la luz”*.

A Eugenio Martínez, por ser más que un compañero, por confiar en mí y tomarme en cuenta cuando lo necesitabas, por aquellos momentos no hospitalarios que pasamos juntos y que nos permitieron disfrutar la vida. *“El auténtico valor de la amistad se deriva de lo difícil que es conseguirla y mantenerla”*.

A Jesús Juárez, por ser mi primer equipo de trabajo, por esas pláticas que te permitieron abrirte y dejarme ver la persona que eras, por otorgarme la confianza que ha sido recíproca. *"El tiempo pasa, los amigos de verdad permanecen"*.

A Alinka Castillo, por permitirme guiarte en este camino, por dejarme escucharte, aconsejarte, enseñarte y liderarte, por convertirte en una persona en la que puedo confiar, por ser hoy una amiga, una hermana, una hija, por todos esos momentos fuera y dentro del hospital, y que, gracias a ellos, nos permitieron conocernos más. *"En ocasiones no solo es la coincidencia la que está presente, el destino siempre lo estuvo"*.

A Karen Hernández, Eli Velázquez y Angela García, por la ayuda y el trabajo en equipo que formamos, por permitirme ser parte de su formación y escucharme, por confiar en mí y dejarme guiarlos. *"Cuando uno enseña, dos aprenden"*.

A Vanessa, Cintia, Patricia, Ana, Juana, Diana, Mónica, Yoltzin, Karina, por hacer de mi vida, una aventura mucho más feliz. *"Los amigos son la familia que uno escoge"*.

A mí, por haber logrado todo lo que te has propuesto y superarte cada vez más, por no perderte en el camino, por no rendirte y seguir soñando, por no tener miedo de ser quién eres, por sentirte orgulloso, pero nunca satisfecho, por conservar tu brillo y nunca apagarte, por seguir divirtiéndote, sorprendiéndote y viviendo la vida, por ser un buen hijo, hermano, amigo, compañero, médico, líder, maestro, pero sobre todo humano. *"No hay nadie más que quiera ser además de mí"*.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
1.	Epidemiología mundial del cáncer infantil	1
2.	Cáncer infantil en México	2
3.	Cáncer infantil en el Instituto Nacional de Pediatría	3
4.	Tumores del Sistema Nervioso Central	4
4.1.	Epidemiología	4
4.2.	Clasificación	6
4.3.	Respuesta a tratamiento en TSNC	7
4.4.	Supervivencia en TSNC	9
II.	ANTECEDENTES	10
1.	Retraso en el diagnóstico del cáncer infantil	10
2.	Tiempo diagnóstico en TSNC	12
III.	JUSTIFICACIÓN	13
IV.	HIPÓTESIS	13
V.	OBJETIVOS	14
1.	Objetivo general	14
2.	Objetivos particulares	14
VI.	METODOLOGÍA	14
1.	Diseño del estudio	14
2.	Población de estudio	14
3.	Selección y reclutamiento de pacientes	15
4.	Criterios de inclusión	15
5.	Criterios de exclusión	15
6.	Criterios de eliminación	15
7.	Ubicación del estudio	15
8.	Tamaño de muestra	15
9.	Variables operacionales	16
VII.	ESTRATEGIA EXPERIMENTAL	17
1.	Diagrama de flujo	17
2.	Métodos	17
2.1	Recopilación de datos	17
2.2	Evaluación de la respuesta a tratamiento	17

VIII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
IX.	CRONOGRAMA	18
X.	RESULTADOS	19
	1. Características de la población de estudio	19
	2. Incidencia de respondedores y no respondedores	22
	3. Incidencia de recaídas y muerte	22
	4. Tiempo diagnóstico obtenido dentro de esta cohorte de pacientes pediátricos con TSNC	24
	5. Magnitud de la asociación entre factores de riesgo con el tiempo diagnóstico	25
	6. Magnitud de la asociación entre el diagnóstico tardío con la respuesta a tratamiento, recaídas y estatus al final del seguimiento	26
	7. Magnitud de asociación entre el diagnóstico tardío sobre la supervivencia global	27
	8. Magnitud de asociación entre el diagnóstico tardío sobre la supervivencia libre de progresión en pacientes con recaída	28
XI.	DISCUSIÓN	30
XII.	CONCLUSIONES	35
XIII.	PERSPECTIVAS	35
XIV.	REFERENCIAS	36
XV.	ANEXOS	45

ÍNDICE DE FIGURAS:

Fig. 1. Porcentaje (%) de la población en el que se registra la frecuencia de cáncer infantil en cada continente en niños (0-14 años) y adolescentes (15-19 años). . . .	1
Fig. 2. Frecuencia de localización de TSNC en lactantes, niños y adolescentes . .	6
Fig. 3. Composición de retraso en el diagnóstico reportado en la literatura	10
Fig. 4. Variables que pueden modificar los diferentes tipos de retraso diagnóstico y de tratamiento en cáncer infantil	11
Fig. 5. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global de pacientes pediátricos con TSNC dentro de esta cohorte	28
Fig. 6. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de pacientes pediátricos con TSNC dentro de esta cohorte	29

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Principales causas de mortalidad (número de casos) en el grupo de edad 5-14 años (2011)	2
Gráfica 2. Causas de consulta de primera vez en el INP (2022)	3
Gráfica 3. Causas de mortalidad intrahospitalaria en el INP (2022)	4
Gráfica 4. Frecuencia por grupo de edad de pacientes pediátricos con TSNC dentro de esta cohorte. % (número de pacientes)	19
Gráfica 5. Frecuencia por familia de TSNC dentro de esta cohorte	20
Gráfica 6. Frecuencia de respuesta a tratamiento de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte	22
Gráfica 7. Presencia de recaída de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte	23
Gráfica 8. Estatus al momento de la evaluación de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte	23
Gráfica 9. Presencia de recaída en relación con el grado de malignidad del tumor de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte	23
Gráfica 10. Mortalidad en relación con el grado de malignidad del tumor de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte	24
Gráfica 11. Diagnósticos establecidos en diferentes puntos de corte de tiempo de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte	24

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación adaptada de la OMS de los TSNC (2021)	7
Tabla 2. Clasificación histológica de la OMS según el grado de malignidad de los TSNC	7
Tabla 3. Criterios RANO	8
Tabla 4. Tasa de supervivencia global de algunos TSNC	9
Tabla 5. Revisión de la literatura de diferentes series internacionales de tiempo diagnóstico en TSNC	12
Tabla 6. Variables operacionales de este estudio	16
Tabla 7. Cronograma de actividades a realizar en los tres años de duración del programa Especialidad en Pediatría dentro de este protocolo	18
Tabla 8. Frecuencia de TSNC dentro de la cohorte	20
Tabla 9. Edad de presentación de TSNC dentro de la cohorte	21
Tabla 10. Signos y síntomas más frecuentes dentro de esta cohorte	21
Tabla 11. Análisis estadístico de factores de riesgo con el diagnóstico tardío a los 4, 3 y 1 mes	25
Tabla 12. Análisis estadístico entre diagnóstico tardío a 3 meses con respuesta a tratamiento, recaídas y estatus final	26
Tabla 13. Análisis estadístico entre diagnóstico tardío a 3 meses con respuesta a tratamiento, recaídas y estatus final estratificado por grado de malignidad del tumor	27
Tabla 14. Magnitud de asociación del tiempo diagnóstico tardío sobre la SG . . .	28
Tabla 15. Magnitud de asociación del tiempo diagnóstico tardío sobre la SLP . .	29

ABREVIATURAS

HIMFG: Hospital Infantil de México Federico Gómez
HSCT: Hospital for Sick Children de Toronto
INP: Instituto Nacional de Pediatría
OMS: Organización Mundial de la Salud
N: Número de casos
Q: Cuartil
RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology
RCNA: Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RM: Resonancia Magnética
RR: Riesgo Relativo
SG: Supervivencia Global
SLP: Supervivencia Libre de Progresión
TAC: Tomografía Axial Computarizada
TNEP: Tumor Neuroectodérmico Primitivo
TRTA: Tumor Rabdoide Teratoide Atípico
TSNC: Tumores del Sistema Nervioso Central

RESUMEN

El cáncer infantil es una de las causas principales de muerte en niños y adolescentes, reportándose 400000 casos diagnosticados cada año. Los tumores del Sistema Nervioso Central representan la segunda causa más frecuente de cáncer infantil por detrás de la leucemia, y se consideran los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica, suponiendo un 40-50% de todos los tumores.

La efectividad de la terapia en el campo oncohematológico ha mejorado significativamente dentro las últimas décadas, sin embargo, la mortalidad por cáncer infantil en países no desarrollados sigue siendo alta, a menudo sin un diagnóstico oportuno y tratamiento apropiado. De igual forma, el diagnóstico oportuno se ha asociado a mejoría de supervivencia y reducción de toxicidad farmacológica en algunos tipos de cáncer, remarcando la importancia de éste ya podría prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico de vida. El tiempo diagnóstico es un intervalo de tiempo en el que se ha visto, ha sido influenciado por múltiples variables, propias del paciente, del cuidado, del tipo de cáncer infantil, así como del sistema de salud, por lo que la intervención en cada una de ellas podría reducir dicho tiempo, de esta forma, iniciar un tratamiento interdisciplinario de manera precoz e intervenir en el resultado final de la respuesta a tratamiento, presencia de recaídas y mortalidad en algunos casos.

Los tumores de tipo glioma fueron los predominantes en la cohorte, sin embargo, el tumor predominante corresponde al meduloblastoma, con un ligero predominio en género masculino y en el grupo etario de 5 a 14 años. N=51 (45.9%) de los pacientes presentó diagnóstico tardío (> 3 meses), identificando que uno de los factores que podrían afectar al mismo considerándolo factor protector, corresponde a la edad al momento del diagnóstico menor a 5 años, probablemente por la sintomatología presentada y la preocupación de los cuidadores (p, RR [IC95%]= 0.01, 0.506 [0.279 - 0.917]). A su vez el grupo de no respondedores a tratamiento fue el predominante con N=75 (67.6%). Los pacientes con tumores de bajo grado de malignidad con diagnóstico tardío presentaron mayor riesgo de no responder al tratamiento de hasta 1.5 veces, en comparación con los pacientes con tumores del mismo grado de malignidad en quienes se les realizó un diagnóstico temprano (RR: 1.561 [IC95%1.068 - 2.283], p= 0.014).

De esta forma, se enfatiza la importancia de un diagnóstico oportuno en TSNC, al identificar la magnitud de asociación que tiene como factor de riesgo de mala respuesta a tratamiento, en tumores de bajo grado de malignidad con un diagnóstico tardío, en este estudio de cohorte.

ABSTRACT

Childhood cancer is one of the main death causes in children and adolescents, reporting nearly 400,000 cases diagnosed each year. Central Nervous System Tumors represent the second most common cause of childhood cancer behind leukemia, and they are considered the most common solid tumors in pediatric age with around 40-50% of all tumors.

Therapy effectiveness in oncohematological field has improved significantly within the last decades, however, childhood cancer mortality in undeveloped countries is high, often without timely diagnosis and appropriate treatment. Likewise, timely diagnosis has been associated with improved survival and reduced drug toxicity in many types of cancer, highlighting opportune diagnosis because it could prevent disease progression and improve life prognosis. Time to diagnosis is an interval time influenced by multiple variables, specific to patients, their caregivers, childhood cancer type, as well as health system, so, the intervention on them can reduce this time, in this way, the interdisciplinary treatment could start early and be associated with response to treatment, relapse presence and mortality in some cases.

Glioma-type tumors were predominant in the cohort, however, the predominant tumor corresponded to medulloblastoma, with a slight predominance in males and in group age of 5 to 14 years. N=51 (45.9%) patients presented a lately diagnosis (> 3 months), identifying that one of the variables that could affect it, considering it as a protective factor, corresponds time of diagnosis age less than 5 years, probably due to presented symptoms and caregivers concern (p , RR [95% CI]= 0.01, 0.506 [0.279 - 0.917]). In turn, non-responder to treatment group was the predominant one with N=75 (67.6%). Patients with low-grade tumors and lately diagnosis had a higher risk of not responding to treatment up to 1.5 times, compared to patients with low-grade tumors and early diagnosis (RR: 1.561 [95%CI 1.068 - 2.283], $p= 0.014$).

In this way, timely diagnosis relevance in CNST is emphasized, due to identifying the association magnitude as a risk factor to worst response to treatment, in low-grade malignancy tumors with a lately diagnosis in this cohort study.

I. INTRODUCCIÓN

1. Cáncer infantil a nivel mundial

La alta incidencia de cáncer infantil en los países desarrollados, así como los recursos financieros limitados en éstos, representan un gran problema con el fin de desarrollar programas nacionales sólidos que permitan un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado en estos pacientes.¹

Dentro de las primeras causas de mortalidad en niños y adolescente, el cáncer infantil ha estado presente en los últimos años, reportándose aproximadamente 400000 casos nuevos cada año.² A diferencia del cáncer en adultos, éste solo representa el 2.5-3% de todos los tipos de cáncer en América Latina.³

El cáncer infantil continúa siendo la segunda causa de mortalidad a nivel mundial solo precedida por los accidentes.⁴ Se estima que, al año, aproximadamente se presentan 80000 muertes por esta causa, sin embargo, esta cifra podría llegar a ser más alta, debido a los casos no detectados o no tratados, estimándose hasta un 44% de casos no diagnosticados, con una estimación de 328000 muertes anualmente.^{5, 6} Sin embargo, alrededor del mundo, el porcentaje de reportes de cáncer infantil, varía indudablemente dependiente de la región, como se visualiza en la Figura 1.

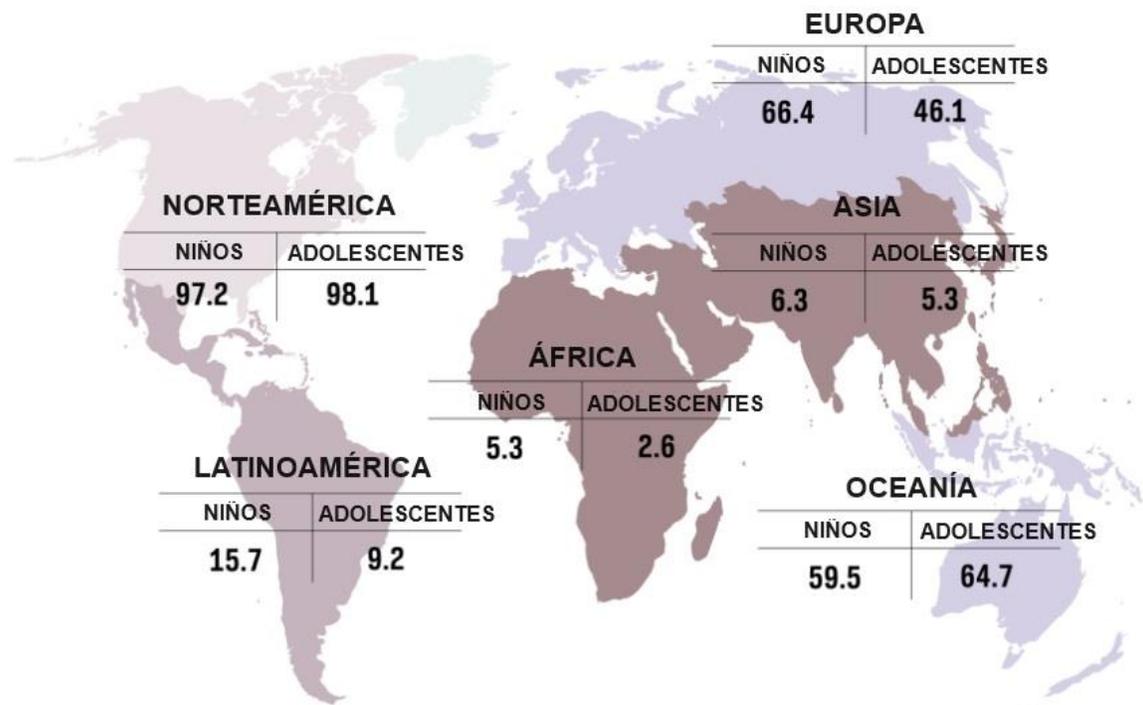
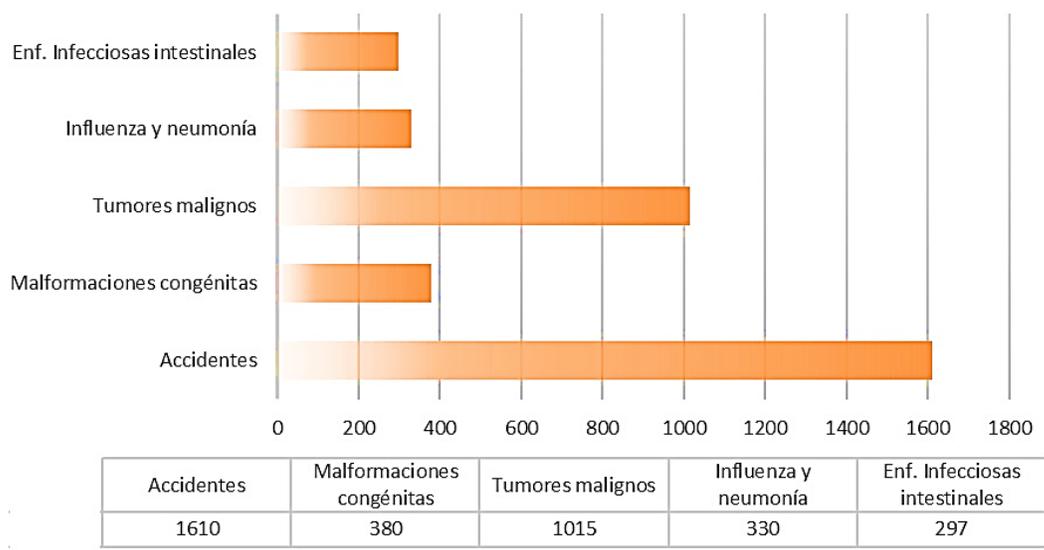


Figura 1. Porcentaje (%) de la población en la que se registra la frecuencia de cáncer infantil en cada continente en niños (0-14 años) y adolescentes (15-19 años). Modificado de <https://canceratlas.cancer.org/>.

La efectividad de las diversas líneas de tratamiento en el área oncohematológica ha mejorado de manera importante en las últimas décadas, sin embargo, el cáncer infantil continúa teniendo un desenlace fatal sin un diagnóstico oportuno y tratamiento apropiado, diferenciándolo del cáncer en adultos, al no contar con programas de tamizaje de detección que sean efectivos para mejorar los resultados.^{7, 8} Se ha identificado que factores como el diagnóstico tardío y las altas tasas de enfermedad avanzada al momento de la detección aumentan el riesgo de mortalidad infantil.⁹

2. Cáncer infantil en México

Anteriormente, el cáncer infantil no formaba parte de las primeras causas de mortalidad en niños de 0 a 18 años en México; por lo tanto, no se consideraba como un problema de salud pública. Sin embargo, en los últimos 20 años, esta perspectiva ha cambiado, ocasionado a la alta incidencia, prevalencia, supervivencia y mortalidad que se presenta en esta entidad patológica. Esta transición epidemiológica, ha colocado al cáncer infantil como una de las principales causas de mortalidad en el país, llegando a ser la primera causa de mortalidad por enfermedad entre niños de 4 a 15 años (Gráfica 1).¹⁰



Gráfica 1. Principales causas de mortalidad (número de casos) en el grupo de edad 5-14 años (2011). Fuente: Programa de Acción Específico Cáncer en la Infancia y en la Adolescencia 2013-2018. Programa Sectorial de Salud.

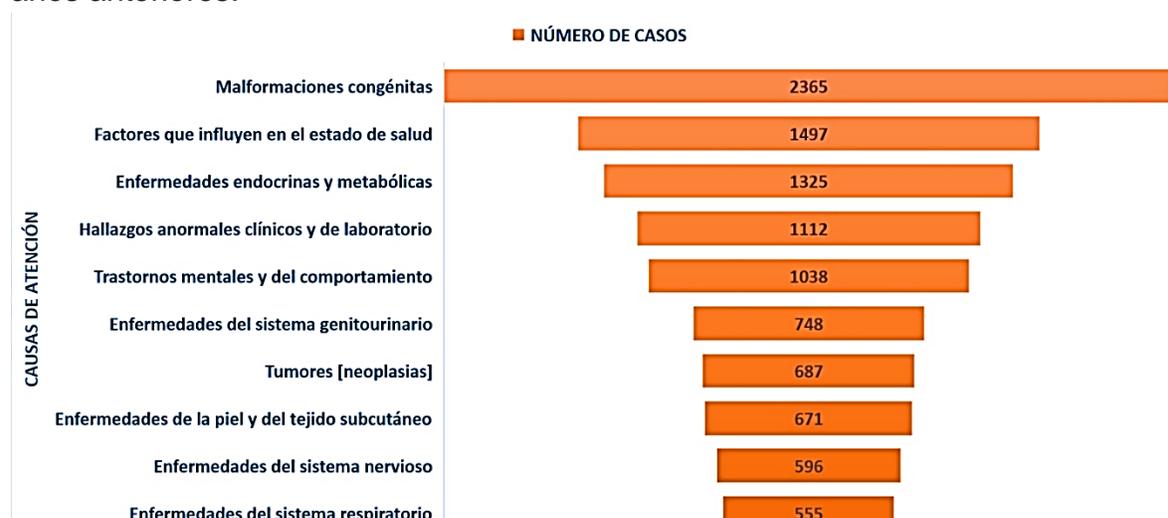
Desafortunadamente en México, el cáncer infantil detectado es en etapas avanzadas hasta en el 65% de los casos, se estima un índice de 5000 a 6000 nuevos casos nuevos por año, siendo las leucemias la principal causa con un 52%, seguido de los linfomas con 10% y tumores del sistema nervioso central con 10%, reportando un promedio de 2130 defunciones anuales a nivel nacional.^{11, 12} A través del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) se evidenció que

para el año 2017 la incidencia de cáncer en menores de 19 años fue de 89.6 por millón de habitantes, siendo mayor en el grupo de niños entre 0 a 9 años con 111.4 mientras que en adolescentes fue de 68.1; con mayor precisión el grupo de 0 a 4 años tuvo la mayor incidencia con un 135.8 y la más baja fue en aquellos entre 15 y 19 años con 52.6. Sin embargo, en este último grupo se evidenció una tasa de mortalidad mayor con 6.88 muertes por cada 100000 habitantes, mientras que en niños de 0 a 4 años mostraron la menor tasa de mortalidad con 4.35.¹³

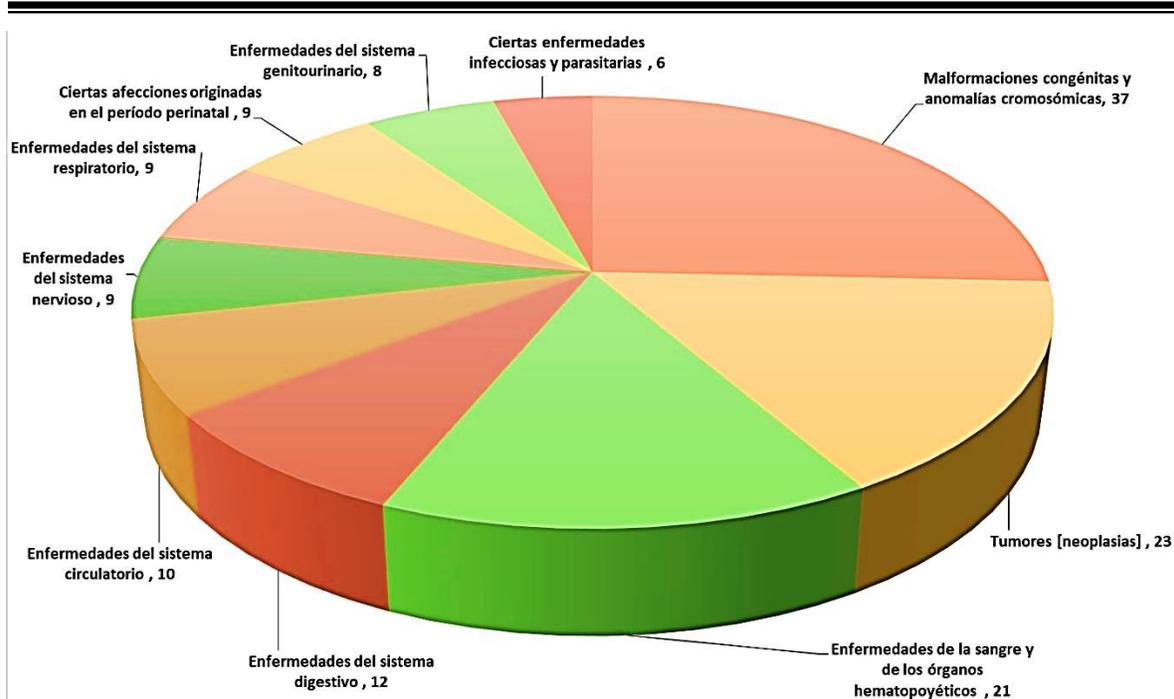
En países desarrollados, se estima una supervivencia global a 5 años entre 80% a 90%, sin embargo, en México se reporta una supervivencia global a largo plazo de tan solo el 50%. Otro estudio (2002 a 2013) informó una supervivencia global del 43%.¹⁴

3. Cáncer infantil en el Instituto Nacional de Pediatría (INP)

En el Instituto Nacional de Pediatría, según la agenda estadística 2022, dentro de las diez principales causas de atención en la consulta externa de primera vez destaca en séptimo lugar la atención por tumores o neoplasias, llegando a ocupar en 2021 el quinto lugar de atención (Gráfica 2). Asimismo, dentro de los principales servicios con una tasa de ingresos y egresos hospitalarios en la institución, el servicio de Oncología Pediátrica ocupa el segundo lugar precedido por el servicio de infectología pediátrica, sin embargo, los tumores o neoplasias corresponden a la primera causa de egreso hospitalario en la institución. Por otro lado, en el mismo año se registraron 150 defunciones, donde el cáncer infantil corresponde a la segunda causa de mortalidad del instituto (Gráfica 3) con 23 defunciones (15.3% del total), llegando a ser la primera causa de mortalidad en años anteriores.¹⁵



Gráfica 2. Causas de consulta de primera vez en el INP (2022). Fuente: Agenda estadística 2022. Instituto Nacional de Pediatría.



Gráfica 3. Causas de mortalidad intrahospitalaria en el INP (2022). Fuente: Agenda estadística 2022. Instituto Nacional de Pediatría.

4. Tumores del Sistema Nervioso Central (TSNC)

Los TSNC son un grupo heterogéneo de tumores dada las diferentes líneas celulares de los que pueden ser originados. Una forma de dividirlos es en dos grandes grupos: tumores primarios, cuyo origen surge de células que pertenecen al sistema nervioso central y tumores secundarios, que se originan en otros sitios del organismo se implantan como metástasis a este nivel.¹⁶ Existen más de más de 100 subtipos histológicos diferentes de TSNC con una incidencia que varía según la edad de presentación y el subtipo histológico.¹⁷

4.1 Epidemiología

Los TSNC representan en la edad pediátrica la segunda causa más frecuente de cáncer infantil, precedidos por las leucemias, y se consideran los tumores sólidos más frecuentes en este grupo etario, suponiendo un 40-50% de todos los tumores y corresponden actualmente, la primera causa de mortalidad por cáncer infantil.¹⁸

En México, los TSNC ocupan el 9.4% de todas las neoplasias en la edad pediátrica, teniendo un incremento en la presentación de éstos de 188 casos nuevos por año en el 2007 a 277 casos nuevos en 2012, con una incidencia anual de 16.2 en el año 2012.¹⁹ En Estados Unidos, se estima una tasa de incidencia de TSNC tanto malignos como no malignos de 5.1 casos por cada 100000 niños.

Con relación al género, se estima una mayor incidencia en el género masculino frente al femenino (5.2:5.1).²⁰ Respecto a la edad, el 20% de estos tumores tienen una presentación entre los 0 y los 14 años, con un pico de presentación de 1 a 4 años y hasta un 10% se presenta en menores de 1 año; de igual manera.²¹ Entre el 2004 y el 2006 las tasas ajustadas por edad en menores de 1 año fueron de 40, entre 1 y 4 años de 47, entre 5 y 9 años de 39, entre 10 y 14 años de 36, entre 15 y 19 años de 42 por cada 100000 habitantes.²⁰

Acorde a los grupos histológicos, se reporta que, en niños y adolescentes, el grupo de los gliomas corresponden al subtipo histológico mayormente presentado a esta edad, seguida por los tumores embrionarios, siendo el astrocitoma pilocítico y el meduloblastoma, los dos tumores más frecuentes respectivamente.²²

La frecuencia de presentación de los tumores ha sido analizada en diversas series, encontrando diferencias significativas a nivel nacional e internacional. En una serie analizada que incluyó a pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), el Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital for Sick Children de Toronto (HSCT), se encontró que los astrocitomas se presentaron con una frecuencia de 32, 36 y 50% respectivamente. Posteriormente, los meduloblastomas con 19, 15 y 16%, respectivamente, fueron los segundos tumores en encontrarse. En este sentido, el 50% de los TSNC del niño está representada por estas dos entidades patológicas. De igual forma, se encontró en frecuencia a los craneofaringiomas, con 11% para el HIMFG y 6% para el HSCT, el INP se encontró entre los dos, con 10.4%. Los endimomas representaron la cuarta causa de TSNC, según la serie. El quinto lugar lo ocuparon los germinomas, con 4% para el HIMFG y 2% para el HSCT, en tanto que, para el INP, el quinto lugar lo ocuparon los Tumores Neuroectodérmicos Primitivos (TNEP) con un 4%. Los gliomas mixtos, los meningiomas, TNEP y los endimoblastomas, con una representación menor que va de 1 a 3%, siguen en orden de frecuencia en el HIMFG. El resto de los tumores, muestran una frecuencia de 1%, o menor.²³

Otra forma de clasificar a los TSNC es respecto a su ubicación, teniendo una frecuencia de presentación diferente para cada uno de ellos: los tumores infratentoriales varían del 21 al 67%; tumores supratentoriales del 30 al 64%, y los que invaden ambos espacios, del 2 al 15%.²⁴ La figura 2, identifica los subtipos histológicos más frecuentes acorde a la localización y a su vez por edad de presentación.²⁵

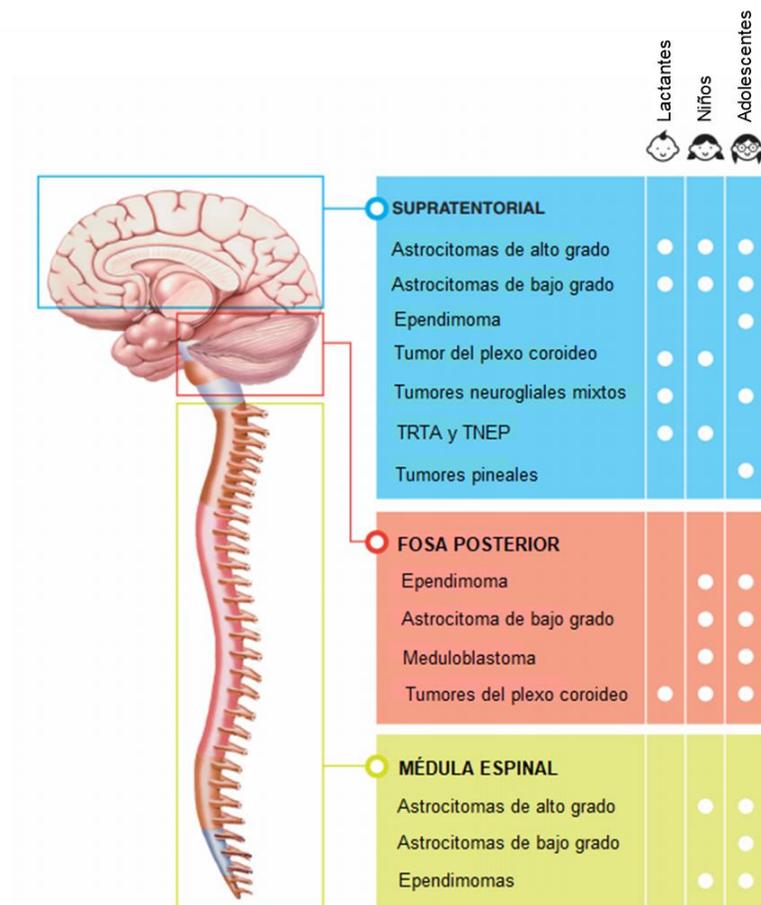


Figura 2. Frecuencia de localización de TSNC en lactantes, niños y adolescentes. Modificado de Goldman *et al.* (2017). TRTA: Tumor rabdoide teratoide atípico, TNEP: Tumor neuroectodérmico primitivo.

4.2 Clasificación

Anteriormente, la clasificación de los TSNC se basaba solamente en su histogénesis, clasificándolos en gran medida según sus similitudes microscópicas entre las diferentes células de origen putativas y sus presuntos niveles de diferenciación. Hoy en día, gracias a los estudios realizados en estos tumores se han aclarado las bases genéticas y moleculares en algunos de ellos, lo que aumentó la posibilidad de que tal comprensión contribuyera a una nueva clasificación.²⁶

El sistema de clasificación de TSNC más completo y actualizado es el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual fue revisado y modificado en 2021, con una genética molecular ampliada. Este sistema de clasificación divide los TSNC de acuerdo no solamente con el tipo histológico, sino que también utiliza marcadores moleculares de citodiferenciación (Tabla 1).²⁷ De la misma manera, la OMS desarrolló un sistema de clasificación basado en la célula de origen del proceso tumoral y características morfológicas asociadas al pronóstico (Tabla 2).²⁸

Tabla 1. Clasificación adaptada de la OMS de los TSNC (2021).

TUMORES DIFUSOS ASTROCÍTICOS Y OLIGODENDROGLIALES	TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL	LINFOMAS
Astrocitoma difuso Astrocitoma anaplásico Glioblastoma Oligodendroglioma Oligodendroglioma anaplásico Oligoastrocitoma Oligoastrocitoma anaplásico	Pineocitoma Tumor parenquimatoso pineal de diferenciación intermedia Pineoblastoma Tumor papilar de la región pineal	Linfoma difuso de células B del Sistema Nervioso Central Linfoma de células T y NK Linfoma anaplásico Linfoma MALT de la dura
OTROS TUMORES ASTROCÍTICOS	TUMORES EMBRIONARIOS	TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES
Astrocitoma pilocítico Astrocitoma de células gigantes subependimario	Meduloblastoma Tumor embrionario Meduloepitelioma Neuroblastoma del SNC Ganglioneuroblastoma del SNC Tumor rabdoide teratoide atípico	Germinoma Carcinoma embrionario Coriocarcinoma Teratoma
TUMORES EPENDIMARIOS	TUMORES DE LOS NERVIOS CRANEALES Y PARAESPINALES	OTRAS CLASIFICACIONES
Subependimoma Ependimoma Ependimoma anaplásico	Schwannoma Schwannoma melanocítico Neurofibroma Tumores malignos periféricos de la vaina nerviosa	Tumores neuronales y mixtos gliales-neuronales Tumores melanocíticos Tumores histiocíticos Tumores mesenquimales
TUMORES DEL PLEXO COROIDEO	MENINGIOMAS	TUMORES METASTÁSICOS
Papiloma del plexo coroideo Papiloma atípico del plexo coroideo Carcinoma del plexo coroideo		

Tabla 2. Clasificación histológica de la OMS según el grado de malignidad de los TSNC.

RIESGO	GRADO	HISTOLOGÍA
Bajo Grado	I	Incluye lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento expansivo, posibilidad de cura luego de la resección quirúrgica.
	II	Lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento infiltrante, pero de baja actividad proliferativa celular y tendencia a la recurrencia y en algunos casos, como los gliomas, a progresar a grados superiores (III y IV).
Alto grado	III	Lesiones con evidencia histológica de malignidad, mitosis, anaplasia y capacidad infiltrativa.
	IV	Lesiones malignas, mitóticamente activas, tendencia a la necrosis y evolución rápida tanto pre como postoperatoria, como lo es el glioblastoma.

4.3 Respuesta a tratamiento en TSNC

Se han establecido diferentes métodos de evaluación de respuesta a tratamiento en TSNC, basándose no solo de acuerdo con la respuesta clínica, sino también a la respuesta imagenológica que se obtuvo posterior al tratamiento ministrado.

En 1990, los criterios de McDonald representaron la primera herramienta objetiva para la evaluación de la respuesta a tratamiento en gliomas de alto grado (GAG), sin embargo, presentan importantes limitaciones y no tienen en cuenta las nuevas técnicas de Resonancia Magnética (RM) como la perfusión, espectroscopia y difusión, por lo que están siendo actualmente revisados y, previsiblemente sustituidos. Posteriormente, en el año 2000 los criterios RECIST (Response

Evaluation Criteria in Solid Tumors) aparecieron, teniendo una nueva versión validada en 2009, siendo utilizados actualmente para la valoración de la respuesta en tumores sólidos, sin embargo, no se han validado con estudios prospectivos en neurooncología y aunque en la última década, la gran mayoría de los ensayos clínicos en tumores sólidos utilizan los criterios RECIST, en neurooncología no desplazaron a los criterios de McDonald.²⁹

Posteriormente, debido a las limitaciones de los criterios de McDonald y la importante proliferación de ensayos clínicos en TSNC, se crearon en 2010 por un equipo extenso de trabajo de neurooncólogos, neurocirujanos, radioterapeutas, neurorradiólogos, neuropsicólogos y expertos en medición de calidad de vida en colaboración con diversas instituciones públicas y la industria farmacéutica, los criterios RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology).³⁰

Dichos criterios estandarizaron los criterios de respuesta y resolvieron dudas y limitaciones planteadas previamente intentando aclarar conceptos como la pseudoprogresión, pseudorespuesta y progresión en áreas de tumor no realzante además de tener en cuenta parámetros clínicos como el uso de esteroides y la presencia de síntomas neurológicos (Tabla 3).³¹

Tabla 3. Criterios RANO.	
RESPUESTA	DEFINICIÓN
Respuesta Completa	<ul style="list-style-type: none"> a) Desaparición de todas las enfermedades medibles y no medibles potenciadoras sostenidas durante al menos 4 semanas. Se considera la primera exploración que muestra la desaparición de todas las lesiones medibles y no medibles. Si la segunda exploración exhibe lesiones mensurables con respecto a la primera, entonces la respuesta se señala como pseudorespuesta. b) Los pacientes deben estar fuera de uso de corticosteroides. c) Evaluación clínica estable o mejoría clínica
Respuesta Parcial	<ul style="list-style-type: none"> a) $\geq 50\%$ de disminución en la suma de productos de los diámetros perpendiculares o $\geq 65\%$ de disminución en el volumen total de todas las lesiones realzables medibles en comparación con la basal, sostenido por al menos 4 semanas. b) La dosis de esteroides debe ser igual o menor en comparación con la basal. <ul style="list-style-type: none"> a) Evaluaciones clínicas estables o mejoradas.
Progresión de la Enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> a) Al menos dos exploraciones secuenciales separadas por ≥ 4 semanas ambas exhiben $\geq 25\%$ de aumento en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares o $\geq 40\%$ de aumento en el volumen total de las lesiones. b) Deterioro clínico claro no atribuible a otras causas o atribuible a cambios en la dosis de esteroides. c) Aparición de nuevas lesiones.
Enfermedad Estable	Aquella que no clasifica como progresión de enfermedad o como respuesta parcial.

4.4 Supervivencia en TSNC

Existen diferentes reportes de supervivencia en los TSNC acorde a su variación histológica y grado de malignidad, posterior a realizar el ajuste respecto a la edad, género y tratamiento empleado.³² Se estima a nivel mundial, que la supervivencia global a cinco años para todos los TSNC oscila entre 29% en países como Brasil y hasta el 80% en países europeos.³³

El tumor que ha reportado peor supervivencia corresponde al glioblastoma multiforme (grado OMS IV) con una supervivencia al año y 3 años de 39.3 y 5.5% respectivamente. Por otro lado, el astrocitoma pilocítico (grado OMS I) presenta una supervivencia al año y 3 años de 98 y 94.2%. Se describe la supervivencia global de diferentes TNSC más frecuentes en la tabla 4.¹⁶

En diversos estudios, como el realizado por Faltermeier y colaboradores, se encontró que los niños que presentaron un astrocitoma pilocítico presentaban una supervivencia global durante 1, 5 y 10 años, de 98%, 94% y 93%, respectivamente. Sin embargo, aquellos que presentaban astrocitomas difusos y oligodendrogliales tuvieron una supervivencia del 90% al año y el 80% a los 5 años. A su vez, los pacientes con tumores ependimarios y del plexo coroideo presentaron una supervivencia al 1 año de 86 y 89% respectivamente, con una fuerte disminución de 61 y 65% a los 5 años según el caso, y de 53 y 65% a los 10 años para éstos. La supervivencia más corta a 1, 5 y 10 años se observó en los pacientes con meduloblastoma y otros tumores embrionarios, encontrándose una supervivencia del 75%, 59% y 58% en el caso de los meduloblastomas y del 63%, 48% y 46% en el caso de los tumores embrionarios.³⁴

Tabla 4. Tasa de supervivencia global de algunos TSNC.

HISTOLOGÍA	1 AÑO (%)	5 AÑOS (%)	10 AÑOS (%)
Glioblastoma	39.3	5.5	2.9
Astrocitoma GII	74.4	49.7	39.3
Oligodendroglioma GII	94.3	80.9	65.0
Astrocitoma GIII	64.4	29.7	20.9
Oligodendroglioma GIII	83.7	56.7	42.5
Astrocitoma pilocítico	98.0	94.2	92.0
Meningioma	81.7	64.0	57.1
Linfoma	52.2	33.0	25.6
Meduloblastoma	89.1	73.0	64.7

II. ANTECEDENTES

1. Retraso en el diagnóstico del cáncer infantil

La detección oportuna del cáncer infantil en una etapa temprana es uno de los medios más eficaces para mejorar las tasas de supervivencia y reducir las tasas de toxicidad del tratamiento en estos pacientes.³⁵ Por esta razón, el retraso en el diagnóstico debería ser una medida preventiva primordial para iniciar un tratamiento precoz, ya que podría prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico de este.³⁶

Se han definido diversos períodos de importancia según algunos autores, que dependiendo de las intervenciones que se tengan en cada uno de ellos, podrían optimizar e impactar positivamente el pronóstico de los pacientes, destacando de manera inicial y primordial: a) el tiempo entre el inicio de la sintomatología y la consulta al sistema de salud (tiempo hasta la consulta); b) tiempo entre la primera consulta y el diagnóstico de cáncer (tiempo hasta el diagnóstico); c) tiempo entre el diagnóstico de cáncer y el inicio del tratamiento (tiempo hasta el tratamiento) y d) tiempo entre el inicio y el final del tratamiento (duración del tratamiento). En cada uno de estos períodos de tiempo, las intervenciones pueden optimizar e impactar positivamente el pronóstico de los niños.³⁷

El tiempo diagnóstico es una definición estándar de tiempo, que a veces también se denomina retraso diagnóstico, retraso general, latencia hasta el diagnóstico y tiempo de retraso. A menudo, se subdivide en retraso del paciente y retraso del sistema de salud (Figura 3), influenciados por diversas variables que se han identificado en la literatura, pueden influir en la prolongación de este tiempo diagnóstico, además de que el retraso en el tratamiento de igual forma afecta indudablemente el pronóstico de estos pacientes (Figura 4).^{38, 39}

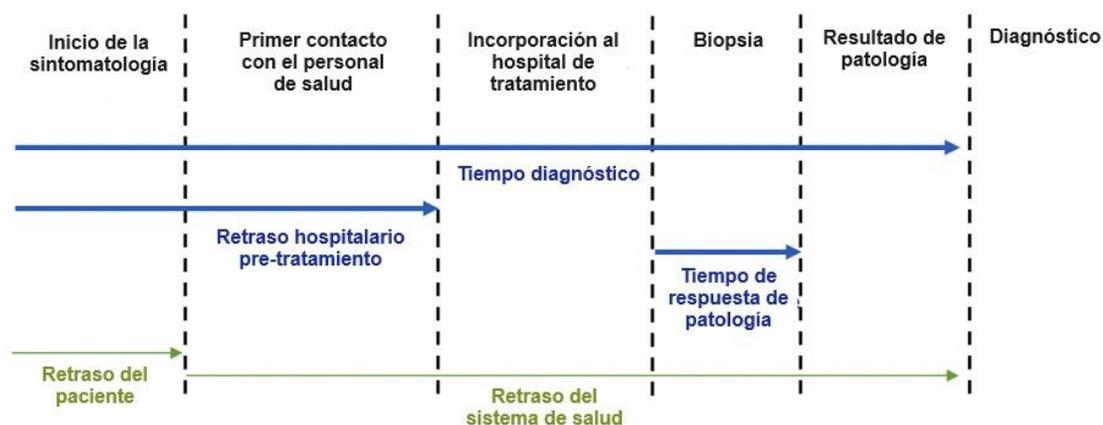


Figura 3. Composición de retraso en el diagnóstico reportado en la literatura. Modificado de Carpenter *et al.* (2019).

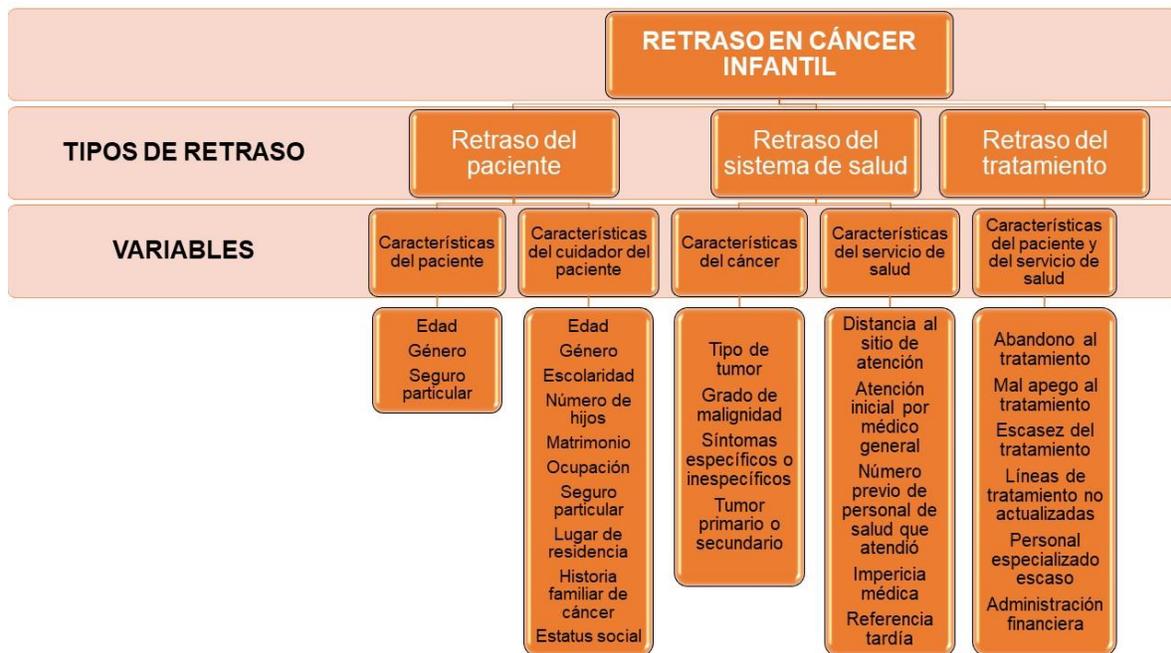


Figura 4. Variables que pueden modificar los diferentes tipos de retraso diagnóstico y de tratamiento en cáncer infantil. Modificado de Wang *et al.* (2023).

En parte, el éxito en el diagnóstico temprano proviene de comprender la historia natural del desarrollo del cáncer y sus determinantes y, por lo tanto, poder ser explotados mediante un tamizaje para éste. Sin embargo, la influencia de estas determinantes, particularmente el estilo de vida sobre el desarrollo del cáncer en la edad pediátrica es mal comprendida y considerada de menor importancia que la biología del tumor, estimándose que contribuye con el 60% del pronóstico final en estos pacientes.⁴⁰

El tiempo transcurrido de tiempo diagnóstico varía entre países. Esto es por el sistema de salud de cada nación y otros factores asociados. En México, el sistema de Salud organizado en tres niveles de atención dificulta la atención oportuna y rápida en muchos de los casos. En un estudio realizado en un hospital de tercer nivel de atención, en el que se incluyeron 456 casos de pacientes pediátricos con cáncer infantil, se identificó que en cuanto a los intervalos de tiempos, el 26.5% acudió en los primeros 5 días al médico a partir del primer síntoma; del primer médico hasta la atención en Tercer Nivel, se encontró 105 días y por último, el tiempo transcurrido del Tercer Nivel al diagnóstico anatomopatológico tuvo un promedio es de 9 días, dando un total aproximado de 120 días de tiempo diagnóstico.⁴¹

2. Tiempo diagnóstico en TSNC

El tipo de cáncer infantil podría ser un factor importante relacionado con el retraso en el diagnóstico, secundario a la histología del tumor, la tasa de crecimiento y agresividad, su sitio anatómico y presentación clínica. Se esperaría un retraso menor en tumores que se presentan con síntomas raros versus aquellos que se presentan con síntomas comunes e inespecíficos. También es posible que los pacientes mayores, especialmente los adolescentes, tienen un mayor riesgo de diagnóstico tardío.⁴² En el caso de los TSNC se ha reportado un diagnóstico erróneo secundario a la inespecificidad de los síntomas, debido a la presencia de éstos en otras patologías más frecuentes en la edad pediátrica, como el caso de la migraña, gastroenteritis o problemas psicológicos o de comportamiento.²⁵

Se han identificado diferentes intervalos de tiempo diagnóstico en distintas series analizadas, la mayor parte de ellas, reportadas en Estados Unidos, considerado un país desarrollado, por lo que como ya se discutió previamente, es uno de los principales factores a considerar al momento de analizar el tiempo diagnóstico, presentándose en la tabla 5, diversos estudios de pacientes con TSNC a lo largo de los últimos años respecto al tiempo diagnóstico.⁴³⁻⁵²

Tabla 5. Revisión de la literatura de diferentes series internacionales de tiempo diagnóstico en TSNC.

AÑO	AUTOR	PAÍS	RESULTADO
1986	Flores y colaboradores	Estados Unidos	79 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, tiempo diagnóstico de 6.5 meses
1991	Pollock y colaboradores	Estados Unidos	380 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, tiempo diagnóstico 66 días
2001	Halperin y colaboradores	Estados Unidos	122 pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, tiempo diagnóstico de 100 días
2015	Arnautovic y colaboradores	Estados Unidos	260 pacientes con diagnóstico de glioma de bajo grado de malignidad, tiempo diagnóstico de 8 semanas
2017	Coven y colaboradores	Estados Unidos	146 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, tiempo diagnóstico de 4.5 meses
2002	Mehta y colaboradores	Canadá	104 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, tiempo diagnóstico de 7.3 meses
2002	Dobrovoljac y colaboradores	Suiza	252 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, tiempo diagnóstico de 60 días
2004	Haimi y colaboradores	Israel	72 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, tiempo diagnóstico de 5 meses
2006	Wilne y colaboradores	Reino Unido	200 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, tiempo diagnóstico de 10 semanas
2012	Shay y colaboradores	Israel	330 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, tiempo diagnóstico de 7.7 meses

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La respuesta a tratamiento en el cáncer infantil depende de una serie de factores que abarcan elementos propios del paciente, del tumor e incluso socioambientales como lo es no obtener un diagnóstico oportuno. Evidentemente, la gravedad o estadio al momento de la detección de los diferentes tumores en cáncer infantil, tiene un impacto en la respuesta a tratamiento empleado, en el pronóstico posterior incluyendo la presencia de recaídas e incluso la mortalidad en los pacientes, siendo asociado en la mayoría de los casos, estadios avanzados mientras más tarde es el diagnóstico.

En este sentido se ha propuesto recalcar la importancia de un diagnóstico oportuno especialmente en los TSNC ya que son considerados la primera causa de muerte en cáncer infantil, conociendo la magnitud que puede llegar a tener en la respuesta a tratamiento, recaídas o mortalidad de este tipo de pacientes.

De ahí que en este estudio tratamos de responder la siguiente pregunta de investigación: ¿El retraso en el diagnóstico empeora el pronóstico de los pacientes pediátricos con TSNC?

IV. JUSTIFICACIÓN

Este estudio pretende determinar el impacto que tiene realizar un diagnóstico tardío en diferentes puntos de corte en el tiempo con la respuesta a tratamiento en una cohorte de pacientes pediátricos con TSNC.

Los resultados esperados pretenden encontrar una asociación significativa, de esta forma, hacer énfasis en la importancia del diagnóstico oportuno, con lo cual se podrían implementar cursos de detección temprana para disminuir los retrasos en el diagnóstico, mejorando la respuesta a tratamiento en la terapéutica empleada, aumentando la supervivencia libre de progresión y supervivencia global, disminuyendo el margen de fracaso terapéutico y además, beneficiando a la institución al disminuir los gastos médicos en la estancia intrahospitalaria y terapéutica empleada en este tipo de pacientes.

V. HIPÓTESIS

El retraso en el diagnóstico se asocia con mal pronóstico en pacientes pediátricos con TSNC.

VI. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Identificar si el tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico definitivo impacta en el pronóstico en pacientes pediátricos con TSNC.

2. Objetivos particulares

1.- Determinar la incidencia de tumores de bajo y alto grado en pacientes pediátricos con TSNC.

2.- Determinar la incidencia de respondedores y no respondedores a la terapéutica empleada en el INP en pacientes pediátricos con TSNC.

3.- Determinar la incidencia de recaídas y muerte en pacientes pediátricos con TSNC en el INP.

4.- Identificar la magnitud de la asociación entre los diferentes puntos de corte en el tiempo para realizar un diagnóstico tardío con la respuesta a tratamiento de acuerdo con los criterios RANO en pacientes pediátricos con TSNC.

5.- Identificar la magnitud de la asociación entre los diferentes puntos de corte en el tiempo para realizar un diagnóstico tardío con la presencia de recaídas y mortalidad en pacientes pediátricos con TSNC.

6.- Identificar la magnitud de la asociación entre los diferentes puntos de corte en el tiempo para realizar un diagnóstico tardío con la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes pediátricos con TSNC.

VII. METODOLOGÍA

1. Diseño de estudio:

Se realizó un estudio de cohorte, observacional, retrospectivo, analítico.

2. Población de estudio:

Se captaron pacientes con TSNC de acuerdo con la última clasificación de la OMS 2021, que se encontraron en tratamiento en el INP a cargo del servicio de Oncología Pediátrica. Dicha cohorte de pacientes deriva de un protocolo de estudio a cargo del Laboratorio de Farmacología del INP, con registro 061/2018 (Anexo 1).

3. Selección de los pacientes:

Los pacientes que reunieron con los criterios de inclusión fueron seleccionados para posteriormente realizar el análisis respectivo.

4. Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes con tumor sólido del SNC, con diagnóstico confirmado por patología y estudios de imagen.
- 2.- Pacientes que completaron su tratamiento con quimioterapia, radioterapia, cirugía o más de una modalidad de estos.
- 3.- Pacientes a quienes se les asignó una respuesta al final de su tratamiento durante su seguimiento.
- 3.- Pacientes de cualquier género.
- 4.- Pacientes dentro del intervalo de edad 0-17 años al momento del diagnóstico.

5. Criterios de Exclusión:

- 1.- Pacientes con estudios de imagen diferentes al inicio y al término de tratamiento que interfieran con la asignación de respuesta a tratamiento según criterios RANO.
- 2.- Pacientes que no cuenten con datos precisos en el tiempo e interfieran con la determinación de tiempos en el diagnóstico.
- 3.- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico incierto y que cumpliera con características de otra estirpe celular.

6. Criterios de eliminación:

- 1.- Pacientes que durante el seguimiento decidan no continuar participando en el estudio.

7. Ubicación del estudio:

Este protocolo se llevó a cabo en el laboratorio de farmacología del INP, ubicado en la Torre de Investigación, 3er piso para el análisis de datos.

8. Tamaño de muestra:

Se planteó un estudio retrospectivo en el cual, se estableció una relación para muestra independiente de 1.5 sujetos NO expuestos (con tiempo diagnóstico oportuno) por cada sujeto expuesto (con tiempo diagnóstico tardío).

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisaron 40 sujetos en el grupo de expuestos y 60 en el de no expuestos, para detectar un riesgo relativo mínimo de 2. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 15%. Se ha utilizado la aproximación de POISSON.

9. Variables operacionales:

Tabla 6. Variables operacionales de este estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación
Identidad de género	Características biológicas, psicológicas y sociales que permiten diferenciar entre hombre y mujer.	1=Masculino 2=Femenino	Cualitativa dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del sujeto hasta el análisis actual.	1-18 años	Cuantitativa continua
Tiempo diagnóstico de 1 mes	Es el intervalo de tiempo considerado desde el inicio de la sintomatología hasta el momento en que se otorgó el diagnóstico de TSNC	1=Diagnóstico mayor a 30 días 2=Diagnóstico menor a 30 días	Cualitativa dicotómica
Tiempo diagnóstico de 3 meses	Es el intervalo tiempo considerado desde el inicio de la sintomatología hasta el momento en que se otorgó el diagnóstico de TSNC	1=Diagnóstico mayor a 90 días 2=Diagnóstico menor a 90 días	Cualitativa dicotómica
Tiempo diagnóstico de 4 meses	Es el intervalo tiempo considerado desde el inicio de la sintomatología hasta el momento en que se otorgó el diagnóstico de TSNC	1=Diagnóstico mayor a 120 días 2=Diagnóstico menor a 120 días	Cualitativa dicotómica
Respuesta a tratamiento	Respuesta a tratamiento de acuerdo con los criterios RANO. Paciente respondedor (respuesta completa o respuesta parcial), paciente no respondedor (enfermedad estable o progresión de la enfermedad)	1= No respondedor 2= Respondedor	Cualitativa dicotómica
Recaídas	Presencia de nuevo TSNC posterior a la identificación del tumor primario y haber otorgado una respuesta a tratamiento.	1=Si 2=No	Cualitativa dicotómica
Defunción	Es la variable de desenlace o muerte posterior al seguimiento clínico.	1=Si 2=No	Cualitativa dicotómica
Supervivencia global (SG).	Es la probabilidad de supervivencia desde el diagnóstico hasta el desenlace, hasta la pérdida o final del seguimiento.	0.0-1.0	Cuantitativa continua
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Es la probabilidad de supervivencia sin presentar recaída desde el inicio del tratamiento hasta la presencia de la misma.	0.0-1.0	Cuantitativa continua

VIII. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

1. Diagrama de flujo



2. Métodos:

2.1 Recopilación de datos

Se obtuvieron datos epidemiológicos y clínicos mediante una hoja de captación (Anexo 2). Se realizó la evaluación clínica, de diagnóstico, inicio y fin de tratamiento, mediante el apoyo del expediente electrónico y físico de cada uno de los pacientes.

2.2 Evaluación de la respuesta a tratamiento.

Se midió la progresión de la enfermedad al final del tratamiento mediante estudios de imagen Tomografía Axial Computarizada (TAC) o RM. Dicha evaluación, la realizó un médico especialista adscrito al servicio de Radiología e Imagen del INP, mediante el uso del software electrónico PACS. Se analizó el estudio de imagen solicitado por el oncólogo pediatra para evaluar la respuesta a tratamiento bajo los criterios RANO, de nuevo con el uso del software PACS para evaluar los cambios que se pudieron encontrar en base con el estudio inicial.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se construyó una base de datos en Excel que incluyó (datos demográficos, clínicos, de diagnóstico y tratamiento). Posteriormente, se utilizó el software de SPSS versión 25.0 para el análisis estadístico.

Se realizó el análisis mediante la prueba χ^2 de Pearson y prueba exacta de Fisher, para 2 muestras independientes para la comparación entre los grupos de expuestos y no expuestos con respecto a los grupos de respondedores y no respondedores según sea al caso, lo que permitió evaluar la asociación que tiene la presencia o no del tiempo diagnóstico tardío con la respuesta a tratamiento. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de p es menor a 0.05. A su vez, para cuantificar la magnitud del efecto, en este caso de responder al tratamiento quimioterapéutico, se utilizó la herramienta **Riesgo Relativo (RR)** y se consideró estadísticamente significativo cuando el intervalo de confianza no incluyó el valor nulo.

Se utilizaron **curvas de Kaplan-Meier**, para evaluar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en los pacientes. La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos.

X. CRONOGRAMA

Tabla 7. Cronograma de actividades a realizar en los tres años de duración del programa Especialidad en Pediatría dentro de este protocolo.

ACTIVIDAD	PRIMER AÑO	SEGUNDO AÑO	TERCER AÑO
Elaboración del protocolo y aprobación	X		
Recopilación de datos epidemiológicos y clínicos	X	X	X
Evaluación de respuesta a tratamiento	X	X	X
Análisis de los resultados			X
Redacción de tesis			X

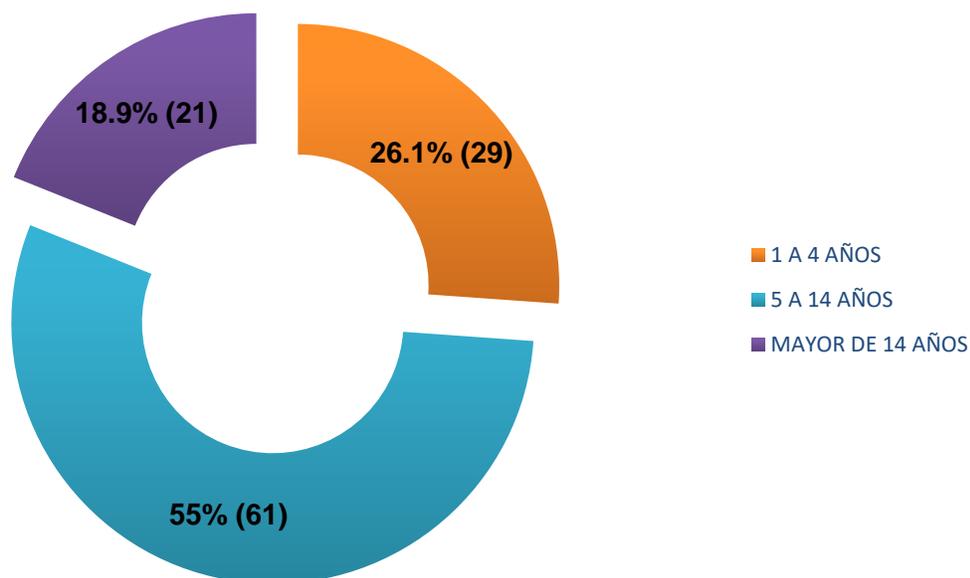
XI. RESULTADOS

1. Características de la población de estudio.

Se logró captar a 120 pacientes en esta cohorte de estudio, de los cuales 111 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión que marcó el protocolo.

La mediana de la edad fue de 9 años (Q_{25} - Q_{75} = 4-14 años). El grupo de edad que predominó en esta cohorte correspondió al grupo de 5 a 14 años [N=61 (55.0%)], en segundo lugar, se encontró al grupo de 1 a 4 años [N=29 (26.1%)] y por último mayores de 14 años [N=21 (18.9%)]. El paciente más joven fue de 1 año y el de mayor edad de 17 años (Gráfica 4).

El género que predominó fue el masculino [N=62 (55.9%)], mientras en el género femenino se reportaron [N=49 (44.1%)].

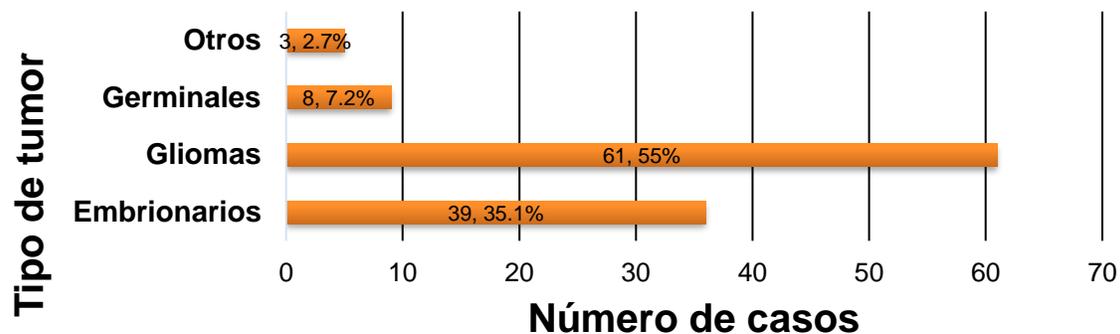


Gráfica 4. Frecuencia por grupos de edad de pacientes pediátricos con TSNC dentro de esta cohorte. % (número de pacientes).

Se analizó el estado de origen de donde provienen los pacientes de esta cohorte, obteniendo que el mayor porcentaje de pacientes proviene de la zona metropolitana (Ciudad de México y Estado de México) [N=60 (54.1%)], en comparación al resto de la población proveniente de algún estado no correspondiente a la misma, la mayoría correspondiente a zonas consideradas como rurales.

De acuerdo con el predominio de origen histológico de TSNC identificado dentro de la cohorte, se encontró un ligero predominio en los tumores de tipo glioma [N=61 (55%)], seguido de los tumores de tipo embrionario [N=39 (35.1%)], en

tercer lugar, los tumores de tipo germinal [N=8 (7.2%)] y por último otro tipo de tumores [N=3 (2.7%)] (Gráfica 5). Respecto al grado de malignidad según la clasificación de la OMS para los TSNC, los tumores de grado bajo de malignidad (grado I y grado II de la OMS) englobaron 40 de los casos reportados (36%), comparado con los tumores de alto grado de malignidad (grado III y grado IV de la OMS) identificados en 71 de los casos reportados (64%). El tumor que predominó en frecuencia fue el meduloblastoma [N=31 (27.9%)], tumor que corresponde a un tumor de tipo embrionario, de alto grado de malignidad; en segundo lugar, se identificó a los astrocitomas en orden de frecuencia [N=27 (24.3%)], sin embargo, dentro de este grupo, se identificó que los astrocitomas de bajo grado de malignidad predominaron frente a los de alto grado de malignidad con 22 casos reportados (Tabla 8).



Gráfica 5. Frecuencia por familia de TSNC dentro de esta cohorte. Número de casos; %

Tabla 8. Frecuencia de TSNC dentro de la cohorte		
TIPO DE TSNC	NÚMERO DE CASOS	FRECUENCIA (%)
Meduloblastoma	31	27.9%
Astrocitoma	27	24.3%
Ependimoma	20	18.0%
Germinoma	7	6.3%
Glioblastoma	6	5.4%
Glioma de tallo	5	4.5%
Tumor neuroectodérmico primitivo	4	3.6%
Pineoblastoma	3	2.7%
Rabdomiosarcoma	2	1.8%
Tumor neuroglial	2	1.8%
Tumor rabdoide teratoide atípico	1	0.9%
Teratoma	1	0.9%
Carcinoma de plexos coroideos	1	0.9%
Glioma mixto	1	0.9%
TOTAL	111	100%

Se observó un ligero predominio del género masculino en los tumores de tipo embrionario y germinales (64.1 y 75% respectivamente), distribución no encontrada en los tumores de tipo glioma (45.9% género masculino). En relación

con la edad de presentación y la estirpe histológica, se identificó, que los tumores que predominaron en el grupo de edad de 1 a 4 años y en el grupo de 5 a 14 años, fueron los tumores de tipo glioma (55.2% y 60.7%), en contraste con el grupo de edad de 14 años y más, donde los tumores de tipo embrionario fueron los que predominaron con un 42.9% de los casos. Se identificó la edad de presentación para cada estirpe histológica, la cual es reportada en la tabla 9.

Se identificaron los signos y síntomas más frecuentes de presentación dentro de nuestra cohorte, donde la cefalea, se presentó hasta en 70.3% de los pacientes, seguidos del vomito y las alteraciones de la marcha con un 68.5% y 59.5% de presentación respectivamente, sin embargo, la presentación clínica de dichos tumores es bastante amplia (Tabla 10).

Tabla 9. Edad de presentación de TSNC dentro de la cohorte.

ESTIRPE HISTOLÓGICA	MEDIA DE EDAD DE PRESENTACIÓN	MEDIANA (Q ₂₅₋₇₅) DE EDAD PRESENTACIÓN
Meduloblastoma	9.2	10 (4-14)
Astrocitoma	9	8 (4-14)
Ependimoma	7.4	6.5 (4-11.5)
Germinoma	13.7	15 (10-17)
Glioblastoma	10.1	11.5 (7-13)
Glioma de tallo	8.4	9 (3.5-13)
TNEP	9	10 (5-12)

TNEP: Tumor Neuroectodérmico Primitivo; Q: Cuartil

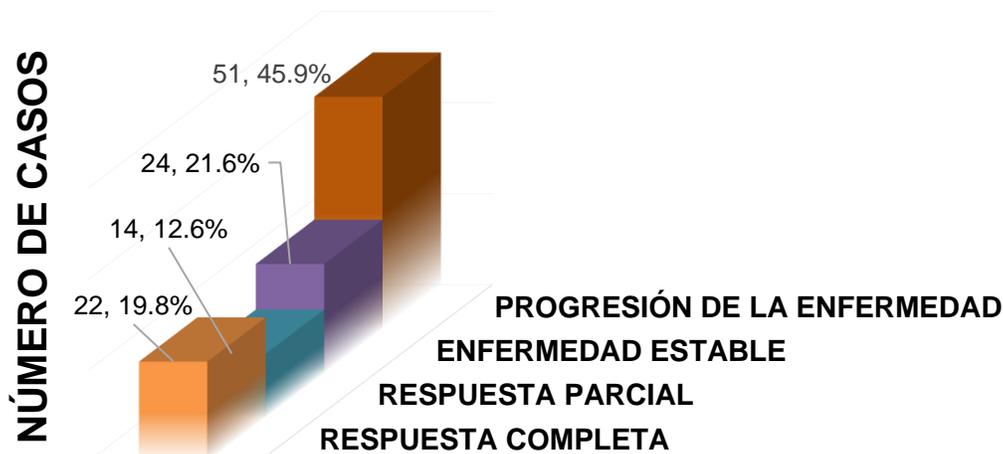
Tabla 10. Signos y síntomas más frecuentes dentro de esta cohorte

SIGNO O SÍNTOMA	NÚMERO DE CASOS	FRECUENCIA (%)
Cefalea	78	70.3%
Vómito	76	68.5%
Alteraciones de la marcha	66	59.5%
Náuseas	45	40.5%
Ataxia	44	39.6%
Disminución en la fuerza	36	32.4%
Alteraciones visuales	35	31.5%
Pérdida de peso	22	19.8%
Irritabilidad	18	16.2%
Alteraciones del estado de consciencia	15	13.5%
Cambios conductuales	15	13.5%
Parestesias	15	13.5%
Crisis epilépticas	14	12.6%
Alteraciones en el lenguaje	11	9.9%
Papiledema	11	9.9%
Disminución en la sensibilidad	8	7.2%
Cambios cognitivos	8	7.2%
Hemiplejía	7	6.3%
Discinesias	6	5.4%

2. Incidencia de respondedores y no respondedores

Al realizar el análisis de respuesta a tratamiento según criterios imagenológicos de respuesta a tratamiento para TSNC, la respuesta que predominó dentro de nuestra cohorte fue progresión de la enfermedad [N=51 (45.9%)], seguido de la enfermedad estable [N=24 (21.6%)], respuesta completa [N=22 (19.8%)] y, por último, respuesta parcial [N=14 (12.6%)] (Gráfica 6).

De igual forma, se agruparon a los pacientes en dos grupos: grupo de respondedores (respuesta completa y respuesta parcial) y grupo de no respondedores (enfermedad estable y progresión de la enfermedad), siendo el grupo de no respondedores, los cuales predominaron con un 67.6% de los casos.

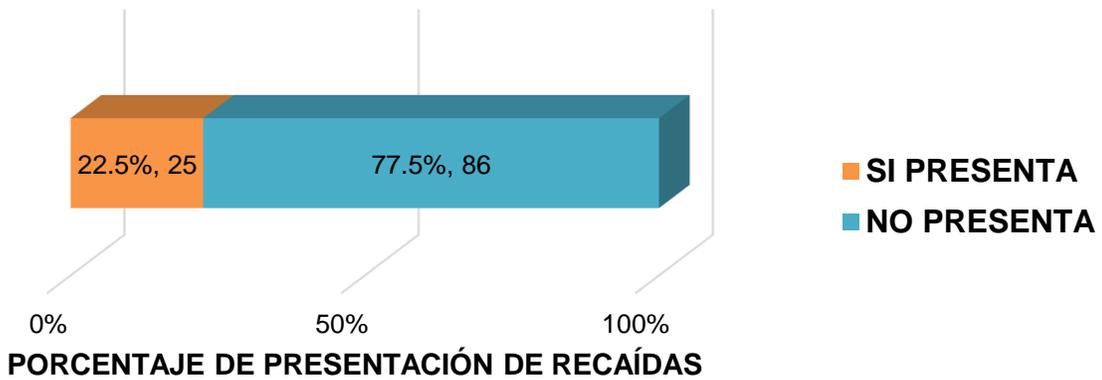


RESPUESTA A TRATAMIENTO

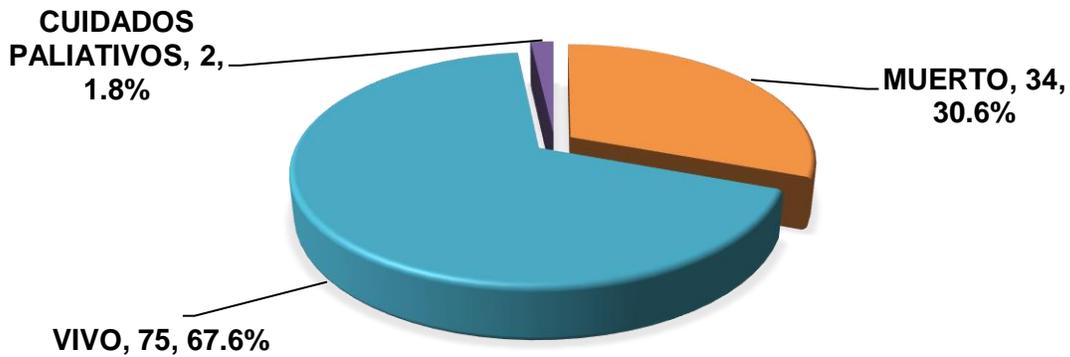
Gráfica 6. Frecuencia de respuesta a tratamiento de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte. N° de casos; %

3. Incidencia de recaídas y muerte

Se analizaron las variables recaída y estatus al final del seguimiento en los 111 pacientes, encontrando los siguientes resultados: N=25 (22.5%) presentó alguna recaída a lo largo del seguimiento (Gráfica 7). Por otra parte, N=34 (30.6%) fueron defunciones (Gráfica 11) siendo la progresión de la enfermedad, la causa principal de esta mortalidad, sin embargo, los pacientes en cuidados paliativos pueden ser considerados como próximas defunciones debido a la calidad de vida que presentan estos pacientes.

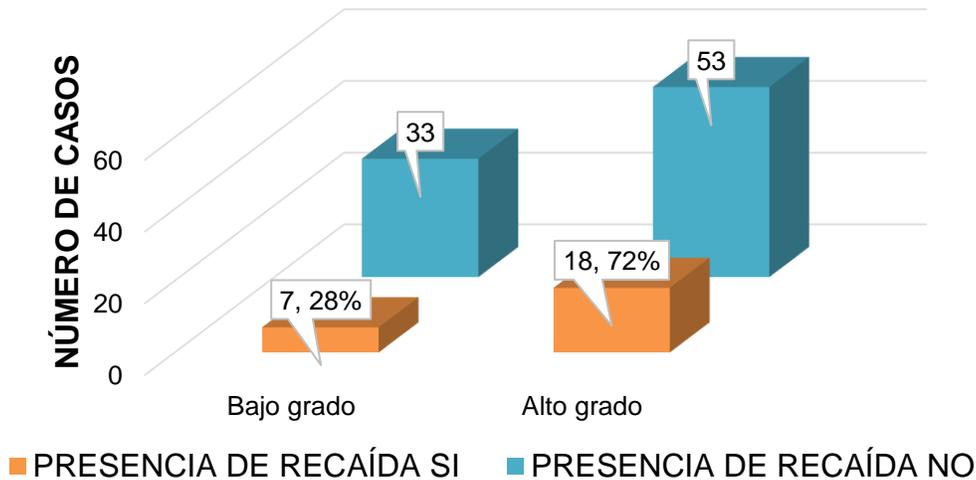


Gráfica 7. Presencia de recaída de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte. %, N° de casos

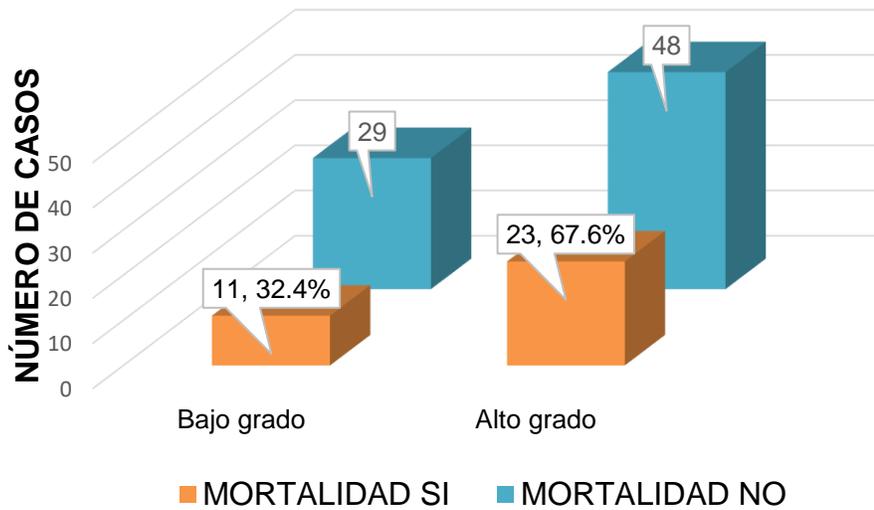


Gráfica 8. Estatus al momento de la evaluación de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte. N° de casos, %

Posteriormente, se determinó la incidencia de recaídas y muerte de acuerdo con el grado de malignidad de los tumores que se presentan en esta cohorte, encontrando que la mayor incidencia se presenta en los tumores de alto grado de malignidad en ambos casos (Gráfica 9 y 10).



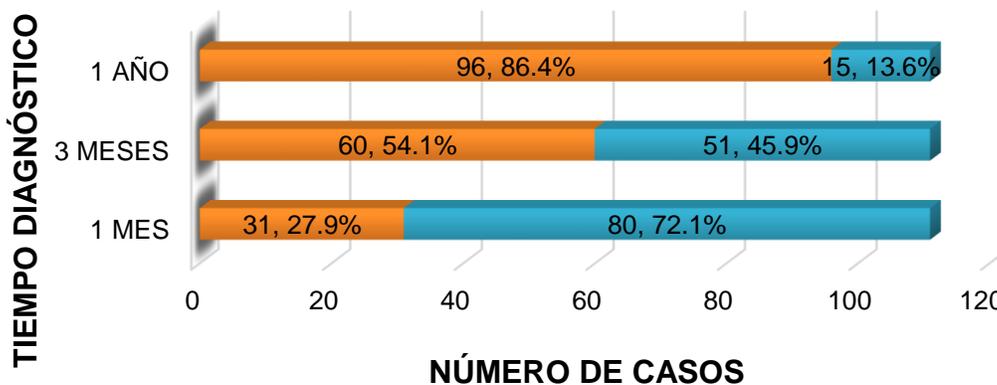
Gráfica 9. Presencia de recaída en relación con el grado de malignidad del tumor de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte. N° de casos, %



Gráfica 10. Mortalidad en relación con el grado de malignidad del tumor de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte. N° de casos, %

4. Tiempo diagnóstico obtenido dentro de esta cohorte de pacientes pediátricos con TSNC

Se estableció el tiempo diagnóstico para cada uno de los pacientes, desde la fecha del inicio de la sintomatología hasta la fecha en la cual se estableció el diagnóstico de TSNC. Se identificó que, del total de los pacientes dentro de esta cohorte, [N=31 (27.9%)] obtuvieron un diagnóstico del tumor entre los primeros 30 días. Ampliando el rango de tiempo diagnóstico, se identificó que, a los 90 días, [N=60 (54.1%)] de los pacientes ya tenían un diagnóstico establecido. Por otra parte, al año de tiempo diagnóstico, [N=96 (86.4%)] de los pacientes, se les había identificado la presencia del tumor y otorgado un diagnóstico, sin embargo, un total de [N=15 (13.6%)] tardaron más de un año en realizar el diagnóstico desde el inicio de la sintomatología.



■ DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO SI ■ DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO NO

Gráfica 11. Diagnósticos establecidos en diferentes puntos de corte de tiempo de pacientes con TSNC dentro de esta cohorte. N° de casos, %

Se obtuvo la mediana de tiempo diagnóstico dentro de esta cohorte, el cual correspondió a 2.6 meses u 80 días (Q₂₅-Q₇₅ 29-195 días). Se identificó la mediana de tiempo diagnóstico en relación con el lugar de procedencia, en el caso de los pacientes pertenecientes a la zona metropolitana, un menor tiempo diagnóstico fue identificado con 57 días en comparación a los pacientes fuera de la zona metropolitana donde 80 días fueron lo encontrado. Del mismo modo, se determinó la mediana de tiempo diagnóstico en menores y mayores de 5 años, obteniendo que, para los menores de 5 años, corresponde a 42 días, en comparación con los mayores de 5 años donde se obtuvieron 96 días.

De igual manera, se agrupó a los pacientes en aquellos que tuvieron un diagnóstico temprano (por debajo de 3 meses desde el inicio de la sintomatología), obteniendo el mayor porcentaje dentro de este grupo [N=60 (54.1%)], en comparación con los que tuvieron un diagnóstico tardío (por arriba de 3 meses desde el inicio de la sintomatología), [N=51 (45.9%)].

5. Magnitud de la asociación entre factores de riesgo con el tiempo diagnóstico

Se realizó el análisis de RR para identificar la asociación que tiene el lugar de procedencia, la edad al momento del diagnóstico y el grado de malignidad con el realizar un diagnóstico tardío. Para el caso de los pacientes que no pertenecen a la zona metropolitana, se mostró una tendencia para considerarse factor de riesgo de establecer un diagnóstico tardío al mes, 3 y 4 meses del tiempo diagnóstico; en el caso de la edad al momento del diagnóstico, aquellos pacientes en quienes se estableció la presencia de un TSNC antes de los 5 años, se consideró como un factor protector para realizar un diagnóstico tardío al mes, 3 y 4 meses ($p= 0.007$, 0.01 y 0.008 respectivamente); por último, los tumores de bajo grado de malignidad en comparación con los de alto grado, no mostraron significancia estadística en relación con establecer un diagnóstico tardío al mes, 3 y 4 meses (tabla 11).

Tabla 11. Análisis estadístico de factores de riesgo con el diagnóstico tardío a los 4, 3 y 1 mes.

FACTOR ASOCIADO	DIAGNÓSTICO TARDÍO A LOS 4 MESES (p, RR [IC 95%])	DIAGNÓSTICO TARDÍO A LOS 3 MESES (p, RR [IC 95%])	DIAGNÓSTICO TARDÍO AL MES (p, RR [IC 95%])
EDAD MENOR A 5 AÑOS	0.008, 0.405 (0.188 - 0.870)	0.01, 0.506 (0.279 - 0.917)	0.007, 0.686 (0.492 - 0.955)
FUERA DE ZONA METROPOLITANA	0.1, 1.503 (0.92 - 2.456)	0.081, 1.432 (0.954 - 2.149)	0.072, 1.236 (0.982 - 1.556)
TUMOR BAJO GRADO DE MALIGNIDAD	0.083, 1.532 (0.952 - 2.467)	0.151, 1.346 (0.906 - 2.001)	0.339, 1.122 (0.893 - 1.411)

6. Magnitud de la asociación entre el diagnóstico tardío con la respuesta a tratamiento, recaídas y estatus al final del seguimiento

De igual forma, se realizó el análisis de riesgo RR para identificar la magnitud de asociación que tiene el diagnóstico tardío en los diferentes puntos de corte, con la respuesta a tratamiento, presencia de recaídas y estatus al final del seguimiento de los pacientes, no encontrando significancia estadística hasta ese momento (tabla 12 donde se presenta solo punto de corte a 3 meses). Posteriormente se realizó el mismo análisis estratificando por grado de malignidad y estirpe histológica, identificando que, los pacientes con tumores de bajo grado de malignidad en quienes se realizó un diagnóstico tardío presentan un mayor riesgo de no responder al tratamiento empleado de hasta 1.5 veces, en comparación con los pacientes a quienes se les realizó un diagnóstico temprano ($p= 0.014$). Para el resto de las evaluaciones no se encontró significancia estadística (Tabla 13).

Tabla 12. Análisis estadístico entre diagnóstico tardío a 3 meses con respuesta a tratamiento, recaídas y estatus final					
ANÁLISIS	VARIABLE	FRECUENCIA		RR (IC95%)	P
		N (%)	N (%)		
Respuesta a Tratamiento	Diagnóstico Tardío	NR (%)	R (%)	1.085 (0.840 - 1.403)	0.531
	Diagnóstico Temprano	36 (70.6)	15 (29.4)		
Recaída	Diagnóstico Tardío	SI (%)	NO (%)	0.784 (0.386 - 1.591)	0.498
	Diagnóstico Temprano	39 (65)	21 (35)		
Estatus Final	Diagnóstico Tardío	M (%)	V (%)	0.748 (0.429 - 1.306)	0.301
	Diagnóstico Temprano	10 (19.6)	41 (80.4)		
		15 (25)	45 (75)		
		14 (27.5)	37 (72.5)		
		22 (36.7)	38 (63.3)		

N: Número, NR: No respondedor, R: Respondedor, M: Muerto, V: Vivo, RR: Riesgo Relativo

Tabla 13. Análisis estadístico entre diagnóstico tardío a 3 meses con respuesta a tratamiento, recaídas y estatus final estratificado por grado de malignidad del tumor.

ANÁLISIS	VARIABLE	FRECUENCIA N (%) N (%)	RR (IC95%)	p
Respuesta a Tratamiento	Alto grado de malignidad	NR (%) R (%)	0.775 (0.514 - 1.170)	0.205
	Diagnóstico Tardío	15 (51.7) 14 (48.3)		
	Diagnóstico Temprano	28 (66.7) 14 (33.3)		
	Bajo grado de malignidad	NR (%) R (%)	1.561 (1.068 - 2.283)	0.014
Diagnóstico Tardío	21 (95.5) 1 (4.5)			
Diagnóstico Temprano	11 (61.1) 7 (38.9)			
Recaída	Alto grado de malignidad	SI (%) NO (%)	0.724 (0.306 - 1.708)	0.453
	Diagnóstico Tardío	6 (20.7) 23 (79.3)		
	Diagnóstico Temprano	12 (28.6) 30 (71.4)		
	Bajo grado de malignidad	SI (%) NO (%)	1.09 (0.279 - 4.255)	1.000
Diagnóstico Tardío	4 (18.2) 18 (81.8)			
Diagnóstico Temprano	3 (16.7) 15 (83.3)			
Estatus Final	Alto grado de malignidad	M (%) V (%)	0.596 (0.283 - 1.252)	0.153
	Diagnóstico Tardío	7 (24.1) 22 (75.9)		
	Diagnóstico Temprano	17 (40.5) 25 (59.5)		
	Bajo grado de malignidad	M (%) V (%)	0.781 (0.840 - 1.403)	0.781
Diagnóstico Tardío	7 (31.8) 15 (68.2)			
Diagnóstico Temprano	5 (27.8) 13 (72.2)			

N: Número, NR: No respondedor, R: Respondedor, M: Muerto, V: Vivo, RR: Riesgo Relativo

7. Magnitud de asociación entre el diagnóstico tardío sobre la supervivencia global.

Se determinó la SG de 111 pacientes sin la presencia de ningún factor agregado, obteniendo que la mediana de SG corresponde a 52 meses (Q₂₅-Q₇₅ 19-59 meses). De igual forma, se estimó que la probabilidad de SG a 1 año, 3 años y 5 años es de 89%, 57% y 32% respectivamente (Figura 5). Posteriormente, se determinó la magnitud de la asociación entre el diagnóstico tardío con la SG, sin embargo, no se encontraron resultados estadísticamente significativos (Tabla 14):

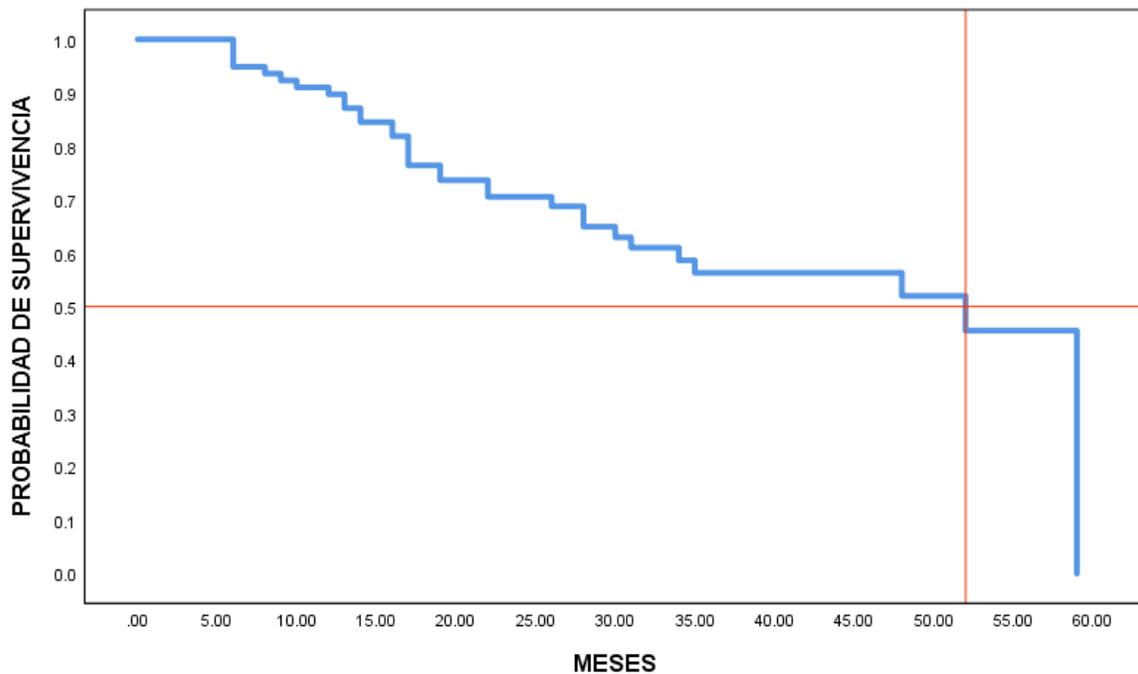


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global de pacientes pediátricos con TSNC dentro de esta cohorte.

Tabla 14. Magnitud de asociación del tiempo diagnóstico tardío sobre la SG.			
TIEMPO DIAGNÓSTICO TARDÍO	DIAGNÓSTICO	MEDIANA DE SG (Q ₂₅ -Q ₇₅)	p=
1 MES	Diagnóstico tardío	59 meses (22-71 meses)	0.15
	Diagnóstico temprano	31 meses (19-39 meses)	
3 MESES	Diagnóstico tardío	59 meses (35-71 meses)	0.21
	Diagnóstico temprano	34 meses (17-67 meses)	
4 MESES	Diagnóstico tardío	48 meses (39-56 meses)	0.10
	Diagnóstico temprano	39 meses (33-45 meses)	

8. Magnitud de asociación entre el diagnóstico tardío sobre la supervivencia libre de progresión en pacientes con recaída.

Se determinó la SLP dentro de la cohorte sin la presencia de ningún factor agregado, obteniendo que la mediana de SLP corresponde a 19 meses (Q₂₅-Q₇₅ 11-29 meses). De igual forma, se estimó que la probabilidad de SLP a 1 año y 3 años es de 70% y 13% (Figura 6). Posteriormente, se determinó la magnitud de la asociación entre el diagnóstico tardío con la SLP, sin embargo, no se encontraron resultados estadísticamente significativos (Tabla 15):

Asociación del tiempo diagnóstico con la respuesta a tratamiento en una cohorte de pacientes pediátricos con Tumores del Sistema Nervioso Central

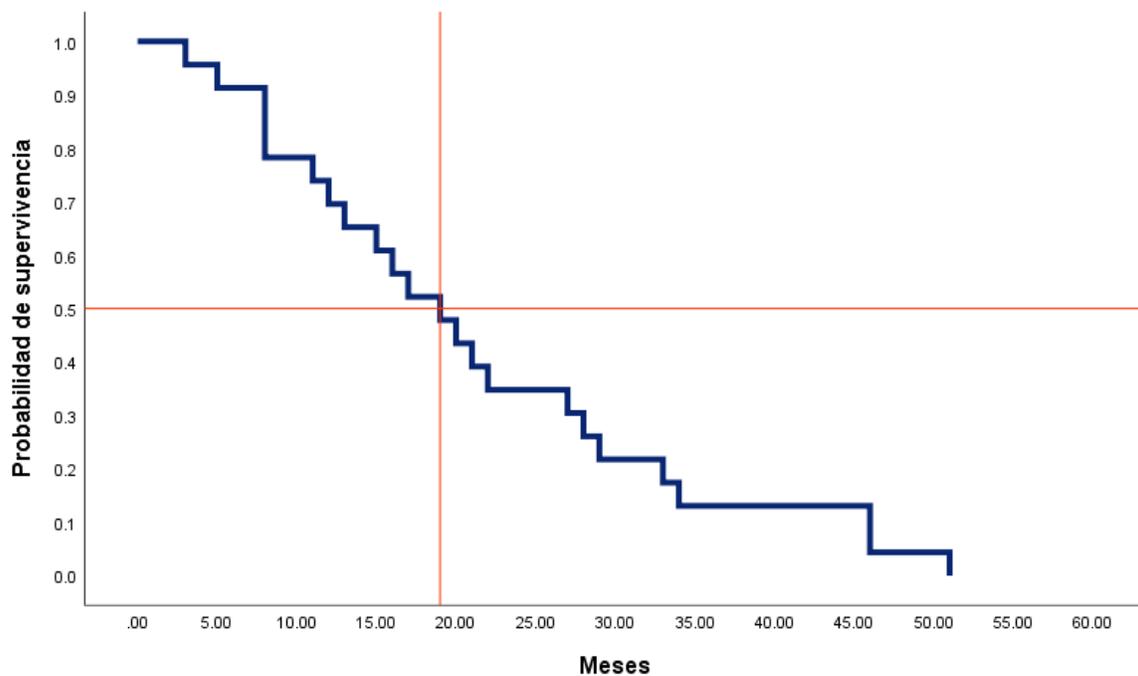


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de pacientes pediátricos con TSNC dentro de esta cohorte.

Tabla 15. Magnitud de asociación del tiempo diagnóstico tardío sobre la SLP.			
TIEMPO DIAGNÓSTICO TARDÍO	DIAGNÓSTICO	MEDIANA DE SLP (Q ₂₅ -Q ₇₅)	p=
1 MES	Diagnóstico tardío	17 meses (11-34 meses)	0.33
	Diagnóstico temprano	19 meses (12-28 meses)	
3 MESES	Diagnóstico tardío	16 meses (8-34 meses)	0.60
	Diagnóstico temprano	19 meses (12-28 meses)	
4 MESES	Diagnóstico tardío	16 meses (8-34 meses)	0.83
	Diagnóstico temprano	19 meses (12-28 meses)	

XII. DISCUSIÓN

Los reportes epidemiológicos en cuanto a la presentación de TSNC, identifican un ligero predominio en género masculino y en escolares correspondientes al grupo de 5 a 14 años, similar a lo identificado en nuestra cohorte.⁵³⁻⁵⁶

La edad al momento del diagnóstico ha sido considerada uno de los principales factores pronóstico para la supervivencia en diferentes estirpes histológicas^{57, 58}, aunque para otros, no se ha identificado dicha relación⁵⁹; lo mismo sucede en relación con el género, relacionando el papel hormonal sobre el impacto que pueda tener en el mismo, siendo un factor pronóstico de debate.⁶⁰ En nuestro caso, ambas variables no se asociaron con la respuesta a tratamiento, presencia de recaída o estatus al final del seguimiento, similar a otros estudios.^{57, 61}

Los TSNC pueden clasificarse dependiendo su localización, estirpe histológica, grado de malignidad, entre otras clasificaciones que abarcan aspectos moleculares e inmunohistoquímicos, identificando dentro de nuestra población a los tumores de bajo grado de malignidad y entre ellos a los gliomas, como los tumores con mayor frecuencia, similar a la distribución mundial de los mismos.⁶²⁻⁶⁴ Sin embargo, los meduloblastomas correspondientes al grupo de tumores embrionarios y de alto grado de malignidad, corresponden a los tumores de mayor frecuencia identificados en nuestra población, si bien, los astrocitomas son el tumor más frecuente en la edad pediátrica, nuestra cohorte deriva de pacientes a quienes en algún momento se les ministró un esquema quimioterapéutico empleado, por lo que en nuestro caso, se encontró a los astrocitomas como segundo tumor, seguido de los ependimomas en orden de frecuencia. La edad media de presentación o de identificación del tumor en nuestra población, son más tardíos que los que se presentan en otras poblaciones, con excepción de los astrocitomas, donde el pico de presentación corresponde a lo reportado en la literatura.⁶⁵⁻⁶⁸

La sintomatología de los TSNC depende de múltiples factores, como lo son la edad del paciente, la ubicación del tumor y su comportamiento biológico, con una relevante importancia del reconocimiento de estos para evitar ansiedad e incertidumbre a los familiares o al mismo paciente, durante el proceso de diagnóstico con un impacto en los servicios de salud al disminuir el uso de personal y recursos financieros del mismo.⁶⁹ Dentro de la sintomatología presentada con mayor frecuencia dentro de nuestra cohorte, se pudo identificar que la cefalea y los vómitos fueron la clínica predominante en mayor porcentaje, sin embargo, ambos no son patognomónicos de los TSNC, por lo que es un reto

para los clínicos determinar si la presencia de estos, corresponden a la clínica de dichos tumores y no a patologías en las que se tiene obligado hacer un diagnóstico diferencial.⁷⁰ Sin embargo, la identificación de algunos otros signos y síntomas, como las irregularidades visuales y endocrinas, deben de prestar suma importancia ya que son comunes en pacientes con tumores de línea media, así como el dolor de espalda, a considerar una etiología poco común como un tumor espinal⁷¹, por la que la inclusión de esta sintomatología al momento del interrogatorio directo debería de realizarse con mayor frecuencia, para aportar mayores datos ante un diagnóstico oportuno de TSNC. Algunos autores han reconocido la importancia de la identificación de dichos signos y síntomas en relación con el retraso en el diagnóstico, por lo que se han puesto en marcha varios programas de concientización y orientación sobre la identificación de estos en TSNC, no solo en médicos pediatras, sino en aquellos médicos no pediatras de primer contacto.⁶⁶

El entorno socioeconómico en el cual se desarrolla el abordaje diagnóstico de dichos tumores ha sido identificado de igual forma, como un factor en el retraso en el diagnóstico oportuno del cáncer infantil, abarcando factores dentro del mismo como la educación parenteral, la zona en donde residen y el acceso a los sistemas de salud.⁷² Dentro de nuestra cohorte, el mayor porcentaje proviene de la zona metropolitana, zona donde se centraliza la atención a la salud y donde se tiene el alcance a hospitales considerados de tercer nivel de atención, por su amplia gama de estudios complementarios y de abordaje que se pueden realizar en esos centros hospitalarios, si bien la mediana de tiempo diagnóstico en el grupo de pacientes no provenientes de la zona metropolitana es evidentemente diferente, solo se muestra tendencia a la significancia estadística de presentar un diagnóstico tardío en aquellos pacientes no provenientes de la zona metropolitana, incluso al realizar la evaluación en el primer mes de identificarlos, aspecto importante en el pronóstico de los pacientes, ya que más del 90% de las muertes por cáncer infantil ocurren en entornos de bajos o medianos recursos.⁷³ Existen diversos factores que aumentan la alta mortalidad de los niños en estos países, sin embargo, los retrasos en el diagnóstico y la atención siguen siendo una de las principales causas subyacente, por lo que el diagnóstico oportuno debería ser impulsado en mayor instancia en los países en vías de desarrollo, secundario a la alta morbimortalidad que presentan por cáncer infantil.⁷⁴

La mala respuesta a tratamiento en los TSNC es frecuentemente reportada en las diversas cohortes analizadas alrededor del mundo⁷⁵, suceso que coincide en nuestra población, donde la progresión de la enfermedad, es el tipo de respuesta que predomina en la mayoría de los casos, por lo que el pronóstico en este tipo de

tumores es considerado de mal pronóstico, siendo los TSNC la principal causa de muerte por cáncer en la edad pediátrica⁷⁶, o incluso, aquellos pacientes que sobreviven, pueden sufrir una morbilidad significativa a largo plazo como resultado del tumor y/o de la terapia ministrada.⁷⁷

La presencia de recaídas en este tipo de tumores varía según el tipo de estirpe histológica, siendo los tumores de alto grado de malignidad como los meduloblastomas, aquellos que abarcan un alto porcentaje de aparición de hasta el 30% de recidivas, con una aparición tardía de hasta 5 años después del diagnóstico, o incluso si no se pudo realizar una resección completa, como lo es el caso de los astrocitomas, entre otros factores.^{78, 79} La incidencia de éstas dentro de nuestra población, abarco cerca de un cuarto de esta, por lo que se requiere urgentemente una mayor comprensión de la resistencia al tratamiento y los mecanismos biológicos que sustentan la refractariedad al mismo y la presencia de recaídas.⁸⁰

El tiempo diagnóstico ha sido definido como el periodo transcurrido desde que se iniciaron los síntomas asociados con el cáncer hasta su confirmación diagnóstica, ya sea histopatológica o por otras evidencias incontrovertibles, siendo dividido en dos periodos: uno dependiente del paciente (familiares) y otro del sistema de salud (el médico). El primero abarca los días transcurridos desde el momento en que el paciente o su familiar detectan un síntoma asociado con el cáncer hasta la primera consulta médica. El segundo incluye los días desde ese contacto hasta la confirmación diagnóstica.⁸¹ Según diversos autores, el tiempo diagnóstico o también conocido como el intervalo sintomático previo al diagnóstico, varía según la población en la cual fue analizada, los cuales se han reportado desde los 30 días hasta los 7.7 meses, donde más de un factor podría intervenir con la prolongación de este período, tal es el caso de la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, la educación de los padres y el nivel socioeconómico más bajo, las características del tumor, el acceso a obtener una neuroimagen.⁸² Por otro lado, se han identificado factores que podrían acortar el mismo tiempo, dentro de los cuales se describen los pacientes con tumores de fosa posterior, presencia de metástasis y síntomas de ataxia y paresia.⁸³

En este estudio, se identificó que la mediana del tiempo diagnóstico es similar a la reportada en países no desarrollados, evaluando en este caso algunos factores que podrían intervenir propiamente en el retraso del diagnóstico, como el caso de no pertenecer a la zona metropolitana, suponiendo que el alcance a los servicios de salud y atención oportuna, demoran más en la población no perteneciente a esta región, sin embargo, al momento de realizar el análisis estadístico en relación

con el tiempo diagnóstico tardío a los 4, 3 y 1 mes del mismo, no se encontró significancia estadística solo tendencia a la misma, proporcional a la disminución del tiempo diagnóstico. Algunos autores han demostrado el impacto que tiene pertenecer en zonas rurales no solo con el diagnóstico temprano o tardío de los TSNC, sino también con la supervivencia de estos pacientes, considerándolo un factor donde se ha observado mayor mortalidad.⁸⁴ De manera similar, se estableció si los tumores de bajo grado de malignidad interfieren con el retraso en el diagnóstico como se ha descrito en otros estudios⁸⁵, considerándose un factor de retraso para el mismo, sin embargo, no se encontró dicha relación, por lo menos al realizar el diagnóstico tardío a los 4 meses como se observó en los resultados. De manera contraria, para el caso de aquellos pacientes menores a 5 años, se encontró un factor protector ante el diagnóstico tardío, no solo a los 4 meses, sino también a los 3 meses y 1 mes de este, asociando a dicho factor tal vez a la forma de presentación en lo cual debutan los TSNC en esta edad; si bien la sintomatología puede ser inespecífica, insidiosa y dependiente de la localización del tumor, es de alerta para los cuidadores de estos pacientes.^{25, 86} Por otro lado, se ha observado que los niños más pequeños tienden a ser vistos con más frecuencia por su pediatra que los niños mayores y los padres están más preocupados por su estado de salud en comparación que los niños mayores.⁸⁷

Por último, se determinó la relación que tiene el diagnóstico tardío con la respuesta a tratamiento, presencia de recaídas y estatus final del paciente, sin encontrar asociación significativa. Algunas publicaciones, demostraron que la presencia de tumores de bajo grado de malignidad, así como la diversidad de diferentes estirpes histológicas, presentan un tiempo diagnóstico más prolongado^{88, 89}, por lo que se realizó un análisis estratificado de estos grupos respecto a la respuesta a tratamiento y el diagnóstico tardío, obteniendo una asociación significativa, donde los pacientes quienes presentaron tumores de bajo grado de malignidad y que a su vez tuvieron un diagnóstico tardío del mismo, presentan una mala respuesta a tratamiento de hasta 50% mayor que aquellos que tuvieron un diagnóstico oportuno, dicho resultado es de alta importancia, ya que la presencia de una inadecuada respuesta a tratamiento, así como el uso de múltiples líneas de tratamiento, expone a los niños a un mayor riesgo de reducción de la calidad de vida y del desarrollo cognitivo.⁹⁰ Algunos autores han intentado demostrar la relación que tiene el diagnóstico tardío en tumores de bajo grado de malignidad, así como con tumores de alto grado de malignidad, identificando mayor asociación en este último grupo con repercusiones en la morbilidad y funcionalidad de estos pacientes, datos que no están bien especificados en los tumores de bajo grado de malignidad⁹¹, por otro lado, algunos autores no han encontrado una asociación con un resultado desfavorable en aquellos pacientes

con un tiempo diagnóstico más alargado, especialmente en los tumores de bajo grado de malignidad, resultados no compatibles con los de alto grado de malignidad donde se ha sugerido que la causante de esto se debe a la agresividad y tiempo diagnóstico corto que se presenta en estos casos.⁹²

Se han identificado en algunos reportes los principales factores que podrían retrasar el tiempo diagnóstico en este tipo de pacientes, dentro de los cuales se incluyen: una historia clínica y examen físico deficientes, un enfoque en datos clínicos sugestivos de TSNC por su alta frecuencia de presentación, falta de atención a signos y síntomas oculovisuales, conductuales, neurológicos, alteraciones hormonales, entre otros que se presentan con menor frecuencia, subestimar la semiología de síntomas comunes como la cefalea, no realizar diagnósticos diferenciales adecuados, ignorar el papel del adolescente frente a la interacción limitada a los servicios de salud, entre otros.⁹³ En este sentido, una herramienta de detección mínimamente invasiva, confiable y de implementación económica se ha convertido en una gran necesidad clínica para los médicos e investigadores que buscan mejorar la detección temprana de estos tumores entre otros, debido a que la capacidad de evaluación del primer profesional que realiza la atención se identifica como determinante para el tiempo diagnóstico, secundario a que algunos estudios han observado que los errores diagnósticos ocurren con más frecuencia en el primer nivel de atención, a diferencia de los niveles más especializados.⁹⁴

Aunque una mayor demora diagnóstica no parece afectar la supervivencia, podría representar un factor de riesgo para una mala calidad de vida, relacionado con las consecuencias de la hidrocefalia prolongada o secuelas a largo plazo de un tratamiento más agresivo (resección quirúrgica extensa, quimioterapia y radioterapia) que incluyen déficit neurocognitivo, disfunción endocrina, efectos tardíos neurológicos y vasculares y malignidad secundaria⁹⁵, con el consiguiente riesgo de deterioro del crecimiento tisular, daño cerebral focal o del tejido endocrino y mayor riesgo de presentar un segundo tumor.⁹⁶ Por lo tanto, recibir un diagnóstico temprano, acompañado de otros factores como la aplicación de tratamientos estandarizados, ayudar a comprender a los padres la importancia de la quimiorradioterapia, y mejorar la calidad de la atención por el personal de enfermería y médico, contribuiría significativamente a la respuesta final de este tipo de cáncer infantil en el futuro, como se ha sugerido en otras publicaciones.⁹⁷

XIII. CONCLUSIONES.

Secundario a la alta morbimortalidad que presentan los TSNC, el diagnóstico temprano de este tipo de tumores debería de tener un mayor énfasis dentro de los diferentes tipos de cáncer infantil, iniciando desde el primer nivel de atención para reducir el tiempo diagnóstico y una adecuada referencia a los diferentes centros hospitalarios donde se dará un tratamiento oportuno e integral, de esta forma, no solo alargar la supervivencia global de estos pacientes, sino de mejorar la calidad de vida de los mismos, frente a las diferentes complicaciones que se presentan en ellos desde las que se adquieren con la aplicación de las diferentes modalidades de tratamiento, así como las obtenidas ante la progresión de la misma enfermedad.

La corrección de los diferentes factores de riesgo que se han establecido en la literatura frente a la prolongación del tiempo diagnóstico, así como la implementación de diversos programas que ayuden a la familiarización de este padecimiento a los médicos de primer contacto, podrían ser una sugerencia para acortar el retraso en el diagnóstico temprano de los TSNC.

XIV. PERSPECTIVAS

1. Aumentar la N de pacientes planteada al inicio del estudio y realizar un análisis multivariado con las diferentes variables que podrían tener un impacto en el tiempo diagnóstico y respuesta a tratamiento.
2. Desarrollar cursos de preparación para el médico de primer contacto aunado a la importancia del diagnóstico temprano para disminuir el tiempo diagnóstico y referencia oportuna.
3. Dar a conocer a la población general los datos de alarma de manera que puedan ayudar al reconocimiento oportuno de la sintomatología en pacientes con TSNC.
4. Enfatizar la importancia de respuesta rápida por parte de los servicios de salud de tercer nivel ante la referencia de un probable caso de TSNC, de esta forma, obtener un tratamiento oportuno.

XV. REFERENCIAS

1. Rivera-Luna, R., Shalkow-Klincovstein, J., Velasco-Hidalgo, L., Cárdenas-Cardós, R., Zapata-Tarrés, M., Olaya-Vargas, A. & Pantoja-Guillen, F. (2014). Descriptive epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC cancer*, 14(1), 790.
2. Klika, R., Tamburini, A., Galanti, G., Mascherini, G. & Stefani, L. (2018). The role of exercise in pediatric and adolescent cancers: a review of assessments and suggestions for clinical implementation. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 3(1), 7.
3. Oliveira Friestino, J. K., Mendonça, D., Oliveira, P., Oliveira, C. M. & de Carvalho Moreira Filho, D. (2018). Childhood cancer: incidence and spatial patterns in the city of Campinas, Brazil, 1996-2005. *Salud colectiva*, 14, 51-63.
4. Haileamlak, A. (2016). The challenge of childhood cancer in developing countries. *Ethiopian journal of health sciences*, 26(3), 199.
5. <https://www.acco.org> citado el 14/11/2023.
6. Scheurer, M. E., Lupo, P. J., Schüz, J., Spector, L. G., Wiemels, J. L., Aplenc, R. & Heck, J. E. (2018). An overview of disparities in childhood cancer: report on the Inaugural Symposium on Childhood Cancer Health Disparities, Houston, Texas, 2016. *Pediatric hematology and oncology*, 35(2), 95-110.
7. Sinning, Mariana. "Clasificación de los tumores cerebrales." *Revista Médica Clínica Las Condes* 28.3 (2017): 339-342.
8. Toro-Moreno, Ana Cristina, et al. "Central nervous system tumors in pediatrics: present and future of diagnostic approach." *Revista Ecuatoriana de Neurología* 26.3 (2017): 283-288.
9. Vásquez, Liliana, et al. "ONCOPEDS: A mobile application to improve early diagnosis and timely referral in childhood cancer in a low-and middle-income country—A pilot study." *Pediatric Blood & Cancer* 68.4 (2021): e28908.
10. Rivera-Luna, R., Zapata-Tarres, M., Shalkow-Klincovstein, J., Velasco-Hidalgo, L., Olaya-Vargas, A., Finkelstein-Mizrahi, N. & Aguilar-Ortiz, M. R. (2017). The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low-and middle-income countries. *Pediatric blood & cancer*, 64(6), e26366.
11. Cicero-Oneto, C. E., Mata-Valderrama, G. & Valdez-Martínez, E. (2018). La mortalidad en adolescentes con cáncer: características clinicoepidemiológicas de muerte y aspectos éticos emergentes. *Gaceta Médica de México*, 154(1), 8-15.

12. Vizueth Martínez, A., Moedano Álvarez, E. B., Ramírez Morelos, D., López Villeda, J. A. & Ramírez Trejo, D. (2017). Síndrome de Atra. *Rev. pediátr. electrón*, 34-38.
13. Díaz, C. E., Campoverde, J. M. R., Silva, J. S. A., Cajiao, F. S. R., Jaya, A. C. A., Pérez, J. C. R. & Córdova, H. S. C. (2019). Comportamiento epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes: una revisión narrativa. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 38(3), 350-356.
14. Rodríguez-Romo, L., Olaya Vargas, A., Gupta, S., Shalkow-Klincovstein, J., Vega-Vega, L., Reyes-Lopez, A. & Lopez-Facundo, A. (2018). Delivery of pediatric cancer care in Mexico: A national survey. *Journal of global oncology*, 4, 1-12.
15. https://www.pediatría.gob.mx/archivos/agenda_estadis_2022.pdf consultado el 14/11/2023
16. Contreras, L. E. (2017). Epidemiología de tumores cerebrales. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 332-338.
17. Johnson, K. J., Cullen, J., Barnholtz-Sloan, J. S., Ostrom, Q. T., Langer, C. E., Turner, M. C. & Schwartzbaum, J. A. (2014). Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 23(12), 2716-2736.
18. Villarejo, F. & Martínez, J. F. (2012). Tumores cerebrales en niños. *Lage Pediatr Integral*, 16(6), 475-486.
19. Rivera-Luna, R., Cárdenas-Cardos, R., Olaya-Vargas, A., Shalkow-Klincovstein, J., Pérez-García, M., Pérez-González, O. A. & Vidal, Y. M. (2015). El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *An Med (Mex)*, 60(2), 91-97.
20. Ojeda-Rincón, S. A., Nieves-Cuervo, G. M., Manrique-Hernández, E. F. & Galvis-Pabón, S. (2016). Tumores del sistema nervioso central en población pediátrica entre 0 y 14 años. *MedUNAB*, 19(2), 124-133.
21. Toro-Moreno, A. C., Serna-Velez, L., Gallego-González, D., Jaramillo-Jaramillo, L. I., Martínez-Sánchez, L. M. & Álvarez-Hernández, L. F. (2017). Tumores de sistema nervioso central en pediatría: Presente y futuro del abordaje diagnóstico. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 26(3), 283-288.
22. Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Fulop, J., Liu, M., Blanda, R., Kromer, C. & Barnholtz-Sloan, J. S. (2015). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-oncology*, 17(suppl_4), iv1-iv62.
23. de León, F. C. P., Castro-Sierra, E., Perezpeña-Diazconti, M., Gordillo-Domínguez, L. F., Santana-Montero, B. L., Rocha-Rivero, L. E. & Valdés-Orduño, R. (2006). Tumores intracraneanos del niño. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 63(6), 367-381.

24. Sánchez-Sánchez, L. M., Vázquez-Moreno, J., Heredia-Delgado, J. A. & Sevilla-Castillo, R. (2016). Clinical presentation of supratentorial and infratentorial intracranial tumors in pediatric patients. *Gaceta medica de Mexico*, 152(2), 158-162.
25. Goldman, R. D., Cheng, S. & Cochrane, D. D. (2017). Improving diagnosis of pediatric central nervous system tumours: aiming for early detection. *CMAJ*, 189(12), E459-E463.
26. Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., Von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K. & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*, 131(6), 803-820.
27. Alegría-Loyola, M. A., Galnares-Olalde, J. A. & Mercado, M. (2017). Tumores del sistema nervioso central. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(3), 330-340.
28. Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., ... & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-oncology*, 23(8), 1231-1251.
29. Useche, N., Bermúdez, S., Cardona, A. F., Jiménez, E., Hakim, F., Peña, G., ... & Ortiz, L. D. (2013). RANO, más que ficción. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, 2(1), 34-44.
30. Leao, D. J., Craig, P. G., Godoy, L. F., Leite, C. C., & Policeni, B. (2020). Response assessment in neuro-oncology criteria for gliomas: practical approach using conventional and advanced techniques. *American journal of Neuroradiology*, 41(1), 10-20.
31. Ellingson, B. M., Wen, P. Y. & Cloughesy, T. F. (2017). Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neurotherapeutics*, 14(2), 307-320.
32. Chien, L. N., Gittleman, H., Ostrom, Q. T., Hung, K. S., Sloan, A. E., Hsieh, Y. C. & Barnholtz-Sloan, J. S. (2016). Comparative brain and central nervous system tumor incidence and survival between the United States and Taiwan based on population-based registry. *Frontiers in public health*, 4, 151.
33. Girardi, F., Allemani, C. & Coleman, M. P. (2019). Worldwide Trends in Survival From Common Childhood Brain Tumors: A Systematic Review. *Journal of global oncology*, 5, 1-25.
34. Faltermeier, C., Chai, T., Syed, S., Lau, N., Elkaim, L., Ibrahim, G. & Tu, A. (2019). Survival of infants \leq 24 months of age with brain tumors: A population-based study using the SEER database. *PloS one*, 14(9).

35. Gardie, Y., Wassie, M., Wodajo, S., Giza, M., Ayalew, M., Sewale, Y., ... & Dessie, M. T. (2023). Delay in diagnosis and associated factors among children with cancer admitted at pediatric oncology ward, University of Gondar comprehensive specialized hospital, Ethiopia: a retrospective cross-sectional study. *BMC cancer*, 23(1), 469.
36. Pedersen, Line Hjøllund, et al. "Parent's perspectives of the pathway to diagnosis of childhood cancer: a matter of diagnostic triage." *BMC health services research* 20.1 (2020): 1-12.
37. Cordoba, M. A., Godoy, N., Castaño, A., Ribeiro, K. B., Moreno, F., & de Vries, E. (2021). Childhood cancer in Latin America: from detection to palliative care and survivorship. *Cancer Epidemiology*, 71, 101837.
38. Carpenter, K., Slone, A. K., Scheuer, M., Mehta, P. S., & Slone, J. S. (2020). Factors influencing diagnostic delays of pediatric cancers in Botswana. *Pediatric Blood & Cancer*, 67(4), e28182.
39. Wang, J., Zhen, X., Coyte, P. C., Shao, D., Zhao, N., Chang, L., ... & Sun, X. (2023). Association Between Online Health Information–Seeking Behaviors by Caregivers and Delays in Pediatric Cancer: Mixed Methods Study in China. *Journal of Medical Internet Research*, 25, e46953.
40. Mullen, C. J., Barr, R. D., & Franco, E. L. (2021). Timeliness of diagnosis and treatment: the challenge of childhood cancers. *British journal of cancer*, 125(12), 1612-1620.
41. González-Paredesa, Y. J., Arreguín-González, F. E., Páez-Aguirre, S. F., Frías-Vázquez, G., & Zapata-Tarrés, M. (2014). Retraso en el diagnóstico y en la referencia oportuna del niño con cáncer a un centro especializado en atención oncológica pediátrica. Experiencia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 13(1), 31-38.
42. Dvori, M., Elitzur, S., Barg, A., Barzilai-Birenboim, S., Gilad, G., Amar, S., ... & Gilad, O. (2021). Delayed diagnosis and treatment of children with cancer during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Clinical Oncology*, 26(8), 1569-1574.
43. Flores, L. E., Williams, D. L., Bell, B. A., O'Brien, M., & Ragab, A. H. (1986). Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. *American Journal of Diseases of Children*, 140(7), 684-686.
44. Pollock, B. H., Krischer, J. P., & Vietti, T. J. (1991). Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *The Journal of pediatrics*, 119(5), 725-732.
45. Halperin, E. C., Watson, D. M., & George, S. L. (2001). Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage

- in children with medulloblastoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 91(8), 1444-1450.
46. Arnautovic, A., Billups, C., Broniscer, A., Gajjar, A., Boop, F., & Qaddoumi, I. (2015). Delayed diagnosis of childhood low-grade glioma: causes, consequences, and potential solutions. *Child's Nervous System*, 31, 1067-1077.
47. Coven, S. L., Stanek, J. R., Hollingsworth, E., & Finlay, J. L. (2018). Delays in diagnosis for children with newly diagnosed central nervous system tumors. *Neuro-oncology practice*, 5(4), 227-233.
48. Mehta, V., Chapman, A., McNeely, P. D., Walling, S., & Howes, W. J. (2002). Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery*, 51(2), 365-373.
49. Dobrovoljac, M., Hengartner, H., Boltshauser, E., & Grotzer, M. A. (2002). Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *European journal of pediatrics*, 161, 663-667.
50. Haimi, M., Nahum, M. P., & Arush, M. W. B. (2004). Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatric hematology and oncology*, 21(1), 37-48.
51. Wilne, S. H., Ferris, R. C., Nathwani, A., & Kennedy, C. R. (2006). The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Archives of disease in childhood*, 91(6), 502-506.
52. Shay, V., Fattal-Valevski, A., Beni-Adani, L., & Constantini, S. (2012). Diagnostic delay of pediatric brain tumors in Israel: a retrospective risk factor analysis. *Child's Nervous System*, 28, 93-100.
53. Adel Fahmideh, Maral, et al. "Maternal and perinatal factors are associated with risk of pediatric central nervous system tumors and poorer survival after diagnosis." *Scientific reports* 11.1 (2021): 1-10.
54. Williams, Lindsay A., et al. "The association between sex and most childhood cancers is not mediated by birthweight." *Cancer epidemiology* 57 (2018): 7-12.
55. Zamora, Carlos, Thierry AGM Huisman, and Izlem Izbudak. "Supratentorial tumors in pediatric patients." *Neuroimaging Clinics* 27.1 (2017): 39-67.
56. Larouche, Valérie, et al. "Incidence trends in pediatric central nervous system tumors in Canada: a 15 years report from Cancer and Young People in Canada (CYP-C) registry." *Neuro-oncology advances* 2.1 (2020): vdaa012.
57. Goel, Nicholas J., Kalil G. Abdullah, and Shih-Shan Lang. "Outcomes and prognostic factors in pediatric oligodendroglioma: a population-based study." *Pediatric Neurosurgery* 53.1 (2018): 24-35.

58. Bailey, Simon, et al. "Clinical Trials in High-Risk Medulloblastoma: Evolution of the SIOP-Europe HR-MB Trial." *Cancers* 14.2 (2022): 374.
59. Bleil, C. B., Bizzi, J. W. J., Bedin, A., de Oliveira, F. H. & Antunes, Á. C. M. (2019). Survival and prognostic factors in childhood medulloblastoma: A Brazilian single center experience from 1995 to 2016. *Surgical neurology international*, 10.
60. Tian, M., Ma, W., Chen, Y., Yu, Y., Zhu, D., Shi, J. & Zhang, Y. (2018). Impact of gender on the survival of patients with glioblastoma. *Bioscience reports*, 38(6).
61. Helligsoe, Anne Sophie Lind, et al. "Incidence and survival of childhood central nervous system tumors in Denmark, 1997–2019." *Cancer medicine* 11.1 (2022): 245-256.
62. Ostrom, Quinn T., Stephen S. Francis, and Jill S. Barnholtz-Sloan. "Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors." *Current neurology and neuroscience reports* 21.12 (2021): 1-12.
63. Bale, Tejus A., and Marc K. Rosenblum. "The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: an update on pediatric low-grade gliomas and glioneuronal tumors." *Brain Pathology* (2022): e13060.
64. Metzger, Sarah, et al. "Central nervous system tumors in children under 5 years of age: a report on treatment burden, survival and long-term outcomes." *Journal of Neuro-oncology* 157.2 (2022): 307-317.
65. Thorbinson, Colin, and John-Paul Kilday. "Childhood Malignant Brain Tumors: Balancing the Bench and Bedside." *Cancers* 13.23 (2021): 6099.
66. Pichardo-Ávalos, Ana L. "Diagnostic assertiveness of cerebellar pilocytic astrocytoma in the pediatric age." *Mexican Journal of Medical Research ICOSA* 10.19 (2022): 41-47.
67. Kristiansen, Ingela, et al. "Clinical characteristics, long-term complications and health-related quality of life (HRQoL) in children and young adults treated for low-grade astrocytoma in the posterior fossa in childhood." *Journal of neuro-oncology* 142.1 (2019): 203-210.
68. Marinoff, Amanda E., et al. "Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival." *Journal of neuro-oncology* 135.1 (2017): 201-211.
69. Maaz, Ata UR, et al. "Presenting symptoms and time to diagnosis for Pediatric Central Nervous System Tumors in Qatar: a report from Pediatric Neuro-Oncology Service in Qatar." *Child's Nervous System* 37.2 (2021): 465-474.
70. da Silva Lapa, Jorge Dornellys, et al. "Clinical and epidemiologic characterization and follow-up of children with central nervous system tumors." *Rev. Chil. Neurocirugía* 44 (2018): 145-149.

71. Rask, Olof, et al. "Prospective registration of symptoms and times to diagnosis in children and adolescents with central nervous system tumors: A study of the Swedish Childhood Cancer Registry." *Pediatric Blood & Cancer* (2022): e29850.
72. Berhane, A., Hailu, T., & Mulugeta, A. (2019). Determinants of delayed diagnosis among pediatric cancer patients from Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Mekelle, Northern Ethiopia. *BMC pediatrics*, 19(1), 1-8.
73. Endalamaw, Aklilu, et al. "Prevalence of childhood Cancer among children attending referral hospitals of outpatient Department in Ethiopia." *BMC cancer* 21.1 (2021): 1-10.
74. Cotache-Condor, C., Rice, H. E., Schroeder, K., Staton, C., Majaliwa, E., Tang, S., ... & Smith, E. R. (2023). Delays in cancer care for children in low-income and middle-income countries: development of a composite vulnerability index. *The Lancet Global Health*, 11(4), e505-e515.
75. Carceller, Fernando, et al. "Outcome of children and adolescents with central nervous system tumors in phase I trials." *Journal of Neuro-Oncology* 137.1 (2018): 83-92.
76. Liu, Anthony Pak-Yin, et al. "Challenges and opportunities for managing pediatric central nervous system tumors in China." *Pediatric Investigation* 4.03 (2020): 211-217.
77. Bennett, Julie, et al. "Canadian pediatric neuro-oncology standards of practice." *Frontiers in oncology* 10 (2020): 593192.
78. Lutz, Katharina, Stephanie T. Jünger, and Martina Messing-Jünger. "Essential Management of Pediatric Brain Tumors." *Children* 9.4 (2022): 498.
79. Hill, Rebecca M., et al. "Time, pattern, and outcome of medulloblastoma relapse and their association with tumour biology at diagnosis and therapy: a multicentre cohort study." *The Lancet Child & Adolescent Health* 4.12 (2020): 865-874.
80. Hill, Rebecca M., et al. "Relapsed medulloblastoma in pre-irradiated patients: Current practice for diagnostics and treatment." *Cancers* 14.1 (2021): 126.
81. Fajardo-Gutiérrez, Arturo, and Mario Enrique Rendón-Macías. "Importancia del "diagnóstico temprano" en los niños con cáncer para mejorar el pronóstico: concepto con poco sustento científico." *Gaceta médica de México* 154.4 (2018): 520-526.
82. Orduña, Patricia C., and Cheryl Anne P Lubaton-Sacro. "Factors associated with delayed diagnosis among Filipino pediatric brain tumor patients: a retrospective review." *CNS oncology* 0 (2022): CNS89.

83. Goldman, Ran D., et al. "Finding the needle in the Hay Stack: population-based study of prediagnostic symptomatic interval in children with CNS tumors." *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 43.8 (2021): e1093-e1098.
84. Karalexi, Maria A., et al. "Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983–2014): gaps persist across 14 cancer registries." *European Journal of Cancer* 51.17 (2015): 2665-2677.
85. Coven, Scott L., et al. "Delays in diagnosis for children with newly diagnosed central nervous system tumors." *Neuro-oncology practice* 5.4 (2018): 227-233.
86. Pehlivan, Katherine C., Megan R. Paul, and John R. Crawford. "Central Nervous System Tumors in Children." *Pediatrics in Review* 43.1 (2022): 3-15.
87. Gutierrez, F. N., de Aguiar Moraes, G., Grabois, M. F., Ferman, S. E., & Barbosa, A. D. M. (2021). Factors associated with diagnostic delay in children with Wilms' tumor. *Skin*, 54(44), 55-1.
88. Stiller, Charles A., et al. "Incidence of childhood CNS tumours in Britain and variation in rates by definition of malignant behaviour: population-based study." *BMC cancer* 19.1 (2019): 1-15.
89. Zhang, Yi, et al. "Delays in diagnosis of pediatric histologically confirmed sellar germ cell tumors in China: a retrospective risk factor analysis." *World Neurosurgery* 122 (2019): e472-e479.
90. Attina, Giorgio, et al. "Treatment and Long-Term Sequelae in Childhood Brain Tumors." *The Open Neurology Journal* 14.1 (2020).
91. Qaddoumi, Ibrahim, et al. "Diagnostic delay in children with central nervous system tumors and the need to improve education." *Journal of Neuro-oncology* 145.3 (2019): 591-592.
92. Boutahar, Fatima Zahra, et al. "Time to diagnosis of pediatric brain tumors: a report from the Pediatric Hematology and Oncology Center in Rabat, Morocco." *Child's Nervous System* 34.12 (2018): 2431-2440.
93. Arnautovic, Aska, et al. "Delayed diagnosis of childhood low-grade glioma: causes, consequences, and potential solutions." *Child's Nervous System* 31.7 (2015): 1067-1077.)
94. Bookland, Markus J., and Antonina Kolmakova. "Peripheral biomarkers for pediatric brain tumors: Current advancements and future challenges." *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* 5 (2019): 33.
95. Stocco, C., Pilotto, C., Passone, E., Nocerino, A., Tosolini, R., Pusioli, A., & Cogo, P. (2017). Presentation and symptom interval in children with central

- nervous system tumors. A single-center experience. *Child's Nervous System*, 33, 2109-2116.
96. Shanmugavadivel, D., Liu, J. F., Ball-Gamble, A., Polanco, A., Vedhara, K., Walker, D., & Ojha, S. (2022). The Childhood Cancer Diagnosis (CCD) Study: a UK observational study to describe referral pathways and quantify diagnostic intervals in children and young people with cancer. *BMJ open*, 12(2), e058744.
97. Yu, Lihua, et al. "Diagnosis and outcomes of pediatric central nervous system tumors in China: a single-center retrospective analysis from 2015 to 2020." (2022)

XVI. ANEXOS

Anexo 1. Registro de protocolo en el INP con aprobación de comités



Instituto Nacional de Pediatría
Dirección de Investigación
Comité de Investigación



Ciudad de México, a 18 de octubre de 2018.
REGISTRO: 061/2018

DRA. LUZ MARÍA TORRES ESPINDOLA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
P R E S E N T E.

Nos complace informarle que su protocolo de investigación titulado **“Variantes alélicas en genes MDR como factor pronóstico de respuesta a tratamiento en pacientes con tumores del Sistema Nervioso Central”**, ha sido aprobado con base en las normas vigentes de la Dirección de Investigación y registrado con el número institucional **061/2018**, por el Comité de Investigación el 03 de julio de 2018, por el Comité de Ética en Investigación el 10 de octubre de 2018 y por el Comité de Bioseguridad el 08 de junio de 2018.

El proyecto de investigación se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría y, estará vigente a partir de la fecha por un periodo de **36 meses** de acuerdo al cronograma propuesto por usted. Para conocer el seguimiento del proyecto de investigación, le solicitamos un informe semestral.

A continuación, se alistan los documentos que fueron aprobados:

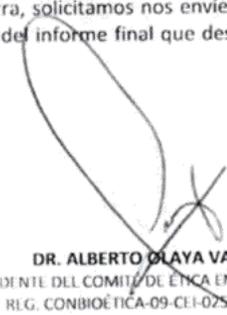
- Carta de Sometimiento de Protocolo.
- Formato de Solicitud de Autorización de Proyectos de Investigación.
- Carta de aprobación del Comité de Investigación.
- Carta de aprobación del Comité de Ética en Investigación.
- Carta de aprobación del Comité de Bioseguridad.
- Carta de Consentimiento Informado.
- Aviso de Privacidad.
- Carta de Asentimiento Informado.
- Formato CBS.
- Protocolo en Extenso (en español).

Esperamos que pueda llevar a buen término su estudio y, cuando esto ocurra, solicitamos nos envíe una copia del o los artículos o la copia de la carátula y resumen de la tesis generada, así como del informe final que describa los resultados obtenidos.

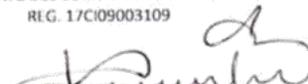
Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE.


DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
REG. 17CI09003109

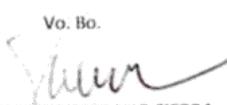

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-025-20161215

NO APLICA


DRA. KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE BIOSEGURIDAD
REG. 17CB09003143

MVZ. RAMÓN GARCÍA CORTÉS
PRESIDENTE DEL COMITÉ INSTITUCIONAL PARA EL CUIDADO Y USO DE ANIMALES DE LABORATORIO

Vo. Bo.


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL

C.c.p. Expediente.

Anexo 2. Hoja de captación de datos

Antecedentes epidemiológicos.	
Folio Protocolo: _____ No. Expediente Clínico: _____ Nombre del paciente _____ Edad: _____ Sexo: ____ Lugar de procedencia: _____ Fecha de captación a INP: _____ Escolaridad: _____ Diagnóstico: _____ Fecha: _____	
Antecedentes clínicos.	
<p>Antecedentes Heredofamiliares: Antecedente cáncer de 1era o 2da línea: _____ Especificar: _____ Comorbilidades: _____ Estado nutricional: _____ Peso inicial _____ Talla inicial: _____</p> <p>Cuadro clínico 1.- Fecha de inicio de síntomas: _____ 2.- Sintomatología: <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Vómito <input type="checkbox"/> Alteraciones de la marcha <input type="checkbox"/> Alteraciones visuales <input type="checkbox"/> Cambios de conducta <input type="checkbox"/> Crisis convulsivas <input type="checkbox"/> Disminución en la sensibilidad <input type="checkbox"/> Disminución de la fuerza muscular <input type="checkbox"/> Otros: _____</p> <p>Inicio de Tratamiento Cirugía <input type="checkbox"/> Radioterapia <input type="checkbox"/> Quimioterapia</p> <p>1.- Cirugía <input type="checkbox"/> Si Fecha: _____ <input type="checkbox"/> No Inicio <input type="checkbox"/> Durante <input type="checkbox"/> Final: <input type="checkbox"/> Tipo de Cirugía: Completa <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> ____% Biopsia: _____ Tipo histológico: _____</p> <p>Clasificación de la OMS Estadio: _____ I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV</p> <p>2. Radioterapia Si Fecha: _____ Dosis/Sesiones: _____ Inicio <input type="checkbox"/> Durante <input type="checkbox"/> Final: <input type="checkbox"/></p> <p>3.- Quimioterapia Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	<p>Tipo de esquema: <input type="checkbox"/> IFOSFAMIDA/CARBOPLATINO/ETOPOSIDO <input type="checkbox"/> IFOSFAMIDA + TEMOZOLAMIDA <input type="checkbox"/> VINCRISTINA + CARBOPLATINO <input type="checkbox"/> CICLOFOSFAMIDA/CISPLATINO/VINCRISTINA <input type="checkbox"/> VINCRISTINA/CISPLATINO <input type="checkbox"/> CICLOFOSFAMIDA/DOXORRUBICINA/CARBOPLATINO <input type="checkbox"/> Otro: _____</p> <p>4.- Estudio de Imagen inicial: TC cráneo <input type="checkbox"/> RM de cráneo <input type="checkbox"/> RM de medula espinal Otro: _____</p> <p>5. Estudio de Imagen Final: TC cráneo RM de cráneo <input type="checkbox"/> RM de medula espinal <input type="checkbox"/> Otro: _____</p> <p>Seguimiento 1.- ¿El paciente completo tratamiento? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Especificar causa: _____ 2.-.Medicina del dolor: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Fecha: _____ 3.- . Defunción: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Fecha: _____ 4.- Recaída: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Fecha: _____ Fecha de última visita del paciente al hospital: _____ Motivo de Consulta: _____</p> <p>Respuesta del tumor. Completa <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Progresión <input type="checkbox"/> Enfermedad Estable <input type="checkbox"/></p> <p>8.- Metástasis: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sitio de metástasis: _____ Fecha del reporte de metástasis: _____</p>

Asociación del tiempo diagnóstico con la respuesta a tratamiento en una cohorte de pacientes pediátricos con Tumores del Sistema Nervioso Central

Seguimiento				
	Fecha	antineoplásico	Toxicidad	fecha
Ciclo 1				
Ciclo 2				
Ciclo 3				
Ciclo 4				
Ciclo 5				
Ciclo 6				

Observaciones: