



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE"**



RADIOTERAPIA

**RESPUESTA A LA RADIOTERAPIA, RESULTADOS
CLÍNICOS E IMPACTO GLOBAL EN LA SUPERVIVENCIA
DEL GLIOMA PONTINO INSTRÍNSECO DIFUSO (DIPG)
PEDIÁTRICO. UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALIDAD
EN:
RADIOONCOLOGÍA

PRESENTA:

DIANA CAROLINA VALLE ROBLES

TUTORES:

DRA AIDA ALEJANDRA LOPEZ AZCARRAGA.
DRA ALMA EDITH BENITO RESENDIZ.
DRA FARINA ARREGUIN GONZALEZ.

Ciudad de México, Ciudad Universitaria, Julio, 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA:

A Dios, fuente de fe y fortaleza, por guiar mis pasos.

A mis padres Mario y Alicia por su amor incondicional, sus enseñanzas y el ejemplo de trabajo y perseverancia que me han dado.

A mis hermanos, Mario y Aimeé por su ánimo constante.

A mi mejores amigas, Janeth, Dulce y Giss por su compañía y motivación pese a los cientos de kilómetros.

A mi compañero de vida, Iván, por su paciencia, apoyo emocional y por creer en mí incluso cuando yo misma dudaba.

Y a mis maestras, Alejandra y Gabriela por compartir su pasión por la radioterapia, inspirarme a crecer y guiarme con paciencia.

AGRADECIMIENTOS:

Dra. Alma Benito, Oncóloga pediatra, por su extraordinaria capacidad, profesionalismo y decidido apoyo. Este tipo de proyectos que vinculan la oncología, la radioterapia y la investigación.

Deyanira, José Carlos, Christhel, Fernando, Desiree compañeros y amigos, su amistad reflejada en apoyo profesional, le dan fortaleza a este trabajo y a nuestra amistad.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.	6
Introducción.	7
Antecedentes.	9
Planteamiento del problema.	12
Justificación.	13
Hipótesis del trabajo.	15
Objetivo general.	15
Objetivos específicos.	15
Materiales y métodos.	16
Diseño y tipo de estudio.	16
Población de estudio.	16
Universo de trabajo.	16
Tiempo de ejecución.	16
Criterios de Selección.	17
Criterios de Inclusión.....	17
Criterios de exclusión.	17
Criterios de eliminación.	17
Metodología de muestreo.....	17
Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.....	18
Descripción operacional de las variables.	19
Técnicas y procedimientos.	21
Procesamiento y análisis estadístico.	22
Aspectos éticos y legales.	23
Aspectos de bioseguridad.	23
Conflicto de intereses.	23
Recursos.	24
Recursos humanos:	24
Recursos materiales:	24
Recursos financieros:	24
Resultados.	25
Tabla 1. Características de la población en estudio.	27
Tabla 2 Tipos de fraccionamiento utilizados y técnica empleada.	27
Tabla 3. Prueba cruzada de radioterapia para mejoría neurológica, pruebas de chi cuadrada.	28
Tabla 4. Prueba cruzada de radioterapia para mejoría en la marcha, pruebas de chi cuadrada.	28
Tabla 5. Prueba cruzada de radioterapia para mejoría en la visión, pruebas de chi cuadrada.	29
Tabla 6. Prueba cruzada de como causa de empeoramiento d sintomas, pruebas de chi cuadrada.	29
Tabla 7. Manejo por cuidados paliativos.	30

Tabla 8. Presentación de síntomas 2 a 3 semanas antes del fallecimiento	30
Tabla 9. Sitio de defunción.	30
Tabla 10. Resumen de procesamiento de casos.	31
Tabla 11. Prueba de análisis pacientes que recibieron Rt vs px que no recibieron Rt.....	31
Tabla 12. Pruebas de igualdad de distribuciones de supervivencia para distintos niveles de radioterapia.	31
Gráfica 1. Curva de supervivencia de Kaplan y \log-Rank, donde se aprecia que los pacientes que recibieron radioterapia tienen una mayor supervivencia.....	32
<i>Discusión.....</i>	<i>33</i>
CONCLUSION.....	35
REFERENCIAS	36

RESUMEN.

Los tumores cerebrales son una forma de presentación más común de cáncer en la edad pediátrica.

Una de las patologías más agresivas son los gliomas de alto grado y dentro de estos encontramos el pontino intrínseco difuso (DIPG), el cual se origina en la protuberancia del tronco encefálico, sin embargo no es específica esta ubicación, si no que se puede extender a otras áreas locales, lo cual conlleva y representa la principal causa de muerte por tumores cerebrales en la población pediátrica, esta patología confiere una media de Sobrevida global (SG) de 10 meses y <10% de los pacientes sobreviven más de 2 años.

Debido a la ubicación la cirugía para obtener una resección completa del tumor no es factible, ya que es una zona crítica y las biopsias se realizan solo en casos específicos generalmente es realizada por estereotaxia, sin embargo esto a lo largo de los años ha sido un tema muy controversial en la neuro-oncología. Por ello, el diagnóstico generalmente se basa en los estudios de imagen generalmente en resonancias magnéticas con aplicación de medio de contraste y es de suma importancia identificar a tiempo los síntomas clínicos.

A lo largo de la evolución médica diferentes estudios han podido demostrar que la piedra angular del tratamiento para los pacientes con diagnóstico de glioma pontino difuso de tallo (DIPG) ha sido la radioterapia (RT) y está comprobado que esta modalidad de tratamiento puede lograr prolongar la supervivencia global aproximadamente de 3 y 6 meses, ya que sin este, el promedio de vida es de solo de 3 a 5 meses, sin embargo es muy importante tener en cuenta que la radioterapia tiene una finalidad de intención paliativa, es decir mejorar o mantener la calidad de vida de los pacientes pediátricos.

Por lo que a través de este estudio se busca demostrar el beneficio pero sobre todo resaltar la importancia de otorgar tratamiento con radioterapia en los pacientes que cuenten con diagnóstico de DIPG en la población pediátrica, y hacer conciencia sobre la importancia de un equipo multidisciplinario, para poder dar una mejor calidad de vida y de muerte a estos pacientes.

INTRODUCCIÓN.

Los tumores cerebrales son cánceres frecuentes en la infancia y representan alrededor del 20-25% de todos los tumores infantiles(1).

El glioma pontino intrínseco difuso (DIPG) es un subtipo de glioma de alto grado que se origina en la protuberancia y se extiende a otras partes del tronco encefálico. Es una neoplasia maligna pediátrica, y se ha identificado sin duda alguna como la primera causa de muerte relacionada con tumores cerebrales en pacientes de la población pediátrica, en donde se va deteriorando el estado neurológico y así como el estado funcional de los niños con este diagnóstico, tristemente este tumor cuenta con una mediana de supervivencia de aproximadamente 10 meses por lo que la Sobrevida Global (SG) a 2 años es < al 10%. (2-3).

Etiológicamente, la formación de este tumor se debe o al menos se ha considerado que está relacionada con el desarrollo embrionario del cerebro, y cuando se presenta un desarrollo anormal se cree que está dado por células muy específicas que existen en concentraciones muy elevadas durante el proceso de desarrollo del tejido cerebral, sin embargo se desconoce el origen exacto de esta patología, la mención de esta creencia se basa en que este tumor rara vez se presenta en personas de edad adulta y en la mayoría de pacientes con este diagnóstico ocurre en edad pediátrica, recordando que en esta edad el desarrollo cerebral se encuentra en una fase muy acelerada.

En un estudio se ha identificado un modelo de cierta población de células precursoras neuronales en la protuberancia ventral en un humano en el desarrollo normal, y esta está vinculada anatómicamente y temporalmente a la incidencia de DIPG (4). La frecuencia de este tipo celular durante la infancia media refleja la curva de incidencia en forma de campana de DIPG. Estas células están notablemente ausentes en el mesencéfalo, donde los DIPG son prácticamente inexistentes (4).

A nivel molecular, los recientes avances en la comprensión biológica de la enfermedad han identificado la mutación H3K27M en casi el 80% de los DIPG, lo que llevó a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, con modificación en el 2021 del glioma difuso de línea media con mutación H3K27M, un tumor del tronco encefálico de grado IV (5), como se explica a lo largo del trabajo(5).

Los síntomas clínicos son de instauración rápida, a lo largo de el estudio de esta patología se ha logrado identificar una triada representativa, la cual se encuentra formada por neuropatías craneales múltiples, signos del tracto largo como son la hiperreflexia, clonus, babilinski presente, o aumento del tono muscular, y por ultimo marcha atáxica.

Debido a la localización de estas lesiones, la intervención neuroquirúrgica no es una opción para obtener una resección completa de la lesión, rara vez se han realizado biopsias, basándose el diagnóstico en las características radiológicas y los hallazgos clínicos de los pacientes pediátricos.

El tratamiento de elección para los niños con DIPG sigue siendo, desde hace 40 años, es la RT.

En la mayoría de los centros, consiste en radioterapia conformada 3D basada en fotones con un rango de 54-59,4 Gy administrada en 30-33 fracciones de 1,8 Gy al día. Sin embargo en algunos centros han empleado el hipofraccionamiento (por ejemplo, 39 Gy administrados en 13 fracciones de 3,0 Gy diarios) este siempre asegurando ser empleado con técnicas modernas como VMAT o IMRT.

Está demostrado que la radioterapia (RT) aumenta la SG 3-6 meses, ya que sin RT la SG es de sólo 5 meses (7), Sin embargo es importante resaltar que en estos pacientes el objetivo principal de este tratamiento es con intención paliativa, es decir, mantener la mejor calidad de vida posible en los pacientes pediátricos con DIPG así como ayudarlos a bien morir en compañía de sus familiares y sin síntomas como dolor y disnea.

El glioma pontino intrínseco difuso (DIPG) es un tumor maligno del tronco encefálico infantil cuya supervivencia a largo plazo, históricamente definida como la supervivencia global (SG) de 2 años, se reporta en el 10 % de los pacientes en EUA afecta aproximadamente 300 niños por año sin embargo en nuestra población parece no ser tan alta, aunque en esta población y en el país es importante hacer énfasis en el infradiagnóstico, y esto podría atribuirse a la falta de acceso a métodos tanto diagnósticos como de tratamiento y sin embargo juega un papel muy importante la evolución tan tórpida que tiene esta patología, así como la historia natural de la enfermedad.

A lo largo de la historia se ha logrado identificar que existe una alta predisposición en el sexo masculino, sin embargo en nuestra población no hay estudios que demuestren esto.

Fisiopatológicamente hasta un 90 % de los DIPG presentan una mutación puntual muy característica, la cual es en H3F3A (65 % de los tumores) o HIST1H3B (25 % de los tumores); esta última se ha visto relacionada con un mejor pronóstico.

Existen mutaciones en la cola N-terminal del gen de la histona H3 se han encontrado recientemente en gliomas pontinos de alto grado de la línea media y con una alta frecuencia en DIPG. La sustitución de la lisina en la posición 27 del gen que codifica H3 es la fuerza impulsora detrás de la oncogénesis de DIPG (9) .

Lo que nos hace entender que cualquier alteración en la histona H3 que sea diana por la mutación (H3.1, H3.2 o H3.3), puede llevar a presentar de un DIPG.

La mutación H3K27 y la pérdida de H3K27me₃ son muy característicos e importantes, ya que se podría decir que son representativas de los DIPG y probablemente representa el primer evento que origine la formación de estos.

Por lo tanto, DIPG aparece como un grupo tumoral homogéneo definido como una neoplasia glial con un impulso epigenético estereotípico consecutivo a la mutación de la histona H3 (7).

Todas las mutaciones H3K27 descritas en DIPG parecen tener las mismas consecuencias epigenéticas en el complejo represor polycomb 2 a pesar de las distintas funciones y distribución genómica de las diferentes variantes. (7) Figura 1.

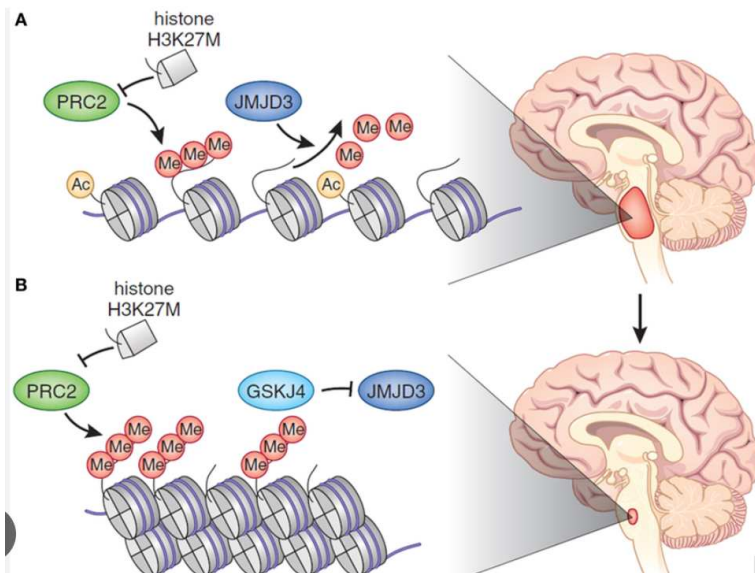


Figura 1. (A) En el DIPG, se observa una hipometilación global de Lys27 de H3, lo que promueve un estado de cromatina más accesible, caracterizado por la acetilación de H3K27 y la expresión génica aberrante. Las histonas H3.1 o H3.3 presentan una aberración K27M. La histona K27 mutante inhibe PRC2, la principal metilasa de H3K27. (B) El tratamiento del DIPG con un modificador epigenético (en la caricatura, GSKJ4) restaura la metilación en H3K27 hacia el estado fisiológico, lo que provoca la reducción del tumor. Reimpreso con autorización de Macmillan Publishers Ltd: Nature Genetics [mayo; 46(5):457–61], copyright 2014

La progresión clínica del glioma difuso intrínseco de tronco (DIPG) en pacientes pediátricos suele ser acelerada y poco tratable con alguna intención curativa.

En la mayoría de los casos, los síntomas se manifiestan dentro de las primeras 2 a 3 semanas previas a la consulta médica inicial. Estos síntomas clínicos varían considerablemente ya que va a originarse según el sitio o área del cerebro resaltando que se incluye las estructuras del puente troncoencefálico, incluyendo los tractos largos y los núcleos de los nervios craneales, se ha observado particularmente que el primer síntoma de afección es la diplopía o alguna alteración visual derivada de la afección que conlleva a parálisis del nervio abducens.

Se ha observado también el acompañamiento de una parálisis facial, esto debido a la afección del nervio facial.

Cuando se ven afectados o tomados los tractos motores largos, podemos observar otra sintomatología como puede ser la debilidad muscular.

Sin embargo existen otras alteraciones cuando hay afectación a las conexiones entre el puente y el cerebelo que esto clínicamente conduciría a marcha atáxica o disartria.

Aproximadamente el 60 % de los pacientes llegan a presentar una tríada clínica la cual se ha ido tomando a lo largo de los años como característica de esta patología, la cual se encuentra formada por neuropatías craneales múltiples, signos del tracto largo como son la hiperreflexia, clonus, babinski presente, o aumento del tono muscular, y por ultimo marcha atáxica.

Sin embargo existe un síntoma; la hidrocefalia, el cual se presenta en el 10% de los pacientes pero es considera muy importante, ya que no atenderla puede llevar a la progresión de esta y por consiguiente produce un deterioro del estado neurológico el cual es manifestado por deterioro de la conciencia, coma y muerte, por lo que se considera importante otorga

un tratamiento adecuado a tiempo, ya que puede producir una muerte muy traumática, debido a que los pacientes pediátricos fallece solos, sin acompañamiento de los padres en una Unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Las características asociadas con una mayor supervivencia incluyen una edad más joven, una aparición temprana de los síntomas y la ausencia de realce en anillo en la resonancia magnética.

El beneficio de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante no se ha confirmado de forma consistente en ensayos prospectivos. Sin embargo está demostrado que RT del campo afectado sigue siendo el tratamiento estándar, y demuestra a lo largo de la historia una sobrevida de aprox 3 a 4 meses.

La rareza y la clasificación inconsistente del DIPG ya que no en todo el mundo existe el avanzado diagnóstico molecular, y en nuestra población generalmente se basa en un diagnóstico basado en imágenes, o pacientes que son enviados a destiempo, con previa toma de biopsia han dificultado durante mucho tiempo el impacto verdadero de la RT tanto en la sobrevida global pero sobre todo en la calidad de vida que podemos otorgar con el tratamiento de radioterapia.

Por lo que es de suma importancia resaltar y hacer conocer de inmediato al radio-oncólogo para planificar a la brevedad la valoración y el tratamiento, ya que en esta patología está identificado como pilar del tratamiento.

Diversos ensayos clínicos, ya finalizados, han buscado evaluar o desarrollar múltiples terapias sistémicas, la temozolomida, gemcitabina, capecitabina y diversos inhibidores de tirosina quinasa, así como el trasplante de células madre, por desgracia hasta el momento, ninguna de estas estrategias ha logrado demostrar un aumento significativo en la supervivencia de los pacientes pediátricos con glioma difuso intrínseco del tallo (DIPG).

Así que es de suma importancia dar a conocer el impacto y el beneficio del tratamiento con radioterapia para mejorar la sobrevida global, así como demostrar el impacto que tiene este tratamiento en la calidad de vida, y el acompañamiento de los padres de familia durante el último periodo de vida de los niños, y demostrar que anteriormente los pacientes no fallecían en el hogar, sino en una UCI sin la compañía de los familiares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es el impacto de la radioterapia en la supervivencia global de pacientes pediátricos con DIPG así como en la mejoría clínica?

En la actualidad no existen estudios que identifiquen claramente en una serie de pacientes el impacto de la radioterapia en supervivencia y calidad de vida de los pacientes pediátricos con diagnóstico de glioma difuso de tallo cerebral en población infantil mexicana, con distintas modalidades de tratamiento con quimioterapia, intervención neuroquirúrgica, y radioterapia en sus distintas modalidades, y fraccionamientos por lo que este estudio busca evaluar pacientes atendidos en nuestra población del año 2000 a marzo 2025, debido a que la radioterapia juega un papel muy importante en la calidad de vida de estos pacientes, y es de suma importancia hacer de conocimiento a médicos de otras áreas pediátricas como oncología pediátrica y neurocirugía pediátrica que al contar con un paciente con diagnóstico de DIGP sea presentado o referido al servicio de radiooncología de manera inmediata para poder realizar de manera oportuna la valoración, planeación y priorizar el inicio del tratamiento con radioterapia.

JUSTIFICACIÓN.

El glioma pontino intrínseco difuso (DIPG) representa el 10 % de todos los gliomas pediátricos de alto grado. (10) mediante hallazgos de imagen y síntomas típicos han sido tratados empíricamente con radiación fraccionada, sin biopsia.

Recientemente, se han encontrado mutaciones de la histona 3 en la mayoría de los pacientes con DIPG, que se ha incorporado formalmente en la clasificación del SNC de la OMS de tumores cerebrales en 2016, con posterior actualización en 2021 [11, 12]. Las diferencias se muestran en la figura 2.

		WHO CNS	
		Cuarta edición (2016)	Quinta edición (2021)
Términos para clasificación	Entidades y variantes	Tipos y subtipos	
Numeración	Números romanos	Números arábigos	
Taxonomía: grupos de tumores	Dividida en 17 grupos: tumores oligodendrogiales y astrocíticos difusos, otros tumores astrocíticos, tumores ependimales, otros gliomas, tumores del plexo coroideo, tumores neuronales y tumores mixtos neuronales-gliales, tumores de la región pineal, tumores embrionales, tumores de los nervios craneales y paraespinales, meningiomas, tumores mesenquimales y tumores no meningoeliales, tumores melanocíticos, linfomas, tumores histiocíticos, tumores de células germinales, tumores de la región selar y tumores metastásicos	Dividida en 13 grupos: gliomas, tumores glioneuronales y neuronales, tumores del plexo coroideo, tumores embrionales, tumores pineales, tumores de los nervios craneales y paraespinales, meningiomas, tumores mesenquimales y no meningoeliales que involucran SNC, tumores melanocíticos, tumores hematolinfoides que involucran SNC, tumores de células germinales, tumores de la región selar, metástasis a SNC y síndromes genéticos tumorales que involucran SNC	
Estadificación	A través de distintas entidades tumorales	Entre el mismo tipo	
Nuevos tipos tumorales reconocidos		22	
Cambios específicos: Gliomas, tumores glioneuronales y neuronales			
Gliomas difusos	Se encontraban en el grupo de tumores oligodendrogiales y astrocíticos difusos. No había distinción por edades	Se encuentran en el grupo de gliomas, tumores glioneuronales y neuronales, divididos en dos subgrupos según su frecuencia de afectación en niños o adultos	
Nuevos tipos tumorales reconocidos		14	
Simplificación de la clasificación	Los gliomas difusos comunes se dividían en 15 entidades distintas Tumores astrocíticos difusos de IDH-mutante; correspondían a tres tipos tumorales distintos según parámetros histológicos	Los gliomas difusos comunes se dividen en 3 tipos Tumores astrocíticos difusos IDH-mutante; solo se consideran astrocitoma IDH-mutante y posteriormente reciben grado WHO 2, 3 o 4	
Gradación de tumores	Con base en características histológicas	Las alteraciones genéticas pueden cambiar el grado del tumor, aun sin que este presente las características histológicas correspondientes, como delección homocigótica CDKN2A/B, que resulta en un grado 4 en los astrocitomas IDH-mutante. De igual forma, el diagnóstico de glioblastoma IDH- <i>wildtype</i> puede establecerse en el contexto de un glioma astrocítico difuso IDH- <i>wildtype</i> si presenta alguna de las siguientes mutaciones: mutación en el promotor TERT, amplificación de EGFR, ganancia de un cromosoma 7 o pérdida de un cromosoma 10	

Figura 2. Diferencias entre las ediciones de 2016 y 2021 de la WHO CNS. CDKN2A: inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; IDH: isocitrato deshidrogenasa; SNC: sistema nervioso central; TERT: telomerasa transcriptasa inversa; WHO CNS: Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud.

Patológicamente, estos tumores se denominan glioma difuso de la línea media, alterado por H3 K27 (DMG). En un reciente meta análisis a gran escala, los pacientes con mutaciones H3 K27 representaron el 63 % de los DIPG y el 60 % de los tumores de la línea media no del tronco encefálico [4].

Independientemente de la ubicación, la mediana de supervivencia global es de 11 meses a partir del diagnóstico y los pacientes con esta mutación tienen una probabilidad de supervivencia global a 2 años menor al 10%. Lo que representa un pronóstico desalentador y bastante desfavorable para los pacientes pediátricos y los familiares.

La cirugía curativa no es posible debido a la ubicación específica. El papel de la biopsia se ha explorado cada vez más a lo largo de los años para buscar mutaciones tratables, aunque su necesidad sigue siendo objeto de debate [9].

Por otro lado el tratamiento sistémico no ha demostrado claramente ningún beneficio sustancial en la supervivencia en ensayos clínicos, posiblemente debido a la falta de mutaciones tratables o a la insuficiencia para la obtención de pruebas moleculares

diagnósticas o quizás a la administración insuficiente de fármacos a través de la barrera hematoencefálica, a pesar de que está presente el interés en nuevos agentes, nuevos métodos de administración de fármacos y nuevos enfoques sobre todo de inmunoterapia en esta enfermedad.

A pesar de ello es evidente que ni la Cirugía ni la Quimioterapia han obtenido un impacto en la supervivencia global y la calidad de vida tan benéfico como la RT.

Es importante resaltar que la RT sigue siendo el estándar de tratamiento en estos pacientes y la irradiación se utiliza cada vez más en la progresión. Sin embargo en los estudios no muestran la mejora de síntomas clínicos en la población mexicana, por lo que este estudio buscará evidenciar la mejoría en la supervivencia global así como el impacto en la calidad de vida de los pacientes haciendo un análisis retrospectivos en pacientes del año 2000 a marzo 2025, ya que no existe un estudio enfocado específicamente en el tratamiento con radioterapia en estos pacientes, y en la evolución de la sintomatología presentada por los pacientes con DIGP.

HIPÓTESIS DEL TRABAJO.

En pacientes pediátricos con diagnóstico de DIGP del año 2000 a marzo 2025 en cualquier modalidad de tratamiento otorgado CMN 20 de Noviembre, buscar la existencia de un impacto positivo tanto en la sobrevida global como en la respuesta clínica específicamente con la radioterapia.

OBJETIVO GENERAL.

Demostrar el impacto positivo del tratamiento con RT en cualquier modalidad y tipo de fraccionamiento tanto en la sobrevida Global como la respuesta clínica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de DIGP del año 2000 a marzo 2025.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Establecer la correlación de pacientes con diagnóstico DIGP y el impacto en la SG al ser tratados con RT.
- Establecer la correlación de pacientes con diagnóstico DIGP y el impacto en la Calidad de vida al ser tratados con RT.
- Diferenciar si existe mejoría SG al ser tratados con 3D o técnicas modernas.
- Diferenciar si existe algún cambio en la rapidez con la que mejora la calidad de vida y el tiempo de duración de ésta al ser tratados con hipo fraccionamientos o fraccionamiento convencional.

MATERIALES Y MÉTODOS.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

- Retrospectivo.
- Transversal.
- Observacional.
- Un solo centro.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes pediátricos del centro médico nacional 20 de noviembre con diagnóstico por biopsia o resonancia magnética de glioma difuso de tallo tratados con radioterapia, o quimioterapia durante el año 2000 a abril 2025 en cualquier modalidad y dosis otorgada de tratamiento.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes pediátricos del centro médico nacional 20 de noviembre con diagnóstico de glioma difuso de tallo.

TIEMPO DE EJECUCIÓN.

6 Meses.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de DIPG por imagen o por biopsia
- Edad <18 años.
- Pacientes pediátricos que fueron tratados con RT en el CMN 20 de noviembre durante el año 2000 a marzo 2025.
- Pacientes pediátricos tratados con cualquier otra modalidad (cirugía o quimioterapia) antes de la rt.
- Pacientes pediátricos tratados con cualquier otra modalidad (cirugía o quimioterapia) durante de la rt.
- Pacientes pediátricos con diagnóstico de DIGP que únicamente recibieron cuidados paliativos.
- Pacientes pediátricos vistos en consulta de RT del CMN 20 de noviembre con diagnóstico de DIGP enviados de manera subrogada a recibir RT del año 2000 a marzo 2025.
- Pacientes pediátricos con diagnóstico de DIGP que presentaron recurrencia tumoral que requirieron re irradiación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Edad >18 años
- Pacientes que no fueron atendidos en el CMN 20 de noviembre.
- Pacientes tratados antes del año 2000.
- Pacientes tratados después de marzo de 2025.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que no fueron atendidos en el CMN 20 de noviembre.

METODOLOGÍA DE MUESTREO.

- Muestreo probabilístico.
- Aleatorio simple.

METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

$$N=(51.96 \cdot 15)^2=(529.4)^2=(5.88)^2 \approx 34.6$$

$$n=(EZ_{1-\alpha/2} \cdot \sigma)^2$$

- n: tamaño de muestra requerido
- $Z_{1-\alpha/2}$: valor Z para el nivel de confianza (por ejemplo, 1.96 para 95%)
- σ : desviación estándar de la variable de interés
- EEE: margen de error deseado (precisión)

Se calculó un tamaño de muestra estimado de **al menos 35 pacientes** para detectar diferencias significativas en mediana de supervivencia global en estos pacientes, mediante análisis de supervivencia tipo Kaplan-Meier y modelos multivariantes tipo Cox. Esto con un nivel de significancia de 0.05, poder estadístico de 0.80 y una proporción de eventos esperada en 3 años $\geq 70\%$ con una diferencia clínica significativa mínima esperada de 10 a 12 meses.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
<i>Edad al diagnóstico</i>	<i>Edad del paciente en el que fue diagnosticado DIGP</i>	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Sexo de identificación del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino o Femenino
Síntomas iniciales	Sintomatología por la cual ingresa a este CMN 20 de noviembre.	Cualitativa	Descriptiva.
Fecha de diagnóstico	Fecha en la que se establece el diagnóstico clínico e imagenológico	Cuantitativa continua	Dd/mm/aaaa
Toma de biopsia	Se documentará si existió o no toma de biopsia previa al tratamiento con RT	Nominal dicotómica	SI /No
¿Recibió quimioterapia sistémica?	Descripción si se le dio QT durante la hospitalización	Nominal dicotómica	Si / No
¿Recibió radioterapia?	Recibió tratamiento con Rt	Nominal dicotómica	Si / No
Dosis de radioterapia	Dosis que recibió durante el tratamiento	Cuantitativa continua	Greys
¿presentó mejoría de síntomas neurológicos?	Se definirá si presentó mejoría en cuanto a la sintomatología neurológica inicial >50%	Nominal dicotómica	Si / No
¿Presentó mejoría en la marcha?	Se definirá si presentó mejoría en cuanto a la	Nominal dicotómica	Si / No

	sintomatología inicial >50%		
¿Presentó mejoría en las alteraciones visuales?	Se definirá si presentó mejoría en cuanto a la sintomatología inicial >50%	Nominal dicotómica	Si / No
Existió empeoramiento de síntomas posterior a la Radioterapia?	Se definirá si en lugar de tener evolución favorable empeoró la sintomatología inicial.	Nominal dicotómica	Si / No
Re Irradiación	Si recibió una dosis de RT en el mismo sitio.	Cuantitativa continua	Greys
Sintomas 2-3 semanas previas a la defunción	Sintomatología previa a defunción	Cualitativa nominal	(descriptivos)
Tiempo transcurrido del diagnóstico a la defunción	Tiempo transcurrido de la fecha diagnóstica a la defunción	Cuantitativa numérica	Meses, Años.
¿Recibió cuidados de paliación y soporte?	Descripción si el paciente recibió atención paliativa durante la enfermedad	Nominal dicotómica	Si / No.
Fecha de defunción	Fecha en la que fallece el paciente	Nominal	Dd/mm/aaaa
Lugar donde ocurrió la defunción.	Sitio en el que ocurrió la defunción	Cualitativa nominal	UCI, piso, domicilio
Estatus	Establecer el estatus del actual del paciente.	Cualitativa nominal	Finado/ Vivo.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.

Estudio retrospectivo, transversal, y observacional.

No requiere consentimiento informado.

Se realizó una revisión extensa del expediente electrónico completo, para obtener información acerca de las variables para el análisis de datos.

Del expediente clínico electrónico se obtienen los datos de las variables las cuales son:

Edad al diagnóstico, Sexo, Síntomas iniciales, Fecha de diagnóstico, ¿Toma de biopsia?, ¿Recibió quimioterapia sistémica?, ¿Recibió radioterapia?, Dosis de radioterapia, ¿presentó mejoría de síntomas neurológicos?, ¿Presentó mejoría en la marcha?, ¿Presentó mejoría en las alteraciones visuales?, ¿Existió empeoramiento de síntomas posterior a la Radioterapia?, Reirradiación, Muerte secundaria a disnea, Deterioro neurológico, Muerte secundaria a complicaciones hematólogicas, Tiempo transcurrido del diagnóstico a la defunción, ¿Recibió cuidados de paliación y soporte?, Fecha de defunción, Lugar donde ocurrió la defunción, Estatus.

En el presente trabajo no se realiza ninguna intervención, cabe resaltar que el tratamiento empleado en los pacientes fue establecido y otorgado por los médicos tratantes.

La estadística descriptiva se utilizará :

- **Variables cualitativas:** frecuencias absolutas y relativas (%).
- **Variables cuantitativas:** media, mediana, desviación estándar, rango, según distribución.

Asociación entre variables:

- Correlación de Pearson o Spearman (cuantitativas).
- Regresión lineal o logística según variable dependiente.

Análisis de supervivencia:

- Curvas de Kaplan-Meier.
- Prueba de log-rank para comparar grupos.
- Modelos de Cox para riesgos proporcionales.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.

- El nivel de riesgo del estudio se cataloga como sin riesgo.
- Al tratarse de un estudio retrospectivo observacional, no requiere de consentimiento informado.
- **Autonomía:** Es la capacidad de las personas de deliberar sobre sus finalidades personales y de actuar bajo la dirección de las decisiones que pueda tomar. Todos los individuos deben ser tratados como seres autónomos y las personas que tienen la autonomía mermada tienen derecho a la protección.
- **Beneficencia:** “Hacer el bien”, la obligación moral de actuar en beneficio de los demás. Curar el daño y promover el bien o el bienestar. Es un principio de ámbito privado y su no-cumplimiento no está penado legalmente.
- **No-maleficencia:** Es el primum non nocere. No producir daño y prevenirlo. Incluye no matar, no provocar dolor ni sufrimiento, no producir incapacidades. No hacer daño. Es un principio de ámbito público y su incumplimiento está penado por la ley.
- **Justicia:** Equidad en la distribución de cargas y beneficios. El criterio para saber si una actuación es o no ética, desde el punto de vista de la justicia, es valorar si la actuación es equitativa. Debe ser posible para todos aquellos que la necesiten. Incluye el rechazo a la discriminación por cualquier motivo. Es también un principio de carácter público y legislado.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación en salud se considera una investigación riesgo mínimo, ya que no incluye la toma de muestras o biopsias ni estudios invasivos y es únicamente descriptivo y retrospectivo.

CONFLICTO DE INTERESES.

Sin conflicto de interés que reportar.

RECURSOS.

RECURSOS HUMANOS:

- Médicos adscritos al servicio de Radioterapia con alta especialidad en Radiooncología pediátrica.
- Médicos adscritos al servicio de Oncología pediátrica.
- Residente de cuarto año de Radioterapia.

RECURSOS MATERIALES:

- *Sistema de expedientes clínicos (SIAH).*
- *Computadora perteneciente al CMN 20 de Noviembre.*

RECURSOS FINANCIEROS:

- Ninguno.

RESULTADOS.

Durante el periodo comprendido entre enero del año 2000 al mes de marzo 2025 se lograron identificar un total de 40 pacientes < de 18 años con el diagnóstico de glioma pontino intrínseco difuso que recibieron atención en los servicios de Neurocirugía pediátrica, Oncología pediátrica y Radioterapia.

El sexo predominante fue el sexo masculino, representando el 55% de los casos de la población analizada (n= 22) . (Tabla 1).

La edad media al momento del diagnóstico en los pacientes analizados fue de 7 años, con una desviación estándar de 11 años.(Tabla 1).

El síntoma inicial más frecuentemente presentado fue la marcha atáxica, presentada en el 50 % de los pacientes (n=20) (Tabla 1).

La biopsia guiada por estereotaxia como método diagnóstico fue realizada en el 70 % de los pacientes (n=28), mientras que la terapia sistémica de forma neoadyuvante, concomitante y post Rt se administró en el 87.5% (n= 35) de los pacientes con este diagnóstico.(Tabla 1).

En cuanto al tratamiento con radioterapia se logró otorgar en 29 de los pacientes, lo que representa así un porcentaje de 72.5%, (Tabla 1) con diferentes técnicas, dosis y fraccionamientos, dentro de los cuales se encuentran 54 gy en 30 fx el cual en la población analizada se otorgó en 52% (n= 15) de los pacientes esto con una técnica 3D, 55.8 gy en 31 fx lo que representa el 21% (n=6) de los pacientes que recibieron tratamiento, esta dosis fue otorgada con técnica de VMAT, 50.4 gy en 28 fx representando el 6.89%(n=2) y fue otorgada con técnica 3D, 43.2 gy en 24 fx, 52 gy en 29, 30 gy en 10 fx con intención completamente paliativa, 45 gy en 28 fx, 27 gy en 15 fx, representaron un porcentaje 3.44% (n=1) cada una de ellas y fueron otorgadas con técnica 3D, el hipofraccionamiento de 39 gy en 13 fx representar de igual manera el 3.44% (n=1), sin embargo esta fue otorgada con una técnica de VMAT. (Tabla 2)

De este total de pacientes el 17.24% (n=5) recibió una radiación secundaria a progresión tumoral.

En cuanto a la sintomatología post radioterapia 10 de los 29 pacientes que recibieron radioterapia presentaron mejoría neurológica > 50%. Mientras que ningún paciente de los que no recibieron radioterapia presentaron mejoría neurológica. (Tabla 3)

Por lo que existe una asociación significativa entre la administración de radioterapia y la mejoría neurológica ($p = 0.024$) (Tabla 3).

En cuanto la evolución de la marcha como síntoma inicial 8 pacientes de los 29 que recibieron radioterapia presentaron mejoría en la marcha. Ningún paciente del grupo de los que no recibieron radioterapia presentó mejoría en la marcha.

Lo que traduce estadísticamente que si existen diferencias en la mejoría de la marcha, sin embargo no son estadísticamente significativas. ($p = 0.056$). (Tabla 4)

En cuanto a la mejoría de las alteraciones visuales presentadas se encontró que en el grupo de pacientes que recibieron radioterapia 2 pacientes presentaron mejoría de la

visión, mientras que en el grupo que no recibió radioterapia ningún paciente presentó mejoría de la visión. Sin diferencias estadísticamente significativas. ($p=0.521$) (Tabla 5.)

En cuanto al empeoramiento de síntomas secundarios al tratamiento con radioterapia encontramos que en 3 pacientes del grupo de radioterapia empeoraron los síntomas. Mientras que en el grupo que no recibió radioterapia ningún paciente presentó empeoramiento de los síntomas. Sin embargo en esta variable no hay diferencias estadísticamente significativas. ($p=0.548$) (Tabla 6).

En cuanto a la paliación de síntomas y medidas de soporte, se logró determinar que el 85% ($n=34$) de los pacientes recibieron atención por cuidados paliativos. (Tabla 7).

En cuanto a la presentación de síntomas 2 a 3 semanas antes del fallecimiento, independientemente del tratamiento otorgado, se encontró que 30% ($n=12$) de los pacientes presentaron disnea súbita, de este 30% el 33.33% de los pacientes pediátricos requirió manejo avanzado de la vía aérea. (Tabla 8)

El 10% de los pacientes fallecieron por causas hematológicas asociadas a la quimioterapia.

El Tiempo transcurrido del diagnóstico a la defunción se encontró un promedio de 1 año independientemente de los tratamientos otorgados.

Aproximadamente el 77.5% de los pacientes falleció hasta el momento de la realización de este estudio de los cuales el 61.29 % ($n=19$) se logró en alta por máximo beneficio a casa con medidas de soporte, de estos el 65.51% representan los pacientes que recibieron radioterapia. El 12.90% del total de los pacientes finados fallecieron en piso de hospitalización, sin embargo, el 22.58 % ($n=7$) fallecieron en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. (Tabla 9).

Para demostrar la diferencia en el tiempo de sobrevida entre los pacientes que recibieron radioterapia y los que no la recibieron se usa el análisis de Kaplan y Meier con la prueba Long-Rank. (Tabla 10)

De manera global: 8 pacientes que recibieron radioterapia están vivos y 20 finados. Mientras que de los que no recibieron radioterapia 1 se encuentra vivo y 10 finados.(Tabla 11)

La media de tiempo de sobrevida para los pacientes que recibieron radioterapia fue de 4.6, para los que no la recibieron fue de 2.8. Mientras que la mediana de tiempo fue de 4 para los que no recibieron radioterapia y de 2 para los que no la recibieron. (Tabla 12)

Es decir, hay un mayor tiempo de sobrevida en el grupo que se otorga radioterapia.(Gráfica 1)

La prueba de Long Rank tiene una significancia de 0.027 ($p<0.05$), por lo tanto las diferencias en la sobrevida son estadísticamente significativas.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

Característica	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	18	45%
	Masculino	22	55%
Edad	Media + DE	65.9 +/- 11	-
Síntoma inicial más frecuentemente presentado	Marcha atáxica	20	50%
	Cefalea	18	45%
	Nausea y vómito	9	22.5%
	Alteraciones visuales	4	10%
Biopsia	Si	28	70%
	no	12	30%
¿Administración de quimioterapia?	Si	35	87.5%
	No	5	12.5%
¿Recibió radioterapia?	Si	29	72.5%
	No	11	27.5%

TABLA 2 TIPOS DE FRACCIONAMIENTO UTILIZADOS Y TÉCNICA EMPLEADA.

Fraccionamiento.	Técnica.	Frecuencia.	Porcentaje.
54 gy en 30 fx.	3D	15	52%
50.4 gy en 28 fx.	3D	2	6.89%
55.8 gy en 31 fx.	IMRT	6	21%
43.2 gy en 24 fx.	3D	1	3.44%
52 gy en 29 fx.	3D	1	3.44%
30 gy en 10 fx	3D	1	3.44%
45 gy en 28 fx	3D	1	3.44%
27 gy en 15f x.	3D	1	3.44%
39 gy en 13 fx.	VMAT	1	3.44%

Gy. Grays, Fx: fraccionamiento, 3D: tridimensional, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada, VMAT: arcoterapia volumétrica Modulada.

TABLA 3. PRUEBA CRUZADA DE RADIOTERAPIA PARA MEJORÍA NEUROLÓGICA, PRUEBAS DE CHI CUADRADA.

Recuento		mejoria neurologica		Total
		no	si	
radioterapia	si	19	10	29
	no	11	0	11
Total		30	10	40

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.057 ^a	1	.025		
Corrección de continuidad ^b	3.386	1	.066		
Razón de verosimilitud	7.624	1	.006		
Prueba exacta de Fisher				.038	.024
Asociación lineal por lineal	4.931	1	.026		
N de casos válidos	40				

a. 1 casillas (25.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.75.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

TABLA 4. PRUEBA CRUZADA DE RADIOTERAPIA PARA MEJORÍA EN LA MARCHA, PRUEBAS DE CHI CUADRADA.

Recuento		mejoria en la marcha		Total
		no	si	
radioterapia	si	21	8	29
	no	11	0	11
Total		32	8	40

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.793 ^a	1	.051		
Corrección de continuidad ^b	2.265	1	.132		
Razón de verosimilitud	5.870	1	.015		
Prueba exacta de Fisher				.080	.056
Asociación lineal por lineal	3.698	1	.054		
N de casos válidos	40				

a. 1 casillas (25.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.20.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

TABLA 5. PRUEBA CRUZADA DE RADIOTERAPIA PARA MEJORÍA EN LA VISIÓN, PRUEBAS DE CHI CUADRADA.

Recuento		mejoro la vision		Total
		no	si	
radioterapia	si	27	2	29
	no	11	0	11
Total		38	2	40

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.799 ^a	1	.372		
Corrección de continuidad ^b	.007	1	.935		
Razón de verosimilitud	1.326	1	.250		
Prueba exacta de Fisher				1.000	.521
Asociación lineal por lineal	.779	1	.378		
N de casos válidos	40				

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .55.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

TABLA 6. PRUEBA CRUZADA DE COMO CAUSA DE EEMPEORAMIENTO D SINTOMAS, PRUEBAS DE CHI CUADRADA.

Recuento		empeoraron los sintomas		Total
		no	si	
radioterapia	si	26	3	29
	no	11	0	11
Total		37	3	40

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.230 ^a	1	.267		
Corrección de continuidad ^b	.191	1	.662		
Razón de verosimilitud	2.020	1	.155		
Prueba exacta de Fisher				.548	.370
Asociación lineal por lineal	1.199	1	.273		
N de casos válidos	40				

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .83.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

TABLA 7. MANEJO POR CUIDADOS PALIATIVOS.

Característica.	Categoría.	Frecuencia.	Porcentaje
¿Recibí atención de cuidados paliativos?	Si.	34	85%
	No.	6	15%

TABLA 8. PRESENTACIÓN DE SINTOMAS 2 A 3 SEMANAS ANTES DEL FALLECIMIENTO

Característica	Categoría.	Frecuencia.	Porcentaje
presntación de síntomas 2 a 3 semanas antes del fallecimiento	Disnea súbita	12	30%
	Los pacientes con disnea recibieron manejo avanzado de la vía aérea	Si	
	No	4	33%

TABLA 9. SITIO DE DEFUNCIÓN.

Característica.	Categoría.	Frecuencia	Porcentaje.
Lugar de defunción	Hogar	19	61.29%
	Piso de hospitalización	5	12.9%
	UTIP	7	22.58%

TABLA 10. RESUMEN DE PROCESAMIENTO DE CASOS.

Resumen de procesamiento de casos				
radioterapia	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
si	28	20	8	28.6%
no	11	10	1	9.1%
Global	39	30	9	23.1%

TABLA 11. PRUEBA DE ANALISIS PACIENTES QUE RECIBIERON RT VS PX QUE NO RECIBIERON RT

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

radioterapia	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
si	4.607	.351	3.919	5.295	4.000	.440	3.138	4.862
no	2.818	.614	1.614	4.022	2.000	.	.	.
Global	4.103	.332	3.452	4.753	4.000	.341	3.331	4.669

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

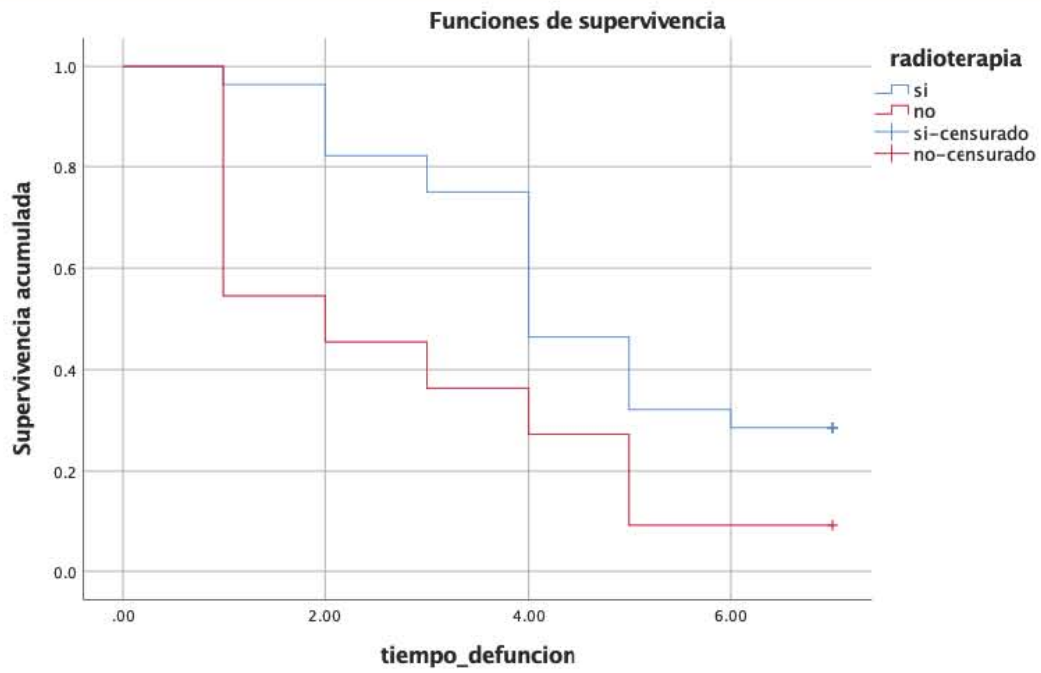
TABLA 12. PRUEBAS DE IGUALDAD DE DISTRIBUCIONES DE SUPERVIVENCIA PARA DISTINTOS NIVELES DE RADIOTERAPIA

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.869	1	.027

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de radioterapia.

Gráfica 1. Curva de sobrevivida de kaplan y <meier, donde se aprecia que los pacientes que recibieron radioterapia tienen una mayor sobrevivida.



Este estudio fue un estudio que busco analizar pacientes que contaan con el diagnóstico de glioma pontino intrínseco difuso que recibieron atención en los servicios de Neurocirugía pediátrica, Oncología pediátrica y Radioterapia del CMN 20 de noviemre, durante en periodo del año 2000 a marzo 2025, donde se identificaron 40 pacientes, <18 años. Donde el 55% de los pacientes fue del sexo masculino, sin embargo en el articulo “pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas a prospective observational study from a tertiary care neurosurgical center” ⁽¹³⁾ se fieren que no existe diferencia entre ambos sexos, lo que discrepa de este estudio.

En este articulo resalto a edad media al momento del diagnóstico en los pacientes en donde fue de 7 años, lo que con cuerda con otras bibliografias, un ejemplo de ello es el estudio “Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): Breakthrough and Clinical Perspective” ⁽¹⁴⁾ donde coincide precisamente con este trabajo ya que ellos mencionan que en su población analisada afectó principalmente a niños de 6-7 años.

La presentación clínica de los pacientes es muy variable y resulta de la compresión o disfunción de vías críticas de materia blanca en el tronco encefálico. La disfunción cerebelosa (disartria, ataxia, disimetría), la mielopatía (déficits motores, signo de Babinsky, hiperreflexia) y los déficits de los nervios craneales (diplopía y debilidad facial) son los síntomas de presentación más comunes.⁽¹⁵⁾ todos estos sintomas fuero observados en la población analizada, sin embargo en nuestra población el sintoma predominante fue la marcha ataxica, la cual se presentó en el 50%.

La naturaleza infiltrante del tumor sobre el tronco encefálico hace que las biopsias se consideraran inadecuadamente informativas y demasiado riesgosas para la justificación médica ⁽¹⁶⁾ . en nuestro analisis identificamos que la mayoría de los pacientes fueron biopsiados para establecer un diagnostico, pero sin duda alguna sigue siendo muy controversial la toma de biopsia de bido a que como menciona la bibliografia revisas con lleva un mayor riesgo que beneficio, y cabe resaltar que en la población que analizamos no se realizaron pruebas geneticas, por lo que añadir terapia sistematica no dirigida pudo con llevar a generar una mayor morbilidad, por lo que sin duda se cinsidera el este analisis que el riesgo en muy inecesario, cuando se puede identificar mediante resonancia magnetica.

Es eviedente el benefico de la radioterapia en pacientes pediatricos con este diagnostico, sin embargo no se ha establecido un esquema especifico de fraccionamientos, como podemos observar en este estudio, la tecnica mas usada fue 3D, y el fx mas usado fue 54 gy en 30 fx por lo que considero que el hipofraccionamiento presenta una alternativa atractiva al fraccionamiento estándar para estos pacientes, a menudo debilitados, y los resultados iniciales muestran que es bien tolerado, con la ventaja de reducir la carga del tratamiento para los niños y sus familias. Datos prospectivos, aleatorizados y controlados más recientes han comenzado a demostrar que los regímenes hipofraccionados son estadísticamente no inferiores a la radioterapia convencional (RT) en cuanto a la supervivencia global (SG) ⁽¹⁷⁾.

Es importante resaltar en este estudio que los pacientes con este diagnóstico requieren de un manejo multidisciplinario, entre ellos se encuentra el equipo de cuidados paliativos, debido a que en este estudio > 60%. De los pacientes recibieron apoyo de este servicio, sin embargo, a pesar del diagnóstico universalmente fatal, la mitad de nuestras familias solicitaron tratamiento dirigido contra el cáncer en la progresión de la enfermedad ⁽¹⁸⁾.

La media de tiempo de supervivencia para los pacientes que recibieron radioterapia fue de 4.6, para los que no la recibieron fue de 2.8. Mientras que la mediana de tiempo fue de 4 para los que no recibieron radioterapia y de 2 para los que sí la recibieron, es decir, hay un mayor tiempo de supervivencia en el grupo que se otorga radioterapia. La prueba de Long Rank tiene una significancia de 0.027 ($p < 0.05$), por lo tanto las diferencias en la supervivencia son estadísticamente significativas, lo que sin duda coincide con la bibliografía revisada.

CONCLUSION

El glioma difuso de tallo cerebral continua siendo un reto para todo el equipo multidisciplinario que trata pacientes pediátricos con tumores cerebrales, ya que desde el diagnóstico, la evolución es devastadora para el paciente y la familia, si bien se han tenido avances científicos significativos en radioterapia incluyendo las técnicas conformadas que permiten brindar una mayor dosis con menos riesgo de toxicidad, en neurocirugía con el riesgo de técnicas menos invasivas y en tratamientos sistémicos, el DIPG tiene ha permanecido sin mejoría en sobrevida global desde hace décadas.

En el presente trabajo se destacan aspectos importantes que pueden extenderse como recomendación a los equipos de salud que se enfrentan al tratamiento de estos pacientes:

- 1) Es fundamental contar con un equipo multidisciplinario en el cual las decisiones no se tomen de forma unilateral si no contando con la opinión de médicos con experiencia en el área, destacando el papel del radio oncológo, el cual debe participar de las decisiones sobre el momento ideal para iniciar el tratamiento, la concomitancia con otras terapias y el seguimiento clínico y por imagen.
- 2) Es importante ofrecer la mejor técnica de radioterapia posible ya que al poder ofrecer mejor protección de órganos de riesgo nos permite dar tratamientos hipofraccionados en caso de pacientes con mal estado funcional y valorar reirradiación, escenarios que en el pasado eran difíciles de plantear
- 3) Existe un grupo de pacientes que no presentan respuesta a la radioterapia, en los cuáles no existe ningún tratamiento posible por lo que es conveniente plantear la posibilidad de explorar marcadores moleculares y terapias blanco que actualmente se encuentran en estudio en otras partes del mundo.

1. Hassan, H., Pinches, A., Picton, S. V., & Phillips, R. S. (2017). Survival rates and prognostic predictors of high grade brain stem gliomas in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology*, 135, 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2546-1>.
2. Saratsis, A. M., Kambhampati, M., Snyder, K., Yadavilli, S., Devaney, J. M., Harmon, B., Hall, J., Raabe, E. H., An, P., Weingart, M., Rood, B. R., Magge, S. N., MacDonald, T., Packer, R. J., & Nazarian, J. (2014). Comparative multidimensional molecular analyses of pediatric diffuse intrinsic pontine glioma reveals distinct molecular subtypes. *Acta Neuropathologica*, 127(6), 881–895. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1218-2>.
3. Kline, C., Liu, SJ, Duriseti, S. et al. Reirradiación e inhibición de PD-1 con nivolumab para el tratamiento del glioma pontino intrínseco difuso recurrente: una experiencia en una sola institución. *J Neurooncol* 140 , 629–638 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2991-5>
4. Buczkowicz, P., Bartels, U., Bouffet, E. et al. Espectro histopatológico del glioma pontino intrínseco difuso pediátrico: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Acta Neuropathol* 128 , 573–581 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1319-6>
5. Samadani, U., & Judy, K. D. (2003). Stereotactic brainstem biopsy is indicated for the diagnosis of a vast array of brainstem pathology. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 81(1–4), 5–9. <https://doi.org/10.1159/000075097>.
6. Fisher PG, Breiter SN, Carson BS, Wharam MD, Williams JA, Weingart JD, Foer DR, Goldthwaite PT, Tihan T, Burger PC. A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities. *Cancer*. 2000 Oct 1;89(7):1569-76. doi: 10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1569::aid-cncr22>3.0.co;2-0. PMID: 11013373.
7. Williams JR, Young CC, Vitanza NA, McGrath M, Feroze AH, Browd SR, Hauptman JS. Progress in diffuse intrinsic pontine glioma: advocating for stereotactic biopsy in the standard of care. *Neurosurg Focus*. 2020 Jan 1;48(1):E4. doi: 10.3171/2019.9.FOCUS19745. PMID: 31896081.
8. Kornreich L, Schwarz M, Karmazyn B, et al. Role of MRI in the management of children with diffuse pontine tumors: a study of 15 patients and review of the literature. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 872–79.
9. Castel D, Philippe C, Calmon R, Le Dret L, Truffaux N, Boddaert N, Pagès M, Taylor KR, Saulnier P, Lacroix L, Mackay A, Jones C, Sainte-Rose C, Blauwblomme T, Andreiuolo F, Puget S, Grill J, Varlet P, Debily MA. Las mutaciones de las histonas H3F3A y HIST1H3B K27M definen dos subgrupos de gliomas pontinos intrínsecos difusos con diferentes pronósticos y fenotipos. *Acta Neuropathol*. 2015 diciembre; 130 (6): 815-27
10. Jones C, Perryman L, Hargrave D. Paediatric and adult malignant glioma: close relatives or distant cousins? *Nat Rev Clin Oncol* 9 400–413 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.87> (2012).
11. Louis DN et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016;131:803–820 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1> (2016).

12. Smith HL, Wadhvani N, Horbinski C. Major Features of the 2021 WHO Classification of CNS Tumors. *Neurotherapeutics* 2022;19:1691–1704. Preprint at <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01249-0>.
13. Chaturvedi, A., Sadashiva, N., Kalahasti, S. *et al.* Gliomas pontinos intrínsecos difusos pediátricos: un estudio observacional prospectivo en un centro neuroquirúrgico de atención terciaria. *Childs Nerv Syst* 41 , 71 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00381-024-06730-z>
14. Perrone MG, Ruggiero A, Centonze A, Carrieri A, Ferorelli S, Scilimati A. Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): Breakthrough and Clinical Perspective. *Curr Med Chem.* 2021;28(17):3287-3317. doi: 10.2174/0929867327666200806110206. PMID: 32767913.
15. *J. Pers. Medicina. Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: Molecular Landscape, Evolving Treatment Strategies and Emerging Clinical Trials* 2022 , 12 (5), 840; <https://doi.org/10.3390/jpm12050840>
16. Davidson, C., Woodford, S., Valle, D. *et al.* Gliomas pontinos intrínsecos difusos en pacientes pediátricos: actualizaciones en el manejo. *Egypt J Neurosurg* 38 , 64 (2023). <https://doi.org/10.1186/s41984-023-00242-9>
17. Gallitto M, Lazarev S, Wasserman I, Stafford JM, Wolden SL, Terezakis SA, Bindra RS, Bakst RL. Role of Radiation Therapy in the Management of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Systematic Review. *Adv Radiat Oncol.* 2019 Mar 30;4(3):520-531. doi: 10.1016/j.adro.2019.03.009. PMID: 31360809; PMCID: PMC6639749.
18. Hasan, F., Weingarten, K., Rapoport, A. *et al.* Cuidados paliativos de niños con glioma pontino intrínseco difuso. *J Neurooncol* 138 , 147–153 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2781-0>.