

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LOS PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE NEUROBLASTOMA ATENDIDOS EN  
EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “DR.  
CARLOS SÁENZ HERRERA”, DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2008 A  
DICIEMBRE DEL 2018”**

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría.

ANA MARCELA GONZÁLEZ SÁENZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Agosto 2020

## DEDICATORIA

*A la vida,*

*Por darme el privilegio de la salud y las oportunidades.*

*A mi familia,*

*Por ser mi maestra de vida, por enseñarme amor puro y sin condición. Por compartir sus risas, secar mis lágrimas y caminar a mi lado sin importar cuán difícil se ponga el camino. Por darme las herramientas para luchar y ser valiente, por dejarme soñar y darme la libertad de ser Yo.*

*A mis pacientes y sus familias,*

*Por enseñarme lo que los libros jamás podrán y por darme perspectiva de lo realmente importante en el ejercicio de la medicina.*

## AGRADECIMIENTOS

Gracias *a Nicole*, por creer en mí, por su cariño y palabras de aliento, por dibujarme una sonrisa eterna e impulsarme todos los días a perseguir mis sueños.

Agradezco *a mis profesoras y profesores* del posgrado por hacer su mejor esfuerzo en compartir sus conocimientos, y en general a todas las personas que de una u otra manera aportaron a mi crecimiento en esta etapa.

Gracias a *mis tutores* de tesis, Dr. Carlos Rodríguez y Dr. Mario Delgado por su esfuerzo y pasión por el tema.

"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptada por la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría".



---

Dr. Mario José Delgado Avendaño  
**Tutor Académico**

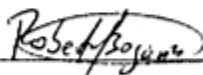


---

Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez  
**Tutor Institucional**

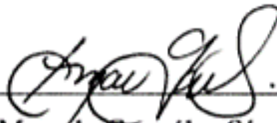
---

Dra. Gloriana Loria Chavarria  
**Lectora**



---

Dr. Roberto Bogarín Solano  
**Director del Programa de Posgrado en Pediatría**



---

Ana Marcela González Sáenz  
**Sustentante**

## TABLA DE CONTENIDOS

<i>Dedicatoria</i> .....	<i>II</i>
<i>Agradecimientos</i> .....	<i>III</i>
<i>Hoja de aprobación</i> .....	<i>IV</i>
<i>Tabla de contenidos</i> .....	<i>V</i>
<i>Resumen</i> .....	<i>VI</i>
<i>Índice de gráficos</i> .....	<i>VII</i>
<i>Índice de cuadros</i> .....	<i>XIV</i>
<i>Índice de anexos</i> .....	<i>XVI</i>
<i>Lista de abreviaturas</i> .....	<i>XVII</i>
<i>Introducción</i> .....	<i>1</i>
<i>Justificación</i> .....	<i>5</i>
<i>Objetivos</i> .....	<i>6</i>
<i>Materiales y métodos</i> .....	<i>7</i>
<i>Aspectos éticos</i> .....	<i>9</i>
<i>Fuentes de financiamiento</i> .....	<i>10</i>
<i>Resultados</i> .....	<i>11</i>
<i>Análisis descriptivo</i> .....	<i>11</i>
<i>Análisis estadístico</i> .....	<i>15</i>
<i>Análisis de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global</i> .....	<i>17</i>
<i>Análisis multivariado</i> .....	<i>19</i>
<i>Discusión</i> .....	<i>21</i>
<i>Conclusiones</i> .....	<i>29</i>
<i>Limitaciones y sesgos</i> .....	<i>30</i>
<i>Recomendaciones</i> .....	<i>31</i>
<i>Gráficos</i> .....	<i>32</i>
<i>Cuadros</i> .....	<i>73</i>
<i>Anexos</i> .....	<i>82</i>
<i>Bibliografía</i> .....	<i>83</i>

## RESUMEN

El Neuroblastoma (NB) tiene origen en las células de la cresta neural, es el tumor sólido, extracraneal, más común en Pediatría y el cáncer más frecuente en niños menores de 12 meses. En Costa Rica, entre el 2008 y el 2018 se diagnosticaron 58 pacientes con NB y nuestro objetivo es describir las características clínicas y epidemiológicas de esta población.

**Diseño del estudio:** Estudio de tipo observacional y retrospectivo. Los datos se obtienen a partir del registro médico, expediente físico y digital (*MediSys, EDUS*) de los pacientes.

**Resultados:** Se obtiene una relación hombre-mujer de 1:1, con una edad promedio al diagnóstico de 24 meses. Se obtiene una incidencia acumulada en Costa Rica de 5.6 casos nuevos por cada 100.000 niños entre 0 y 12 años. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son la masa abdominal palpable y los síntomas constitucionales. En el 75% de los pacientes se realizó el diagnóstico tras 45 días o menos de inicio de los síntomas. El sitio predilecto del tumor primario fueron las glándulas suprarrenales en el 55 % de los casos. Según las Clasificación INSS el 71% de los pacientes fueron estadio III y IV. El 26% presentó N-MYC amplificado. Los sitios de metástasis principales fueron hueso (22%) y médula ósea (21%). Se utilizó una variedad de tratamientos según características tumorales y estadio de la enfermedad, desde simple observación en el tiempo (2%) hasta tratamientos quimioterapéuticos de diferente intensidad (primera línea 86%, segunda línea 26% y tercera línea 6%), cirugía de resección completa o parcial (88%), radioterapia terapéutica o paliativa (34%) y trasplante de médula ósea (32%). En todos los grupos de edad, más de la mitad de los pacientes fueron estadio III y IV al diagnóstico. En los pacientes menores de 5 años, predominan las metástasis ganglionares, a hueso y médula ósea (58%). En los grupos de 0 a 18 meses y mayores de 60 meses, más del 95% tuvo N-MYC no amplificado, en el grupo de 19 a 60 meses el 56% tuvo amplificación. Se analizan 4 eventos clínicos: las recaídas (19%), la enfermedad refractaria (24%), la remisión clínica (50%) y la muerte (34%). Al finalizar el estudio vive el 65% de los pacientes, con un periodo de observación mínimo de 2 años. En general el 50% de los pacientes sobreviven libres de enfermedad al menos 3 años, siendo los niños de 19 a 60 meses los más afectados con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 1 año. Los pacientes con N-MYC amplificado tienen en promedio 2 años libres de enfermedad sin embargo el 50% no tardará más de 6 meses para recaer. En cuanto a sobrevida global, en general, el 50% de los pacientes sobrevive 3 años o más. Los principales factores de riesgo fueron la edad, siendo los pacientes mayores de 19 meses los de menor sobrevida con una mediana de 1.7 años, y el estatus del N-MYC, siendo los amplificados los de peor pronóstico con una sobrevida a los 2 años menor al 50%. El riesgo de recaída y muerte fue aproximadamente 11 y 9 veces mayor para los pacientes con N-MYC amplificado comparado con un paciente promedio con N-MYC no amplificado. Con respecto a la edad los pacientes promedio con edades al diagnóstico entre 0 a 18 meses y 19 a 60 meses tienen un 5 % y un 12% menos probabilidad de morir que los pacientes mayores de 5 años.

**Conclusiones:** El análisis de datos en este estudio nos indica que son la edad, el estadio de la enfermedad y el estatus del oncogén N-MYC, los factores más influyentes tanto para el riesgo de recaída como para la mortalidad. En nuestro país las características demográficas y clínicas, así como el comportamiento y respuesta al tratamiento son similares a las reportadas por los países desarrollados. Será indispensable procurar la capacitación en recurso humano, métodos diagnósticos y fármacos novedosos para mantener, como hasta ahora, la calidad en la atención de los pacientes con Neuroblastoma en Costa Rica.

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Costa Rica. Sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” .....32
- Gráfico 2:** Costa Rica. Histograma de la edad al diagnóstico (años) de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....32
- Gráfico 3:** Costa Rica. Edad al diagnóstico (meses) de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....33
- Gráfico 4:** Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) por sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes) ....33
- Gráfico 5:** Costa Rica. Provincia de residencia de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....34
- Gráfico 6:** Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por años. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....34
- Gráfico 7:** Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por edad. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....35
- Gráfico 8:** Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por provincia. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....35
- Gráfico 9:** Costa Rica. Estado nutricional de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....36

<b>Gráfico 10:</b> Costa Rica. Síntomas al diagnóstico en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 121 casos).....	36
<b>Gráfico 11:</b> Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (días) de los síntomas previos al diagnóstico por sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” .....	37
<b>Gráfico 12:</b> Costa Rica. Hiperuricemia y/o anemia en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	37
<b>Gráfico 13:</b> Costa Rica. Dopamina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes).....	38
<b>Gráfico 14:</b> Costa Rica. Epinefrina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes).....	38
<b>Gráfico 15:</b> Costa Rica. Norepinefrina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 47 pacientes).....	39
<b>Gráfico 16:</b> Costa Rica. DHL de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes).....	39
<b>Gráfico 17:</b> Costa Rica. Sitio anatómico donde se presenta el tumor primario en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	40
<b>Gráfico 18:</b> Costa Rica. Realización de biopsia en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	40
<b>Gráfico 19:</b> Costa Rica. Histología de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	41

<b>Gráfico 20:</b> Costa Rica. Estadio tumoral en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	41
<b>Gráfico 21:</b> Costa Rica. Análisis de oncogén N-MYC en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	42
<b>Gráfico 22:</b> Costa Rica. Estatus del oncogén N-MYC en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 54 pacientes).....	42
<b>Gráfico 23:</b> Costa Rica. Lugar de la metástasis en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 82 casos).....	43
<b>Gráfico 24:</b> Costa Rica. Resultado del aspirado de médula ósea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 57 pacientes).....	43
<b>Gráfico 25:</b> Costa Rica. Grupo de riesgo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	44
<b>Gráfico 26:</b> Costa Rica. Quimioterapia de primera línea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	44
<b>Gráfico 27:</b> Costa Rica. Tipo quimioterapia de primera línea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 50 pacientes).....	45
<b>Gráfico 28:</b> Costa Rica. Quimioterapia de segunda línea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	45
<b>Gráfico 29:</b> Costa Rica. Tipo de quimioterapia de segunda línea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 15 pacientes).....	46

<b>Gráfico 30:</b> Costa Rica. Realización de cirugía en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	46
<b>Gráfico 31:</b> Costa Rica. Aplicación de radioterapia en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	47
<b>Gráfico 32:</b> Costa Rica. Prescripción de ácido 13-cis-retinoico en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 55 pacientes).....	47
<b>Gráfico 33:</b> Costa Rica. Trasplante autólogo de células madre en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	48
<b>Gráfico 34:</b> Costa Rica. Recaída en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	48
<b>Gráfico 35:</b> Costa Rica. Progresión de la enfermedad en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	47 -
<b>Gráfico 36:</b> Costa Rica. Condición actual en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	49
<b>Gráfico 37:</b> Costa Rica. Edad (meses) en relación con el estadio tumoral en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	50
<b>Gráfico 38:</b> Costa Rica. Edad (meses) en relación con el sitio anatómico en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	51
<b>Gráfico 39:</b> Costa Rica. Edad (meses) en relación con el lugar de la metástasis en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 82 casos).....	52

<b>Gráfico 40:</b> Costa Rica. Edad (meses) en relación con el estatus del N-MYC en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	53
<b>Gráfico 41:</b> Costa Rica. Clasificación del riesgo en relación con el sexo en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	54
<b>Gráfico 42:</b> Costa Rica. Edad (meses) en relación con la clasificación del riesgo en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	55
<b>Gráfico 43:</b> Costa Rica. Localización del tumor en relación con la clasificación del riesgo en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	56
<b>Gráfico 44:</b> Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de dopamina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	57
<b>Gráfico 45:</b> Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de epinefrina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	58
<b>Gráfico 46:</b> Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de norepinefrina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	59
<b>Gráfico 47:</b> Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de DHL en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	60
<b>Gráfico 48:</b> Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de DHL (>1000) 3X en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	61
<b>Gráfico 49:</b> Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de DHL (>1500) 5X en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	62

<b>Gráfico 50:</b> Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de DHL (>2500) 8X en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	63
<b>Gráfico 51:</b> Costa Rica. Sitio anatómico en relación con los síntomas en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	64
<b>Gráfico 52:</b> Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (días) de los síntomas previos al diagnóstico según sitio anatómico en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	65
<b>Gráfico 53:</b> Función de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según edad. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes).....	66
<b>Gráfico 54:</b> Función de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estatus del N-MYC. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 41 pacientes).....	66
<b>Gráfico 55:</b> Función de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según grupo de riesgo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	67
<b>Gráfico 56:</b> Función de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estadio tumoral. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	67
<b>Gráfico 57:</b> Función de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	68
<b>Gráfico 58:</b> Función de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según sexo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes ).....	68
<b>Gráfico 59:</b> Función de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según edad. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	69

**Gráfico 60:** Función de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estatus del N-MYC. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 54 pacientes).....69

**Gráfico 61:** Función de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según grupo de riesgo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....70

**Gráfico 62:** Función de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estadio tumoral. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....70

**Gráfico 63:** Modelo de riesgos proporcionales. Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según grupo de riesgo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....71

## ÍNDICE DE CUADROS

- Cuadro 1:** Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (meses) por sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....72
- Cuadro 2:** Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por años. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....73
- Cuadro 3:** Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por edad. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....73
- Cuadro 4:** Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por provincia. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....74
- Cuadro 5:** Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (días) de los síntomas previos al diagnóstico por sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” .....75
- Cuadro 6:** Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (días) de los síntomas previos al diagnóstico según sitio anatómico en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....75
- Cuadro 7:** Estadísticas descriptivas de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según sexo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes).....76
- Cuadro 8:** Estadísticas descriptivas de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según edad (meses). Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes).....76

<b>Cuadro 9:</b> Estadísticas descriptivas de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estatus del N-MYC. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 41 pacientes).....	77
<b>Cuadro 10:</b> Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según sexo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	77
<b>Cuadro 11:</b> Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según edad. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	78
<b>Cuadro 12:</b> Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según N-MYC. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 54 pacientes).....	78
<b>Cuadro 13:</b> Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según grupo de riesgo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	79
<b>Cuadro 14:</b> Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estadio tumoral. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	79
<b>Cuadro 15:</b> Descripción de las variables predictoras a utilizar en el modelo de regresión de Cox. Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según grupo de riesgo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018.....	80
<b>Cuadro 16:</b> Modelo de riesgos proporcionales de recaída. Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estatus del N-MYC. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	80
<b>Cuadro 17:</b> Modelo de riesgos proporcionales de muerte. Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según edad y N-MYC. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).....	81

## ÍNDICE DE ANEXOS

<u>Anexo 1: Componentes del gráfico de caja (Box Plot)</u> .....	81
------------------------------------------------------------------	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**NB:** Neuroblastoma

**AKL:** “Anaplastic Lymphoma Kinase” (Cinasa de linfoma anaplásico)

**PHOX2B:** “Pair Like Homeobox 2B”

**SOMA:** Síndrome Opsoclonus-Mioclonus-Ataxia

**GNB:** Ganglioneuroblastoma

**GN:** Ganglioneuroma

**SNC:** Sistema nervioso central

**MIGB:** “Metaiodobenzilguanidine” Meta-yodo-benzil-guanidina

**INSS:** “International Neuroblastoma staging system” Sistema Internacional de estadiaje para neuroblastoma.

**INRGSS:** “International Neuroblastoma Risk Group Classification System” Sistema internacional de clasificación de riesgo para neuroblastoma.

**IDRFs:** “Image defined risk factors”. Factores de riesgo definidos por imágenes.

**AHOPCA:** Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América.

**HR-NBL-1-SIOPEN:** “High Risk Neuroblastoma study 1 of SIOP-EUROPE.

**HNN:** Hospital Nacional de Niños

**EDUS:** Expediente digital único en salud

**DHL:** Deshidrogenasa láctica

**SKC:** Sloan Kettering Cáncer Center

**TDV:** Topotecan / Doxorubicina / Vincristina

**ICE:** Ifosfamida / Cisplatino / Etoposido



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, ANA MARCELA GONZÁLEZ SÁENZ, con cédula de identidad 1-1293-0647, en mi condición de autor del TFG titulado ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL DIAGNÓSTICO DE NEUROBLASTOMA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS "DR. CARLOS SÁENZ HERRERA", DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2008 A DICIEMBRE 2018.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: ANA MARCELA GONZÁLEZ SÁENZ

Número de Carné: A62583 Número de cédula: 1-1293-0647

Correo Electrónico: anama86@gmail.com

Fecha: 10 DE AGOSTO DEL 2020, Número de teléfono: 8829-3502

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): DR. MARIO JOSÉ DELGADO AVENDAÑO

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## INTRODUCCIÓN

El Neuroblastoma (NB) es un tumor maligno de origen neural que deriva de las células de la cresta neural que colonizan los nódulos ganglionares de la cadena simpática, desde el cuello hasta la pelvis, así como la médula adrenal de las glándulas suprarrenales [1]. Se considera que uno de los mecanismos que conducen al desarrollo tumoral es un fallo en la respuesta a las señales de diferenciación y maduración celular, sin embargo, la etiología como tal se desconoce [2].

Es el tumor sólido, extracraneal, más común en la edad pediátrica y el cáncer más frecuente en niños menores de 12 meses, representa cerca del 10% de todos los tumores en niños y es el responsable de aproximadamente el 15% de las muertes por cáncer infantil [3]. En Estados Unidos, países europeos y Australia la incidencia varía entre 7 y 14 casos por millón de niños/año [4, 5]. En países subdesarrollados la incidencia es baja y generalmente no se reportan más de 6 casos por millón de niños/año [6].

En la mayoría de las series, la edad media al diagnóstico es de 2 años, un 90% de los casos se diagnostican antes de los 5 años, siendo muy raro en niños mayores de 10 años. Se describe una ligera predominancia en el sexo masculino con una relación hombre-mujer de 1.1:1 [2].

El neuroblastoma familiar, que comprende entre el 1-2% de los casos, se debe a una mutación en el gen AKL (75-80%) y en menor medida a la mutación del gen PHOX2B (5%). Sin embargo, más del 98% de los casos de NB son esporádicos [7, 8].

La localización del tumor primario es variable y cambiante con la edad; las manifestaciones clínicas se darán en función de su localización y del grado de invasión a los tejidos vecinos, por lo que serán variables también. La mayoría de los tumores aparecen en abdomen (75%), la glándula suprarrenal es uno de los sitios predilectos, hasta un 40% en lactantes mayores y un 25% en los niños pequeños. El segundo sitio en predilección será tórax, con un 15% de los casos y cuello con un 5% de ellos [9].

Se describen algunos síndromes para neoplásicos como el Opsoclonus - mioclonus - ataxia (SOMA), en el 2% a 3% de los NB de nuevo diagnóstico, este consiste en movimientos rápidos y caóticos de los ojos, ataxia y mioclonías. De forma interesante, este síndrome se relaciona con tumores de pronóstico favorable ya que es manifestación de una respuesta inmunológica, del huésped, contra el tumor [10,11]. Sin embargo, hasta el 80% de estos pacientes desarrollan algún tipo de déficit neurológico, incluyendo retraso del desarrollo psicomotor y anormalidades del comportamiento y no es infrecuente que las manifestaciones del SOMA recurran o persistan a pesar de la extirpación del

tumor [12, 13]. Se describe también el síndrome de péptido vasoactivo intestinal, el cual consiste en diarrea acuosa intratable, asociada a distensión abdominal, hipocalcemia y deshidratación, se relaciona directamente con tumores secretores del péptido vasoactivo intestinal, generalmente maduros (GNB o GN) y de buen pronóstico, y a diferencia del SOMA, remover el tumor usualmente resuelve las manifestaciones del síndrome por completo [14, 15].

Al diagnóstico, cerca del 50% de los pacientes, tendrán enfermedad metastásica. El NB metastatiza por diseminación linfática y hematológica, siendo los sitios más afectados, los nódulos linfáticos, médula ósea, hueso, órbitas, hígado y piel (tejido subcutáneo). En pocas ocasiones hay metástasis a pulmón o SNC al diagnóstico, sin embargo, estos sitios si se ven frecuentemente involucrados en recaídas o etapas finales de la enfermedad [16, 17, 18].

El diagnóstico de neuroblastoma se confirma mediante la evidencia histológica de células de origen neural o por la diferenciación de estas por microscopía de luz o inmunohistoquímica y de forma alternativa, en aquellos pacientes que tienen comprometida la médula ósea, el hallazgo de células neuroblásticas asociado a la excreción aumentada de catecolaminas o sus metabolitos en orina [19]. El objetivo de los estudios iniciales será, desde luego, establecer el diagnóstico y definir de forma precisa la extensión de la enfermedad. En los estudios de extensión se incluyen el ultrasonido, la tomografía axial y la resonancia magnética, cada uno de ellos con ventajas, desventajas e indicaciones puntuales en cada caso [20]. La Gammagrafía con Meta-yodo-benzil-guanidina (MIBG) ahora es parte de la evaluación integral de estadiaje y evaluación de respuesta y es el estudio de elección para evaluar hueso y médula ósea en busca de metástasis [21]. Los estudios radiológicos son muy importantes antes del abordaje quirúrgico ya que permiten identificar dificultades tales como el compromiso de estructuras vasculares vitales o el eje vertebral. Se describe en la literatura que sólo un 72% de los tumores son resecables [22].

Desde el punto de vista histológico, los neuroblastomas se pueden clasificar según su grado de diferenciación como: Ganglioneuroma (GN), Ganglioneuroblastoma (GNB) y Neuroblastoma (NB). Todos considerados una misma enfermedad con un amplio espectro de presentación; en uno de sus extremos encontramos al NB indiferenciado, compuesto por células pequeñas, redondas, con escaso citoplasma y núcleo hipercromático, que juntas forman nidos en la matriz fibrovascular, formando las típicas rosetas de Homer-Wright. En contraste, el GN maduro se compone de células ganglionares maduras y células de Schwann. En el GNB se encuentra todo el espectro de diferenciación celular entre el NB y el GN; se subclasifica en difuso, nodular e intermixto, siendo el nodular el de peor pronóstico [23].

El oncogén N-MYC, se sobre expresa en el 30% de los casos de NB, amplificando el brazo distal del cromosoma 2. Hasta la fecha es el marcador biológico más importante y de valor pronóstico desfavorable, reconocido por todos los grupos de estudio de esta enfermedad. Los pacientes con N-MYC amplificado tienden a tener progresión más rápida del tumor y peor pronóstico, incluso cuando tienen otros factores de pronóstico favorable. Se reconocen otros factores de pronóstico desfavorable como un tumor avanzado, edad mayor a 18 meses, histología desfavorable, diploidía y pérdida de material en el cromosoma 1p36. [24, 25].

El Sistema Internacional de Estadaje para Neuroblastoma, INSS por sus siglas en inglés, nace con el fin de uniformar el estadaje de pacientes con NB para efecto de ensayos clínicos y estudios biológicos alrededor del mundo [19]. En el presente estudio utilizamos esta clasificación para estadaje de nuestra población. Algunos sistemas de estadaje alternativos, como el INRGSS (*International Neuroblastoma Risk Group Classification System*) han cobrado importancia en los últimos años, principalmente porque confieren la ventaja de hacer estadaje de la enfermedad, independientemente de la extensión del tumor en la resección quirúrgica y prever mediante factores de riesgo definidos por imágenes, IDRFs por sus siglas en inglés, la reseabilidad del tumor y las posibles complicaciones a las que se enfrentará el cirujano oncólogo [26].

Las modalidades de tratamiento utilizadas en el NB son cirugía, quimioterapia, trasplante autólogo de células madre (pacientes de alto riesgo), radioterapia, terapia con agentes diferenciadores y más recientemente la inmunoterapia. La escogencia de la modalidad y el orden en que se apliquen los tratamientos dependerá de la clasificación de riesgo, según sea bajo, intermedio o alto y de algunas características particulares de cada caso [27, 28].

En Costa Rica se ha usado históricamente el protocolo de tratamiento de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA) para los de bajo y mediano riesgo y el protocolo europeo HR-NB-1 ESIOP, para los de alto riesgo.

El desenlace de los pacientes con NB dependerá del estadaje, con una sobrevida global que alcanza el 99% en tumores localizados, con factores de buen pronóstico y no más de un 40-50% en aquellos con enfermedades de alto riesgo [29].

A pesar de la experiencia y los estudios internacionales entorno a esta neoplasia, para la comunidad médica sigue siendo un enigma, dado su comportamiento biológico y clínico tan diverso, que varía desde tumores de diagnóstico incidental, con regresión espontánea o diferenciación hacia una neoplasia benigna, hasta aquellos que debutan con tumores metastásicos y de comportamiento muy agresivo, con bajas tasas de supervivencia a pesar de los tratamientos actuales [30, 31].

En Costa Rica contamos con 2 estudios previos que nos describen en 1970 y 1990 la experiencia del país con esta enfermedad. Los datos descriptivos y clínicos nos permitirán comparar el comportamiento de la enfermedad a través del tiempo en nuestro país y tener información actualizada para el análisis de esta a la luz de las tendencias a nivel mundial.

## **JUSTIFICACIÓN**

Nuestro país, a pesar de tener indicadores de salud comparables con los de primer mundo y un sistema de seguridad social prácticamente universal, tiene un importante rezago en registro y análisis de datos propios e investigación biomédica.

A nivel nacional se documentan dos estudios, uno publicado en 1970 y el otro en 1990, ambos por el Dr. Francisco Lobo y sus colaboradores, en el último se describe la experiencia nacional con 76 pacientes con Neuroblastoma entre 1970 y 1988, nos reporta una sobrevida global en estadios I-II de 74%, EIII 38% y IV de 4% a 12 meses. Gracias a los avances en biología molecular, estudios de imagen y protocolos de tratamiento, hoy tenemos nuevas características y variables que analizar.

En el Hospital Nacional de Niños, al ser el centro de referencia nacional para enfermedades oncológicas, recibimos y tratamos a todos los pacientes con el diagnóstico de NB en el país; Este estudio intenta servir de base para el análisis demográfico y de tendencias, en los últimos 11 años, del Neuroblastoma en Costa Rica.

## **OBJETIVOS**

### *Objetivo general*

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma, atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018.

### *Objetivos específicos:*

- A. Describir las características demográficas de los pacientes.
- B. Describir las características clínicas de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico anatomopatológico.
- C. Identificar los abordajes terapéuticos utilizados (cirugía, quimioterapia, radioterapia) según el diagnóstico y estadiaje del paciente.
- D. Describir los eventos que se dan en este grupo de pacientes (estabilidad de la enfermedad, recaída, progresión y fallecimiento).
- E. Identificar la frecuencia de supervivencia global relativa y supervivencia libre de enfermedad de la población en estudio.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Diseño del estudio*

Este estudio es descriptivo y analítico, de tipo observacional y retrospectivo. Partimos de una lista inicial de pacientes con el diagnóstico de Neuroblastoma, depurada al comparar el registro del departamento de Estadística, Patología y Oncología de nuestro centro, designando un código de caso a cada paciente para guardar la confidencialidad y sensibilidad de la información.

Los datos se obtienen a partir del registro médico, expediente físico y digital (*MediSys, EDUS*) de los pacientes, así como información registrada por el servicio de Oncología y del Laboratorio Clínico y de Investigación del Hospital Nacional de Niños. La información fue recopilada con base en una hoja de recolección de datos previamente estructurada para este estudio.

### *Población del estudio*

Todos los pacientes con el diagnóstico Neuroblastoma atendidos y en seguimiento por el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” durante el periodo que comprende de enero 2008 a diciembre 2018.

Esta población engloba la totalidad de pacientes a nivel nacional con este diagnóstico, ya que somos el centro de referencia para todo menor de 13 años.

### *Criterios de inclusión*

- **Rango de edad:** 0 a 13 años.
- **Género:** Sin restricción.
- **Etnia:** Sin distinción
- **Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables:** población pediátrica menor de 13 años con diagnóstico de neuroblastoma.

### *Criterios de exclusión*

- Pacientes con expediente clínico extraviado.
- Pacientes con expediente electrónico o físico incompleto, que no cuenten con al menos el 50% de las variables de interés para el estudio.

### ***Tamaño de la muestra***

Se utilizó el total del universo de los pacientes con diagnóstico de Neuroblastoma del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, diagnosticados y tratados en el periodo que comprende de enero 2008 a diciembre del 2018.

**Se revisaron 62 expedientes clínicos.** Excluyéndose posteriormente 4 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión:

- 2 por haberse cambiado el diagnóstico inicial, tras estudios complementarios y consultorías internacionales.
- 2 por encontrarse fuera de la temporalidad del estudio.

Se obtiene una **muestra final de 58 pacientes.**

### ***Análisis de los datos***

Se introdujo la base de datos en Excel ® y se realizó el análisis con el programa estadístico STATA® 14.2.

Se utilizaron diferentes modelos estadísticos mediante tablas de frecuencias simples y tablas de asociación o contingencia para las variables cualitativas. La prueba de *Levene* para verificar la homogeneidad de varianzas, la prueba paramétrica de *Welch Anova* para la comparación de promedios, que asume varianzas desiguales, la prueba de *Fisher's o chi-cuadrado* para probar asociación entre dos variables cualitativas, El análisis de sobrevida se realiza mediante la técnica de *Kaplan-Meier* y se utiliza la prueba de *Log Rank*, para probar la igualdad de las curvas de sobrevida y finalmente para el análisis multivariado se utiliza el *modelo de regresión de Cox* (Modelo de riesgos proporcionales) en asociación con la prueba de *Wald* para probabilidades asociadas.

Para el cálculo de incidencias se tomaron las estimaciones nacionales del censo de población por años calendario, según provincia y grupos especiales de edades, del año 2000 al 2019, realizado por el Instituto Nacional de Estadística y Censos; Tomando como población total a todos aquellos habitantes de 0 a 13 años.

Con respecto al análisis del estado nutricional de los pacientes, se utiliza la Calculadora del percentil del IMC para niños y adolescentes del CDC disponible en la página Web: <https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/bmi/calculator.html>.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños con el código CEC- HNN- 013-2019.

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont, las demás guías internacionales y la Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 9234.

En este estudio no se vulneró el principio de justicia, los pacientes fueron sujetos de la investigación, únicamente por su diagnóstico en común y se reclutan sin hacer distinción entre clases sociales, etnia o género. El principio de autonomía y respeto a las personas se cumple a cabalidad, no hubo contacto con pacientes ni familiares, únicamente se revisan sus expedientes como se describe en apartados anteriores.

El derecho a la confidencialidad se respetó mediante la implementación de códigos de caso, no se utilizó el nombre de ninguno de los pacientes en los documentos elaborados, se resguardó y utilizó la información con seguridad y precaución mediante cerraduras digitales.

Se pretende con este estudio nutrir el conocimiento de la comunidad médica en beneficio de los pacientes con el diagnóstico de Neuroblastoma, sin generar daño alguno, por su naturaleza descriptiva sin intervención, no excediendo el riesgo mínimo y respetando así el principio de beneficencia.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Esta investigación no cuenta con medios de financiamiento externo y no representó de ninguna manera gastos adicionales para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social. El tiempo dispuesto para la revisión de expedientes clínicos, análisis de datos y confección del presente documento, se encuentra fuera del horario laboral de los investigadores.

Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

## RESULTADOS

Presentamos los resultados tras analizar los datos de los 58 pacientes, con el diagnóstico de Neuroblastoma, tratados en el Hospital Nacional de Niños en el periodo comprendido entre enero del 2008 y diciembre del 2018.

### 1. *Análisis descriptivo*

#### a. *Demografía:*

- i. **Sexo:** El 50% de los pacientes con Neuroblastoma son hombres. Es decir que hay una relación hombre-mujer de 1:1 (Gráfico 1).
- ii. **Edad al diagnóstico:** EL Neuroblastoma se diagnostica en Costa Rica a una edad promedio de 2.2 años. El 75% de los pacientes se diagnosticaron antes de los 36 meses y el 65% tienen menos de 24 meses de edad al diagnóstico. El rango de edades al diagnóstico va desde el mes hasta los 10.7 años de vida (Gráfico 2). Al agruparlos por edad, de 0 a 18 meses se encontró el 47% de la población en estudio, el 41% de 19 a 60 meses y el 12% lo representaron los pacientes de 61 meses y más (Gráfico 3). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad al diagnóstico para hombres y mujeres (Gráfico 4) (Cuadro 1).
- iii. **Provincia de Residencia:** En lo que respecta a la distribución por provincia de procedencia de los pacientes con NB, San José y Alajuela ocupan el primer lugar con un 26 y 24 % respectivamente, siendo que la mitad de la población se concentra en estas dos provincias. Cartago 16%, Heredia 14%, Guanacaste y Puntarenas con un 9% y Limón con un 3% de los casos (Gráfico 5).
- iv. **Incidencia acumulada:** Los años del estudio se agruparon en tres trienios y un bienio. La incidencia acumulada en Costa Rica es de 5.6 casos nuevos por cada 100.000 habitantes menores de 13 años. Con un comportamiento como de sierra, alto en los trienios del 2008 al 2010 y 2014 al 2016 y bajo en los otros grupos de años (Gráfico 6) (Cuadro 2).
  1. **Incidencia acumulada por edad:** La tasa de incidencia acumulada del neuroblastoma por grupos de edad fue decreciendo, siendo 17,3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes en los niños de 1 a 2 años y 0,4 casos nuevos por cada 100.000 habitantes en los niños de 11 a 13 años (Cuadro 3) (Gráfico 7).

2. ***Incidencia acumulada por provincia:*** Las provincias con mayor tasa de incidencia acumulada por neuroblastoma son Cartago y Heredia con 7.6 y 7.3 casos por 100.000 habitantes menores de 13 años respectivamente (Cuadro 4) (Gráfico 8).

b. ***Características clínicas:***

- i. ***Estado Nutricional:*** El 90,4% de los pacientes pediátricos con Neuroblastoma se encuentran eutróficos al diagnóstico. Menos del 5% presentan otros estados, tales como bajo peso, falla para progresar u obesidad (Gráfico 9).
- ii. ***Síntomas al diagnóstico:*** En el 10% de los pacientes el diagnóstico se hace de forma incidental. En los pacientes sintomáticos, los síntomas más frecuentes al diagnóstico son la masa abdominal palpable y los constitucionales (anorexia, astenia, pérdida de peso involuntaria) con el 20,7% y el 15,7% del total de pacientes sintomáticos (Gráfico 10).
- iii. ***Duración de síntomas previo al diagnóstico:*** El promedio de duración (días) de los síntomas previo al diagnóstico de los pacientes pediátricos con Neuroblastoma es de  $32,5 \pm 23,7$  días, con un rango entre 4 días y 90 días, en el 75% de los pacientes se realizó el diagnóstico tras 45 días o menos de inicio de los síntomas (Gráfico 11) (Cuadro 5).
- iv. ***Análisis de laboratorio***
  1. ***Alteraciones bioquímicas / hematológicas:*** Sólo el 20,7% de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma presentó hiperuricemia y/o anemia al diagnóstico (Gráfico 12).
  2. ***Catecolaminas en orina al diagnóstico:*** No se encontró registro de catecolaminas en orina para todos los pacientes incluidos en el estudio. Solo 45 pacientes tuvieron reporte para dopamina y epinefrina en orina y 47 pacientes para norepinefrina. El 78% de los pacientes tuvo excreción elevada de **dopamina**, el 20% tuvo excreción elevada de **epinefrina** y el 49% tuvo niveles de **norepinefrina** elevados al diagnóstico (Gráfico 13, 14 y 15).
  3. ***Deshidrogenasa Láctica:*** Se clasifica en tres grupos, según el número de veces por encima del valor normal. El 35.6% de los pacientes tuvo valores por encima de 1000 (3 veces el nivel normal), el 26.7% por

encima de 1500 (5 veces el nivel normal) y el 11% por encima de 2500 (8 veces el valor de referencia) (Gráfico 16).

c. *Características del tumor*

- i. **Sitio anatómico del tumor primario:** El sitio anatómico predilecto por el tumor primario fueron las glándulas suprarrenales en el 55.2% de los casos. En segundo lugar, encontramos tumores a nivel retroperitoneal, no suprarrenales, en un 14% de los casos. A nivel cervical en 9% y mediastinal en un 7% de los casos. Otras sedes (paravertebral, presacro y abdominal no retroperitoneal), se agrupan para conformar el 15% de los casos en conjunto (Gráfico 17).
- ii. **Biopsia:** Se realiza biopsia en el 97% de los casos, ya sea del tumor primario o metástasis, no se hace aquí diferencia entre técnicas de biopsia o sitio de toma de biopsia. (Gráfico 18).
- iii. **Grado de diferenciación:** Según la clasificación morfológica, en los estudios histológicos, el 91% de los pacientes pediátricos con diagnóstico de esta enfermedad presentó un tumor indiferenciado tipo Neuroblastoma, el 3% un Ganglioneuroblastoma y el 2% un Ganglioneuroma (Gráfico 19).
- iv. **Estadía:** Según las Clasificación INSS el 71% de los pacientes fueron estadio III y IV con 28% y 43% respectivamente. El 15.5% fueron estadio I y los estadios II y IV-S comparten en 6.9% cada uno (Gráfico 20).
- v. **Estatus del N-MYC:** Al 93% de la población con el diagnóstico de Neuroblastoma se le realizó la prueba para determinar el estatus oncogén N-MYC, de estos el 26% presentó N-MYC amplificado y la mayoría, el 74%, no amplificado. En el 7% de los pacientes no se encontró el dato del estatus del N-MYC (Gráfico 21 y 22).
- vi. **Enfermedad metastásica:** El 69% de los pacientes con diagnóstico de NB presentó enfermedad metastásica al diagnóstico y/o durante la evolución de su enfermedad. Las metástasis óseas ocupan el primer lugar en un 22% de los casos, seguido de la médula ósea en un 20.7 de los casos. Otras sedes frecuentes fueron la ganglionar (13.4%), hígado (12.2%), órbitas (11%) y pulmón en el 6.1% de los casos (Gráfico 23). El 70.2 % de los pacientes tuvo infiltración a médula ósea al diagnóstico (Gráfico 24).

- vii. **Clasificación por grupo de riesgo:** El 58.6% de los pacientes se clasificaron como de alto riesgo, el 27.6% de riesgo bajo y el 13.8 % de riesgo intermedio (Gráfico 25).

**d. Modalidad terapéutica**

- i. **Quimioterapia:** El 86.2% de los pacientes reciben quimioterapia de **primera línea** (Gráfico 26), de estos el 60% recibió tratamiento según protocolo NR-NB-1 ESIOP. El 14% según protocolo Centroamericano de riesgo intermedio, 12% protocolo centroamericano de bajo riesgo y un 10% recibe protocolo de Sloan Kettering Cáncer Center (SKC) (Gráfico 27). El 26.3 % recibe tratamiento de **segunda línea** (Gráfico 28), de estos el 46.7% recibe TDV, el 40% ICE y el 13.3% HR-NB-1 ESIOP (Gráfico 29). Por último, sólo 4 pacientes en el estudio (6%), recibe tratamiento de **tercera línea**, tres de ellos recibe ICE y uno otra modalidad de tratamiento. Los dos pacientes en estadio IV-S no recibieron ningún tipo de tratamiento médico o quirúrgico. Ambos se encuentran en remisión clínica a los 11 y 2 años desde su diagnóstico.
- ii. **Cirugía:** Se realiza cirugía del tumor primario y/o resección de recidivas tumorales en el 87.9% de los pacientes (Gráfico 30). En 6 pacientes la cirugía fue el tratamiento único (5 en estadio I y 1 en estadio II), todos actualmente en remisión clínica.
- iii. **Radioterapia:** El 34.5% de los pacientes recibe Radioterapia a lo largo de su enfermedad, ya sea de forma terapéutica o paliativa (Gráfico 31).
- iv. **Ácido 13-cis-retinoico:** El 43% de los pacientes pediátricos con Neuroblastoma recibieron CIS retinoico como parte de su tratamiento (Gráfico 32).
- v. **Trasplante autólogo de células madre:** En el periodo de tiempo del estudio se trasplantaron 10 pacientes (32.3%) con Neuroblastoma en Costa Rica (Gráfico 33).

**e. Eventos clínicos:**

- i. **Recaída:** De los 58 pacientes pediátricos con el diagnóstico de NB, el 19% (11 pacientes) presenta al menos una recaída en algún punto de la evolución de su enfermedad (Gráfico 34).

- ii. **Progresión:** El 24,1% de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma presentó progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento empleado. (Gráfico 35).
- iii. **Remisión clínica:** El 50% de los pacientes vivos se encuentran en remisión clínica cuando finaliza el estudio.
- iv. **Muerte:** Al finalizar el estudio, 20 de los 58 pacientes (34.5%) han fallecido. El 90% de ellos fallece por progresión de la enfermedad y el 10% por complicaciones asociadas al tratamiento. Vive el 65.5% (38) de los pacientes con el diagnóstico de NB en Costa Rica (Gráfico 36).

## 2. *Análisis estadístico*

El estadio tumoral se relaciona con la edad, así en el grupo de edad de 0 a 18 meses más de la mitad (15 pacientes) se distribuirán entre los estadios III al IV. De estos solamente el 15% fueron estadio IV-S. En el grupo de 19 a 60 meses, más de la mitad fueron estadio IV y el 92% de los niños en este rango de edad fueron estadio III o IV. En niños mayores de 5 años, cerca de la mitad fueron estadio I y el otro estadio IV (Gráfico 37).

En todos los grupos de edad, la sede suprarrenal fue la localización más frecuente del tumor primario. Llama la atención que sólo en el grupo de 0 a 18 meses se encontraron pacientes con tumores mediastinales (Gráfico 38).

En los pacientes menores de 5 años, predominan las metástasis ganglionares, a hueso y médula ósea (58%). En los mayores de 5 años no hubo pacientes con metástasis en estas sedes y llama la atención que hay un porcentaje considerablemente mayor de metástasis a pulmón en este grupo edad (28%) versus el 4% reportado en menores de 5 años (Gráfico 39).

La amplificación de oncogén N-MYC y la edad resultan ser variables dependientes, prueba exacta de Fisher's = 0,000. En el grupo de edad de 0 a 18 meses el 96% tuvo N-MYC no amplificado, mientras que el grupo de 19 a 60 meses más de la mitad (56%) tuvo amplificación de oncogén y en los pacientes mayores de 5 años el 100% fue no amplificado (Gráfico 40).

Con respecto a la clasificación de riesgo, los porcentajes son muy similares por sexo, no existe asociación entre estas variables (Gráfico 41).

Existe asociación entre la clasificación del riesgo y la edad; es decir, estas dos variables son dependientes, prueba exacta de Fisher's = 0,007. En el grupo de edad de 0 a 18 meses hay una distribución en la clasificación de riesgo más o menos homogénea, con el mismo porcentaje de

pacientes de alto y bajo riesgo, así como en el grupo de mayores de 5 años. Muy diferente a lo encontrado en el grupo de 19 a 60 meses, donde el 83% de los pacientes se clasificaron de alto riesgo (Gráfico 42).

No se observó relación entre los niveles de catecolaminas en orina o valores de DHL séricos, localización del tumor y la clasificación de riesgo de los pacientes (Gráfico 43-50).

El sitio anatómico más frecuente resultó el área la suprarrenal con el 47,1% de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma, y en esa área el síntoma que más se presentó fue la masa palpable a nivel abdominal, como lo fue la masa palpable a nivel cervical cuando fue esta la localización. Existe asociación entre el sitio anatómico del neuroblastoma y los síntomas presentados; es decir, estas dos variables son dependientes, prueba exacta de Fisher's = 0,002. (Gráfico 51)

Al promediar los días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico según la localización del tumor, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las 5 localizaciones más frecuentes; en el 75% de las pacientes con neuroblastoma en el área suprarrenal izquierda la duración de los síntomas previos al diagnóstico fue 45 días o menos, en el área suprarrenal derecha 38 días o menos, retroperitoneal 54 días o menos, en el área cervical 49 días o menos y en la región mediastinal 30 días o menos. El promedio de la duración de los síntomas previos al diagnóstico en los cinco sitios anatómicos es estadísticamente similar entre ellos. ( $p = 0,3909$ ) (Gráfico 52) (Cuadro 6).

### ***3. Análisis de sobrevida libre de enfermedad***

En general, el promedio de tiempo de sobrevida libre de enfermedad desde la fecha de fin de tratamiento hasta la fecha de la última condición por paciente es 3,7 años, la sobrevida mediana por paciente 3,0 años; es decir, el 50% de los pacientes sobreviven libres de enfermedad al menos 3,0 (Cuadro 7).

El promedio de sobrevida libre de enfermedad desde la fecha de fin de tratamiento hasta la fecha de última condición en los pacientes de 0 a 18 meses es 4,7 años y la mediana de sobrevida libre de enfermedad por paciente de 3,4 años; es decir, el 50% sobrevivirá 3,4 años o más sin enfermedad; en los pacientes de 19 a 60 meses de edad el promedio de sobrevida libre de enfermedad es 2,3 años y la mediana 1,1 años; es decir, el 50% sobrevivirá 1,1 años o más sin enfermedad y en los pacientes con 61 meses y más de edad el promedio de sobrevida libre de enfermedad desde la fecha de fin de tratamiento hasta la fecha de última condición es +2,8 años y la mediana 3,8 años; es decir, el 50% sobrevivirá 3,8 años o más sin enfermedad (Cuadro 8). La sobrevida libre de enfermedad desde la fecha de fin de tratamiento hasta la fecha de última condición es mayor para los pacientes de 0 a 18 meses que para los otros dos grupos de edad. (Gráfico 53).

El promedio de sobrevida libre de enfermedad desde la fecha de fin de tratamiento hasta la fecha de última condición en los pacientes con **N-MYC amplificado** fue 2,3 años y la mediana de sobrevida libre de enfermedad por paciente de 6,1 meses; es decir, el 50% sobrevivirá libre de enfermedad al menos 6,1 meses. En los pacientes con **N-MYC no amplificado** el promedio de sobrevida libre de enfermedad desde la fecha de fin de tratamiento hasta la fecha de última condición fue 4,0 años y la mediana 3,1 años; es decir, el 50% sobrevivirá libre de enfermedad al menos 3.1 años (Cuadro 9). Las curvas de sobrevida libre de enfermedad son diferentes; la sobrevida libre de enfermedad desde la fecha de fin de tratamiento hasta la fecha de última condición es mayor en los pacientes con N-MYC no amplificado. (Gráfico 54).

Según la clasificación de riesgo, las curvas de sobrevida libres de enfermedad son diferentes; la sobrevida libre de enfermedad es mayor en los pacientes de riesgo intermedio y bajo que en los pacientes de riesgo alto. (Gráfico 55).

Las curvas de sobrevida libres de enfermedad para los estadios III y IV son similares. (Gráfico 56).

#### **4. *Análisis de sobrevida Global***

De forma general, el 40,0% de los pacientes sobrevivirá desde la fecha del diagnóstico al menos 5,6 años (Gráfico 57). El 50% de los pacientes (aproximadamente 29 pacientes) sobreviven 2,9 años o menos y el otro 50% de los pacientes sobreviven 2,9 años o más (Cuadro 10).

Las curvas de sobrevida entre hombre y mujeres son similares, es decir la sobrevida desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de última condición es similar por sexo. (Gráfico 58).

El promedio de sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última condición en los pacientes de 0 a 18 meses es 5,2 años y la mediana de sobrevida por paciente de 4,2 años; es decir, el 50% de los pacientes entre 0 a 18 meses (13 pacientes aproximadamente) sobrevivieron 4,4 años o más; en los pacientes de 19 a 60 meses de edad el promedio de sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última condición es 3,1 años y la mediana 1,7 años; es decir, el 50% sobrevivirá 1.7 años o más y en los pacientes con 61 meses y más de edad el promedio de sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última condición es 2,1 años y la mediana 1,7 años; es decir, el 50% sobrevivirá al menos 1.7 años. Las curvas de sobrevida según grupo de edad son diferentes; la sobrevida desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de última condición es mayor para los pacientes de 0 a 18 meses que los otros dos grupos de edad. (Cuadro 11) (Gráfico 59).

El promedio de sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última condición en los pacientes con N-MYC amplificado fue 2,7 años y la mediana de sobrevida por paciente 1,6 años; es decir, el 50% de los pacientes con N-MYC amplificado vivirán 1.6 años o más, mientras que los

pacientes con N-MYC no amplificado vivirán 3.4 años o más, siendo el promedio de sobrevida global en este grupo de 4,4 años (Cuadro 12) (Gráfico 60).

El promedio de sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última condición en los pacientes de **alto riesgo** es 3,4 años y la mediana de sobrevida por paciente de 2,1 años; es decir, el 50% sobrevivirá 2.1 años o más; en los pacientes de **riesgo intermedio** el promedio de sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última condición es de 2,8 años y la mediana 3,2 años; es decir, el 50% sobrevivirá 3.1 años o más y en los pacientes con **bajo riesgo** el promedio de sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última condición es 5,7 años y la mediana 4,8 años; es decir, el 50% sobrevivirá 4.8 años o más (Cuadro 13). Así, las curvas de sobrevida son diferentes; la sobrevida desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de última condición es mayor en los pacientes de riesgo intermedio y bajo que en los pacientes de riesgo alto (Gráfico 61).

El promedio de sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última condición en los pacientes con **estadio tumoral I** es 6,8 años y la mediana de sobrevida por paciente de 5,1 años; es decir, el 50% sobrevivirá 5.1 años o más; en los pacientes con **estadio tumoral II** es 2,5 años y la mediana 1,9 años; es decir, el 50% sobrevivirá 1,9 años o más; en los pacientes con **estadio tumoral III** el promedio de sobrevida es 3,4 años y la mediana 3,2 años; es decir, el 50% sobrevivirá 3,2 años o más; en los pacientes con **estadio tumoral IV** el promedio de sobrevida 3,2 años y la mediana 1,8 años; es decir, el 50% sobrevivirá 1,8 años o más; y en los pacientes con **estadio tumoral IV-S** el promedio de sobrevida es 6,2 años y la mediana 6,3 años; es decir, el 50% sobrevivirá 6,3 años o más (Cuadro 14). Las curvas de sobrevida son diferentes; la sobrevida desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de última condición es mayor para los pacientes con estadio I, II y IV-S que en los estadios III y IV (Gráfico 62).

### ***5. Análisis multivariado***

Se ajustaron modelos de regresión de Cox con la variable dependiente “Tiempo (meses) entre la fecha del diagnóstico y la fecha de última condición” y con cada una de las variables independientes y se evaluó su significancia al 25%. Las variables que resultaron significativas al 25% fueron: edad al diagnóstico, estadio y estatus del oncogén N-MYC, no se excluyó ninguna. (Cuadro 15).

El riesgo de recaída de un paciente promedio con diagnóstico de neuroblastoma en el HNN, es aproximadamente 11 veces mayor, si el paciente presentó N-MYC amplificado comparado con un paciente promedio que no lo presentó (Cuadro 16).

En el HNN, el riesgo de morir de un paciente promedio con el diagnóstico de Neuroblastoma es aproximadamente 9 veces mayor, si el paciente presentó el oncogén N-MYC amplificado comparado

con un paciente promedio con N-MYC no amplificado, manteniendo las demás variables constantes. Los pacientes promedio con edades al diagnóstico entre 0 a 18 meses tienen un 5,2% menos probabilidad de morir por neuroblastoma, comparado con un paciente promedio mayor de 5 años, manteniendo las demás variables constantes. Los pacientes promedio con edades al diagnóstico entre 19 a 60 meses tienen un 12,2% menos probabilidad de morir por neuroblastoma, comparado con un paciente promedio mayor de 5 años, manteniendo las demás variables constantes (Cuadro 17) (Gráfico 63).

## DISCUSIÓN

Se realiza un análisis descriptivo, con cruce de variables y estimación de sobrevida global y libre de enfermedad de los pacientes con el diagnóstico de Neuroblastoma, atendidos en el Hospital Nacional de Niños, entre el 2008 y el 2018.

En nuestro país el neuroblastoma se distribuye por sexo con una relación hombre-mujer de 1:1, diferente a lo descrito en la mayoría de las series a nivel internacional, donde hay una ligera predominancia del sexo masculino. La edad media al diagnóstico fue 2 años, con un 87% de los casos diagnosticados en menores de 5 años y sólo 1 paciente que sobrepasaba los 10 años de vida, lo que nos confirma que, al igual que en otras regiones del mundo, en nuestro país el NB es un tumor de niños pequeños predominantemente.

Reportamos una incidencia de 5.6 casos nuevos, por cada 100.000 niños y una tasa de incidencia acumulada de 2 o menos casos nuevos por cada 100.000 niños entre 0 y 12 años, similar a lo reportado por Brodeur, et al en estados unidos y por Delfa y sus colaboradores en la Unión Europea. En los países latinoamericanos se reporta, en general, una incidencia menor, mas no es el caso de nuestro país que en general goza de índices de salud similares a los países desarrollados. La tasa de incidencia acumulada del neuroblastoma por grupos de edad es decreciente; es decir, a mayor edad menor es la tasa de incidencia.

Los datos demográficos resultan interesantes porque a pesar de que el 50% de los pacientes con este diagnóstico residen en San José y Alajuela, cuando se analiza la tasa de casos por provincia es Cartago y Heredia quienes reportan el mayor número de casos por cada 100. 000 niños, entre 0 y 12 años, en el país. Llama la atención la tasa tan baja de casos nuevos que tiene la provincia de Limón con respecto a las demás. Se ha descrito en la literatura internacional que la incidencia de NB es menor en la población afrodescendiente, sin embargo, no hacemos en este estudio un análisis específico con respecto a los grupos étnicos.

Así mismo analizamos las características clínicas de los pacientes y el modo de presentación del tumor. El 90% de los pacientes tenía un estado nutricional normal para la edad y talla, no es esperado entonces, en este tipo de tumor, ver pacientes adelgazados en el momento del diagnóstico. Al debut, los síntomas se analizan por casos debido a que un mismo paciente puede presentar más de un síntoma simultáneamente. La masa abdominal palpable y los síntomas constitucionales como astenia y anorexia son las manifestaciones más frecuentes al diagnóstico. En frecuencia menor al 10% de los casos encontramos el dolor, vómitos, insuficiencia respiratoria, fiebre y masas en otras localizaciones diferentes a la abdominal. Con una frecuencia menor al 5% se agrupan otros síntomas

menos comunes como distensión abdominal, síndrome de compresión medular, nódulos cutáneos, retención aguda de orina, diarrea, constipación, síndrome de opsoclonus-mioclonus-ataxia, hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda. Los síntomas estarán en relación directa con la localización del tumor y el compromiso de estructuras vecinas o distantes. Al igual que en otras series internacionales, la incidencia de síndromes para-neoplásicos como el SOMA es muy baja, en nuestro estudio solamente dos pacientes lo presentaron. Se describe en la literatura que esta entidad se relaciona con buen pronóstico, ambos pacientes se encuentran vivos y en remisión clínica tras 4 y 5 años del diagnóstico.

Los análisis de laboratorio que se solicitan en el momento de las evaluaciones diagnósticas iniciales toman en cuenta el hemograma, un perfil bioquímico completo, niveles de deshidrogenasa láctica sérica y el análisis urinario de excreción de catecolaminas. Reportamos en esta serie que solo el 20,7% de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma presentó alteraciones bioquímicas y/o hematológicas al diagnóstico, es una incidencia baja y el dato se debe probablemente al subregistro de la información específica en el expediente clínico de cada paciente. La mayoría de los pacientes, el 98%, tuvo excreción urinaria elevada de alguna de las tres catecolaminas en estudio (dopamina, epinefrina y norepinefrina), siendo la Dopamina la que se encontró elevada en la mayoría de los casos. Actualmente es difícil comparar estos resultados con otras casuísticas ya que en la mayoría de los países europeos y norteamericanos se miden los metabolitos ácidos vanilmandélico (VMA) y ácido homovalínico (HVA) y no las catecolaminas como tal. Con respecto a los valores de DHL, se toma como valor de referencia en niños las 300 U/L, nuestros pacientes presentaron niveles al menos 2 veces el valor normal en el 39% de los casos. Es un reactante de fase aguda muy inespecífico y no correlaciona con el estadio tumoral o el pronóstico.

No hay sorpresas en el sitio anatómico predilecto del tumor primario, tal como se describe en otras series, más de la mitad se presenta en las glándulas suprarrenales, sin lateralidad predominante, tanto en hombres como en mujeres, a cualquier edad y estadio tumoral. Lo que llama la atención es que sólo en los pacientes de 0 a 18 meses se describe la localización mediastinal. Consecuentemente como era de esperar, los síntomas están en completa relación con la localización del tumor o las estructuras que infiltra. De forma interesante, a pesar de que se puede suponer que, si la localización del tumor es más superficial, más temprano se llega al diagnóstico, no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre la localización del tumor y la duración de síntomas previo al diagnóstico.

Se tomó muestra del tumor primario o lesiones metastásicas, para biopsia, en el 97% de los casos. Los análisis histopatológicos nos muestran que predominan ampliamente los tumores

indiferenciados. No fue posible en este estudio clasificar según “Shimada”, en histología favorable y no favorable, los tumores, ya que no para todos tuvimos el índice de cariorexis y la descripción de la cantidad del estroma shwanniano en el reporte de las biopsias.

Como describen la mayoría de los grupos, que estudian esta enfermedad, la amplificación del oncogén N-MYC está presente hasta en el 30% de los tumores, en nuestro estudio alcanzamos el 26% de amplificación habiendo realizado el estudio molecular en el 93% de los pacientes. Es llamativo como la variable edad juega un papel importante en el estatus de este oncogén, teniendo un comportamiento bifásico, siendo mucho menos probable su amplificación en niños menores de 18 meses y mayores de 5 años.

Desde el inicio de los síntomas, estimamos un promedio de 45 días o menos para realizar el diagnóstico en el 75% de nuestros pacientes, tiempo que en general se considera poco tomando en cuenta la complejidad del diagnóstico y la gran variabilidad en el comportamiento tumoral. Aun así, el Neuroblastoma, en nuestro medio, es un tumor que se diagnostica la mayoría de las veces en estadio IV de la enfermedad (43% de los casos), es decir al debut hay diseminación del tumor primario hacia ganglios linfáticos distales, hueso, médula ósea, hígado, piel y/u otros órganos. El estadio III ocupa el segundo lugar en frecuencia con un 28% de los casos; en este caso el tumor es irreseccable, unilateral e infiltra más allá de línea media con o sin compromiso de los nódulos linfáticos regionales o bien un tumor localizado unilateral con compromiso de nódulos regionales contralaterales. Los estadios III y IV tienen peor pronóstico que los estadios menos avanzados I y II, que juntos no alcanzan el 25% de los casos. Siendo esto así para todos los grupos de edad, donde los estadios III y IV abarcan el 50% o más de los casos. Y como caso especial, el estadio IV-S con menos del 10% de los casos, en el que si bien, hay enfermedad metastásica a piel, hígado y/o médula ósea, se limita a niños menores de 18 meses y comportamiento tumoral es totalmente diferente y muy favorable, como comentaremos más adelante.

De forma general reportamos un porcentaje alto de metástasis (69%) y en cerca de un 50% de los casos, la enfermedad metastásica ya estaba presente al debut. Se reportan incidencias muy similares en las mayorías de las series alrededor del mundo. Los sitios principales de metástasis también guardan una relación similar a la descrita en la literatura, siendo hueso y médula ósea las sedes predilectas en niños menores de 5 años. Dado que la médula ósea está frecuentemente infiltrada al diagnóstico, en nuestra serie más del 70%, uno de los criterios diagnósticos es la identificación de células neuroblásticas en el aspirado de médula ósea. Los tumores en la población mayor de 5 años no tienen el mismo comportamiento metastásico, de los 7 pacientes en este rango de edad, ninguno

tuvo metástasis a hueso ni a médula ósea y llama la atención el mayor porcentaje de metástasis a pulmón que en los otros grupos de edad.

La clasificación de riesgo (bajo, intermedio, alto) toma en cuenta factores como el estadiaje tumoral, la edad, el estatus del N-MYC, la ploidia del material genético y la histología. En nuestro estudio, casi el 60% de los pacientes se clasificaron como de alto riesgo, un 28% de bajo riesgo y menos del 15% de riesgo intermedio, con porcentajes muy similares entre hombres y mujeres. Ahora, cuando lo analizamos por edad encontramos que en los niños más pequeños y en los mayores de 5 años hay tantos pacientes de bajo como de alto riesgo, pero en los pacientes entre los 18 meses y 5 años es donde la diferencia es abismal y el 83% de ellos son de alto riesgo.

Con respecto al tratamiento farmacológico, este estudio pretende hacer una descripción de los protocolos y modalidades utilizadas, el análisis de su efectividad o el impacto en sobrevida no fue tema de estudio y quedará para proyectos futuros. Las posibilidades terapéuticas son tan amplias como variable es la presentación tumoral y sus aristas, lo que si queda claro es que la quimioterapia es una de las principales herramientas en nuestro medio. Así, prácticamente el 90% de los pacientes con este diagnóstico reciben quimioterapia de primera línea y dependerá del grupo de riesgo, la escogencia del protocolo. Vale la pena mencionar que antes del 2011, todos los pacientes, independientemente de su clasificación de riesgo recibían el protocolo SKC como tratamiento de primera línea y eso explica por qué 4 de nuestros pacientes de alto riesgo no recibieron el protocolo HR-NBL-1-ESIOP en primera instancia. En los últimos 30 años, los estudios clínicos han establecido una serie de agentes activos contra el NB que incluyen los análogos de platino, las antraciclinas, agentes alquilantes y las epipodofilotoxinas. Actualmente los regímenes de primera línea generalmente consisten en la combinación de ciclofosfamida, topotecan, cisplatino, etopósido, doxorubicina y vincristina. En Costa Rica hemos adaptado las prácticas europeas para los pacientes de alto riesgo con la aplicación del protocolo de inducción HR-NBL-1-ESIOP (Vincristina + Ciclofosfamida + Etoposido + Cisplatino + Carboplatino), con el propósito de reducir el tamaño del tumor para una cirugía posterior en aquellos tumores resecables. En nuestra serie 88% de los pacientes fueron sometidos a cirugía del tumor primario y/o resección de recidivas. Para los tumores refractarios o no resecables se aplica el protocolo TDV (Topotecan + Doxorubicina + Vincristina), de los 15 pacientes en este estudio que recibieron quimioterapia de segunda línea, cerca de la mitad reciben TDV. Solamente 4 pacientes reciben tratamiento de tercera línea, y 3 de ellos ICE (Ifosfamida + Carboplatino + Etopósido). Para los pacientes de riesgo intermedio y bajo utilizamos el protocolo Centroamericano de AHOPCA, en este caso 14% y 12% respectivamente.

Después de la quimioterapia y la cirugía, en el neuroblastoma de alto riesgo, se requiere de la fase de consolidación o mielo-ablación para erradicar las células tumorales que han logrado sobrevivir. En este sentido se introdujo la terapia con altas dosis con fármacos como carboplatino, etopósido y melfalan, los cuales han logrado mejores resultados en periodos libres de enfermedad que aquellos que no reciben esta terapia, especialmente si se combina con el trasplante autólogo de células madre como terapia de rescate. A nivel mundial, hoy en día se considera parte integral del tratamiento de Neuroblastoma la utilización de terapia en altas dosis y el trasplante autólogo de células madre. En nuestro medio la posibilidad de realizarlo dependerá de si el paciente reúne las condiciones clínicas y de la disponibilidad de los medicamentos mieloablativos. El melfalan por ejemplo, no se encuentra disponible de forma regular en nuestro país, a pesar de ello, se ha logrado trasplantar a 10 de los 58 pacientes en el estudio (32%) y aunque no es objetivo de este trabajo, anotamos de forma descriptiva que el 50% de los pacientes recayó después del trasplante y el 60% falleció antes de concluir el periodo de observación, principalmente debido a progresión de la enfermedad y en uno de los casos por complicaciones propias del trasplante.

Dado que el Neuroblastoma es un tumor radiosensible, la radioterapia es parte importante de los regímenes de tratamiento en diferentes circunstancias, generalmente se utiliza en los protocolos para tumores de alto riesgo y se aplica después de la resección quirúrgica del tumor primario a modo de terapia de consolidación, pero es útil además para el control local de los tumores no resecables y para aquellos tumores que no responden bien a la quimioterapia y progresan o inclusive para paliar los síntomas en enfermedad refractaria y terminal. Una tercera parte (34%) de nuestros pacientes recibieron radioterapia en alguna etapa de su enfermedad, ya sea con fines curativos o paliativos.

En la literatura internacional se estima que la mitad de los pacientes con Neuroblastoma de alto riesgo que alcanzan remisión clínica después de la terapia de inducción y consolidación recaerán, sugiriendo la presencia de enfermedad mínima residual resistente al tratamiento. Los retinoides, derivados de la vitamina A, han probado ser beneficiosos para reducir la proliferación celular y la expresión del N-MYC, así como para inducir diferenciación en las células de neuroblastoma. La administración oral de ácido 13-Cis retinoico posterior a la terapia de consolidación se ha convertido en el estándar para el tratamiento del Neuroblastoma de alto riesgo. En este caso se utilizó en el 54% de los pacientes, todos ellos fueron de riesgo alto o intermedio.

Describimos 4 eventos clínicos después del inicio del tratamiento: Cuando nos referimos a remisión clínica, hablamos de los pacientes que en el proceso de tratamiento alcanzan y mantienen el estatus de remisión clínica para el momento de cierre del estudio, en esta serie, 71% de los pacientes que aún viven se encuentran en remisión clínica. La recaída es otro de los eventos clínicos importantes

y se refiere a aquellos pacientes que después de alcanzar la remisión, con análisis al fin de tratamiento sin enfermedad, recaen y muestran nuevamente lesiones o actividad tumoral, en este caso 19% de los pacientes presentaron recaída en algún momento de la evolución de su enfermedad. En cuanto a la enfermedad refractaria, entendida como aquellos casos resistentes en los que, a pesar del tratamiento no se logra la remisión clínica, es el 24% de los pacientes en este estudio que se encuentran en estas instancias al finalizar el periodo de observación y está claro que estos pacientes tienen muy mal pronóstico de sobrevida. La muerte como evento último, se presentó en 20 de los 58 pacientes (35%) en este periodo de 10 años, la gran mayoría (90%) fallecen por progresión de la enfermedad, muy similar a lo reportado en otras series, en las cuales la sobrevida ronda el 40% para pacientes NB estadio IV.

Lo anterior nos permite empezar a analizar de forma más específica la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global y describir los principales factores que determinan estas condiciones.

La sobrevida libre de enfermedad la hemos definido como el tiempo de sobrevida entre la fecha de fin de tratamiento y la fecha de última condición del paciente, tomando como censura los pacientes que tuvieron recaída. El total de pacientes analizados fue 45, se excluyen aquí los pacientes que nunca alcanzaron remisión clínica y aquellos que se encuentran aún en tratamiento. El 18% de estos pacientes presenta recaída luego de finalizar el tratamiento. Sabemos que en nuestro medio entonces, la mitad de los pacientes con Neuroblastoma vivirán al menos 3 años libres de enfermedad, independientemente de si son hombres o mujeres. Cuando fraccionamos la información por edad, entendemos el valor que cobra la edad en el pronóstico de esta enfermedad, siendo los pacientes menores de 18 meses los de mejor sobrevida con un promedio de 3.5 años, con marcada diferencia con respecto a los mayores con una mediana que no alcanza el año y medio libre de enfermedad. Otro de los factores determinantes e influyentes es el estatus del oncogén N-MYC, con una diferencia considerable, mientras que el 50% de los pacientes con N-MYC no amplificado viven al menos 3.1 años libres de enfermedad, los pacientes con N-MYC amplificado alcanzan apenas los 6 meses. De igual forma la sobrevida según estadio de la enfermedad, siendo muy favorable para los pacientes en estadios tempranos y sombría para aquellos en estadio II y IV, donde el promedio de días libre de eventos fue muy similar.

Para el análisis de sobrevida global, se toma como fecha de inicio la fecha de diagnóstico y como punto final, la fecha de última condición, censurando los pacientes que murieron durante ese periodo, con muertes tan tempranas como los 13 días posteriores al diagnóstico. De forma general, el 40% de nuestros pacientes sobrevivirá desde la fecha de diagnóstico al menos 5.6 años y más de la mitad vivirán al menos 3 años. La función de sobrevida global en términos de edad, estadio tumoral

y estatus del N-MYC es decreciente, es decir a mayor edad, mayor estadio tumoral y amplificación del N-MYC menor sobrevida. Siendo el estatus del N-MYC, tal y como se describe en la literatura, el factor pronóstico desfavorable más importante, en este estudio, aquellos pacientes con amplificación del N-MYC tienen hasta 9 veces más probabilidades de morir y 11 veces más probabilidades de recaer comparado con los pacientes sin amplificación del N-MYC.

## CONCLUSIONES

El Hospital Nacional de Niños tiene el privilegio de diagnosticar, tratar y dar seguimiento a todos los pacientes con el diagnóstico de Neuroblastoma en Costa Rica. Los resultados descritos en el segmento anterior representan la realidad nacional en torno a esta enfermedad en la década del 2008 al 2018.

Ratificamos que es un tumor de niños pequeños, el 90% de los pacientes tuvieron menos de 5 años al diagnóstico. La incidencia a nivel nacional ronda los 6 casos por 100 000 niños entre 0 y 12 años, siendo Cartago y Heredia las provincias con mayor tasa de incidencia. Cerca del 70% son tumores retroperitoneales y más de la mitad se localizan en las glándulas suprarrenales, siendo la masa abdominal y los síntomas constitucionales los más frecuentes al debut. Las catecolaminas en orina nos ayudan a confirmar el diagnóstico mas no tienen relación con el estadiaje de la enfermedad o pronóstico. Contabilizamos un promedio de 45 días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.

En los estudios precedentes no se analizaba aún el estatus del proto oncogén N-MYC, hoy en día es uno de los factores más influyentes en la decisión terapéutica y el pronóstico de la enfermedad. El 26% de los pacientes tiene N-MYC amplificado, en su mayoría entre los 18 meses y 5 años; en menores de 18 meses es menos frecuente (4%) pero es muy importante establecer si es amplificado o no, ya que cambia radicalmente el pronóstico.

Cerca del 50% de los pacientes se diagnostican en estadios tardíos, III y IV. Este es un comportamiento que se mantiene a través de los años y se atribuye a las características propias de la evolución de este tumor. Encontramos en nuestro estudio que los pacientes alcanzan un alto porcentaje de remisión clínica, 70% con los esquemas de tratamiento actuales.

Concluir este estudio observacional y hacer un análisis descriptivo nos permite comparar objetivamente las características de esta enfermedad en nuestra población, con las descritas a nivel mundial, conocer el comportamiento, las deficiencias y fortalezas nos hacen crecer como sistema de salud y nos pone ante nuevos retos con el fin de mejorar en la atención, protocolos diagnósticos y tratamiento de los pacientes con esta enfermedad.

## LIMITACIONES Y SEGOS

### *Limitaciones*

Este estudio tiene las limitaciones propias de todo estudio retrospectivo, siendo la más importante, la no documentación de datos relevantes para el estudio, en los expedientes clínicos. Sin embargo, existen indicadores indirectos de que el impacto de esta limitación es discreto y la tasa de datos ausentes es estadísticamente admisible.

### *Segos*

Se hace evidente durante la recopilación de la información la variedad de términos utilizados para describir los síntomas iniciales de la enfermedad, esto puede generar sesgo al no tener uniformidad de términos que permita agrupar de manera más apropiada la sintomatología.

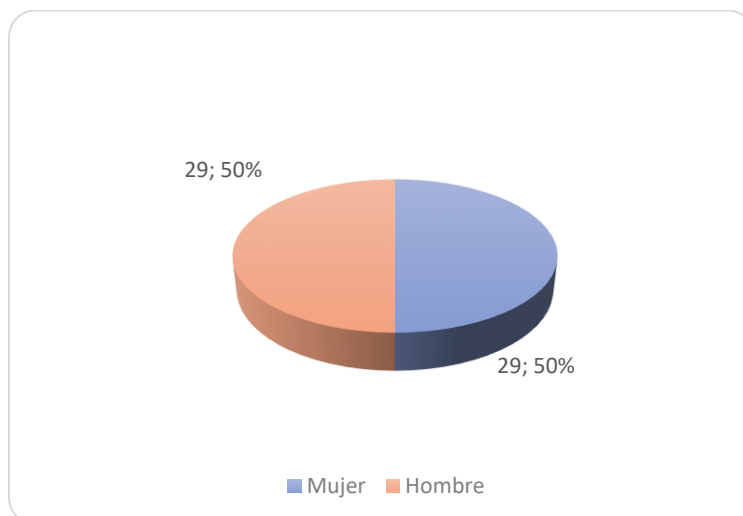
## **RECOMENDACIONES**

A lo largo de la historia del Neuroblastoma, en un intento de uniformar los criterios de clasificación y estadiaje para el desarrollo de protocolos terapéuticos, hemos pasado de los criterios propuestos por Evans, que tuvieron buenos resultados por varios años, a los criterios del INSS que contempla la reseabilidad del tumor primario, con el inconveniente de que no puede ser más que postquirúrgico y que depende de la experiencia y habilidad del cirujano para resear el tumor. Además, con el avance de la ciencia y el descubrimiento de nuevos factores genéticos de riesgo, lo último propuesto es el nuevo sistema de estadiaje del neuroblastoma en grupos de riesgo (INRGSS), su principal ventaja radica en que el paciente se clasifica en un grupo de riesgo previo al inicio del tratamiento y siempre bajo criterios objetivos y ha demostrado tener gran utilidad ya que permite planificar mejor el tratamiento y evitar terapias innecesarias en cada caso particular. Por lo anterior recomendamos hacer una transición estandarizada hacia la utilización de esta nueva clasificación en los pacientes con el diagnóstico de neuroblastoma en nuestro país.

Se recomienda así la realización de un documento para que tanto los reportes de radiología como las biopsias contengan la información necesaria y estandarizada bajo las mismas pautas para poder realizar la clasificación respectiva y así mismo queden constatadas en el expediente clínico del paciente, con el fin de mantener al alcance la información y procurar la capacidad de reproducir estudios clínicos.

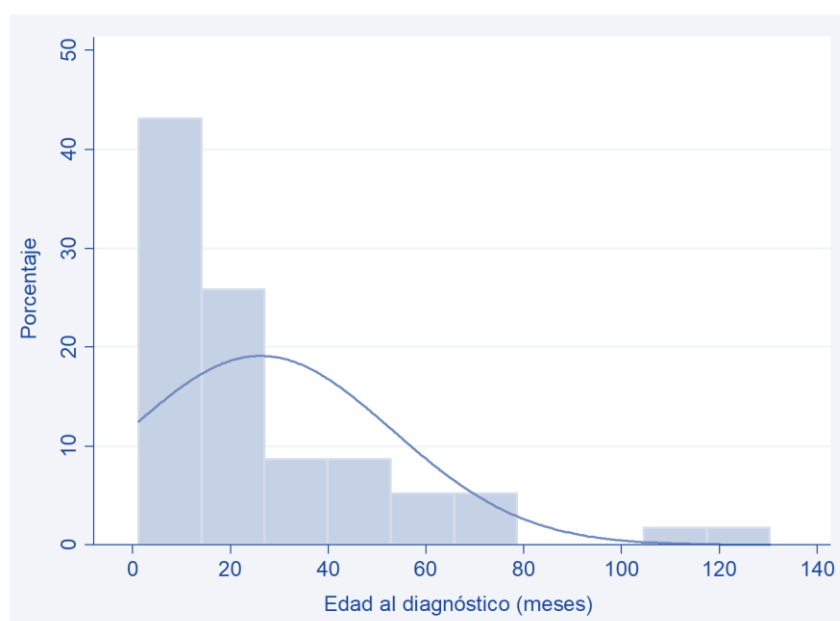
## GRÁFICOS

**Gráfico 1: Costa Rica. Sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



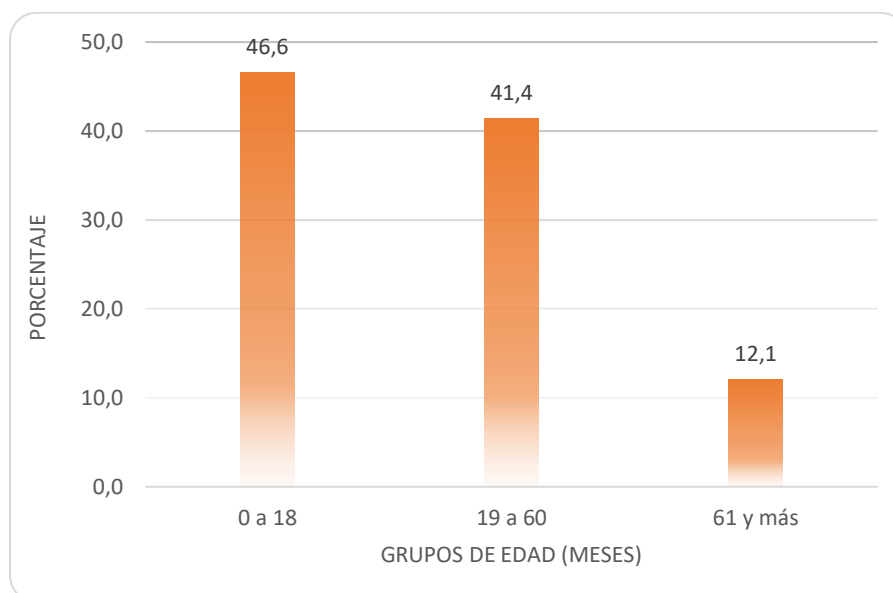
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 2: Costa Rica. Histograma de la edad al diagnóstico (años) de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



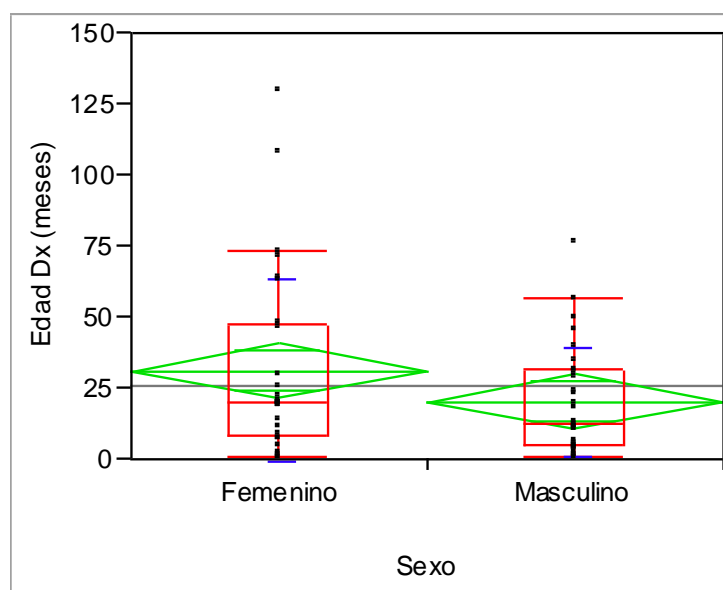
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 3: Costa Rica. Edad al diagnóstico (meses) de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



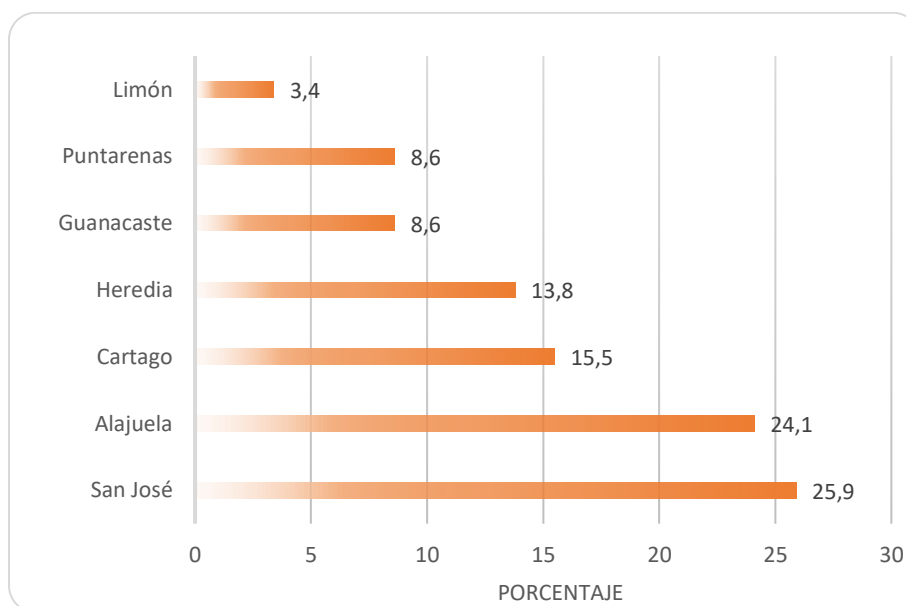
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 4: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) por sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



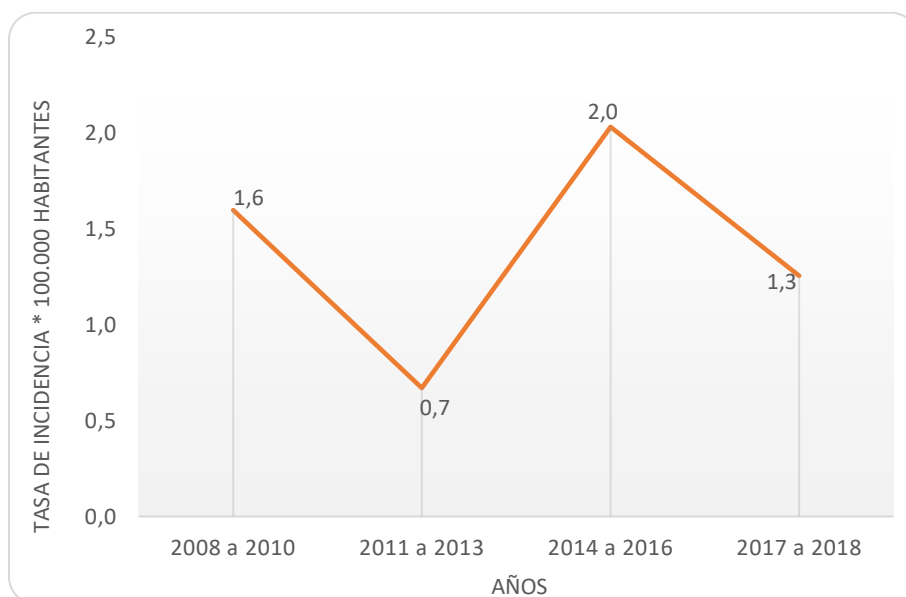
Fuente: Expedientes médicos HNN. Simbología descrita en anexos.

**Gráfico 3: Costa Rica. Provincia de residencia de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



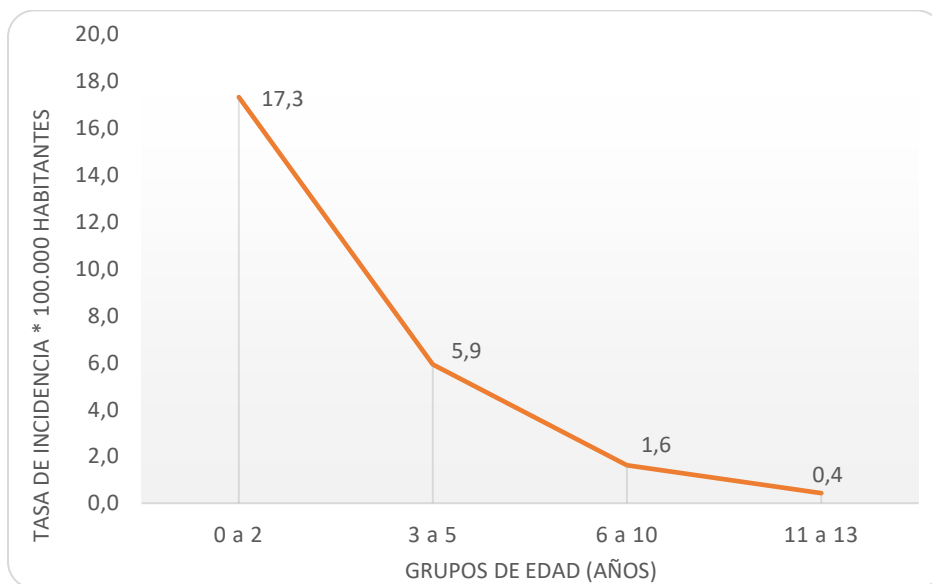
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 4: Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por años. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



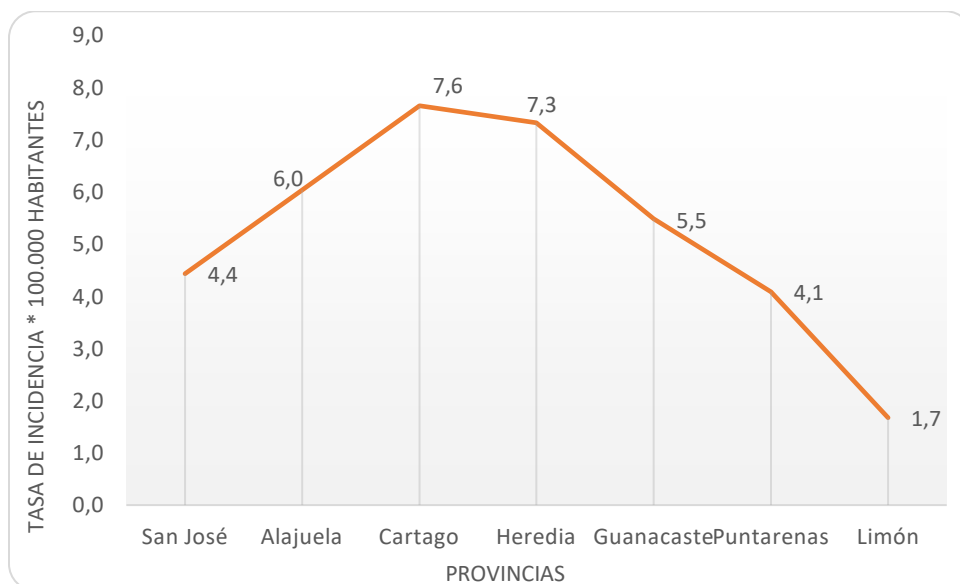
Fuente: Expedientes médicos HNN. \* Habitantes menores de 13 años.

**Gráfico 5: Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por edad. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



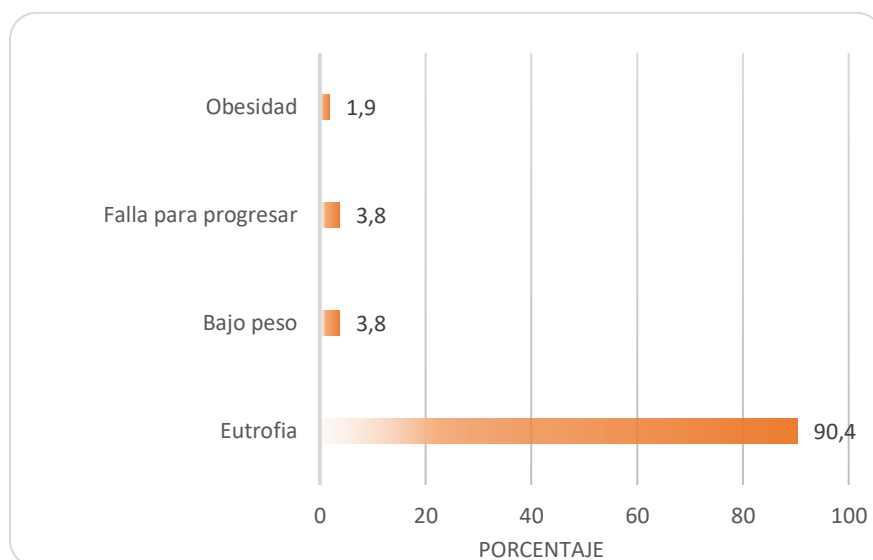
Fuente: Expedientes médicos HNN. \* Habitantes menores de 13 años.

**Gráfico 6: Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por provincia. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



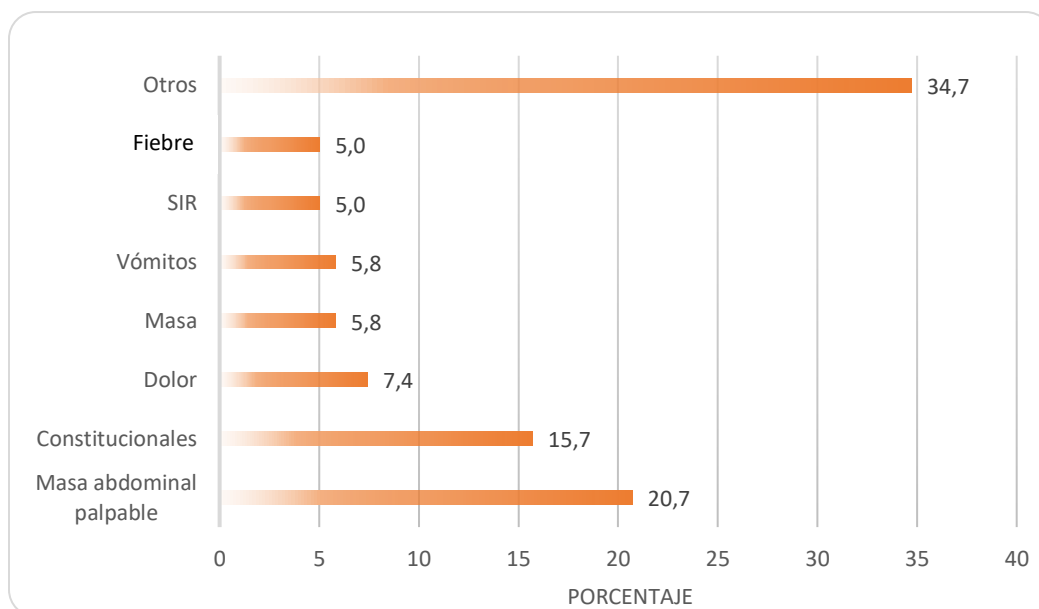
Fuente: Expedientes médicos HNN. \* Habitantes menores de 13 años.

**Gráfico 7: Costa Rica. Estado nutricional de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



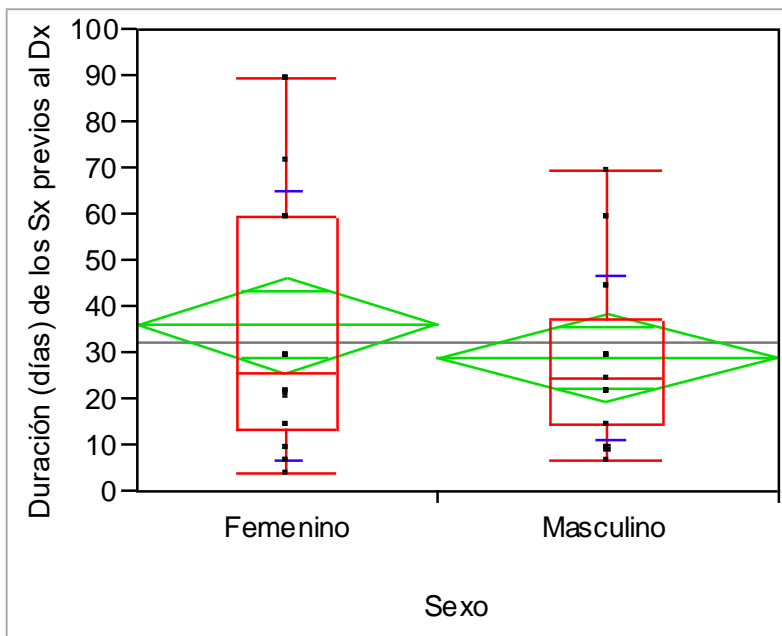
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 8: Costa Rica. Síntomas al diagnóstico en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 121 casos)**



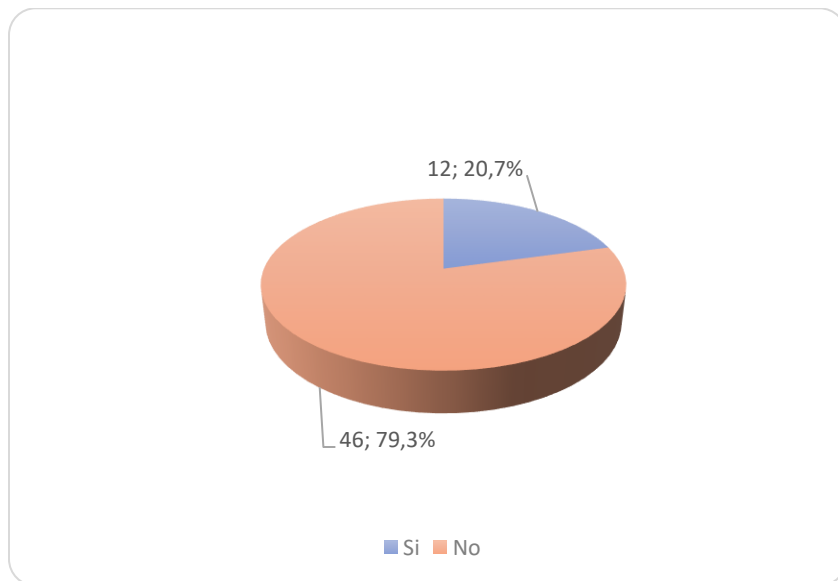
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 9: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (días) de los síntomas previos al diagnóstico por sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 47 pacientes)**



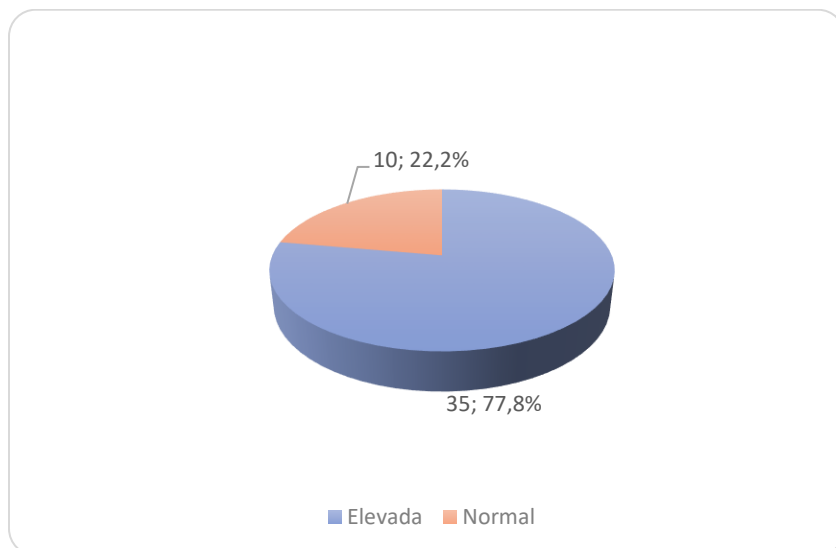
Fuente: Expedientes médicos HNN. Simbología descrita en anexos.

**Gráfico 10: Costa Rica. Hiperuricemia y/o anemia en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



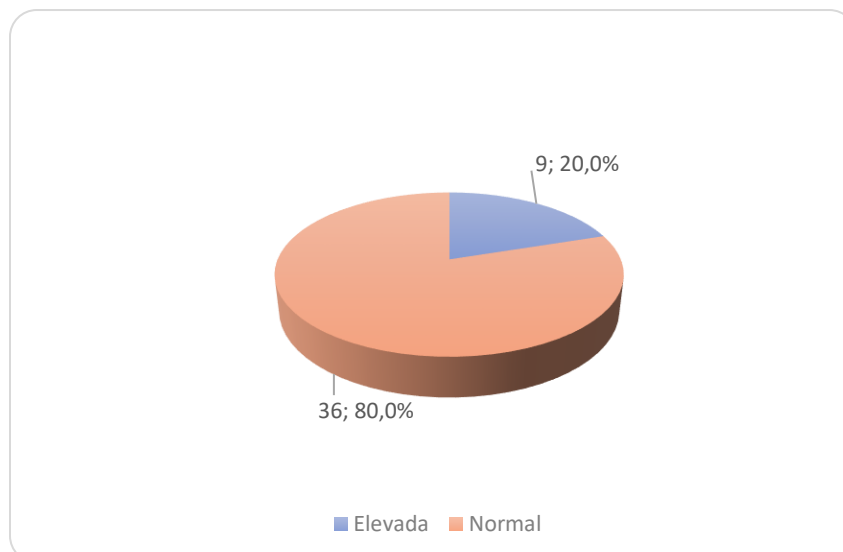
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico13: Costa Rica. Dopamina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes)**



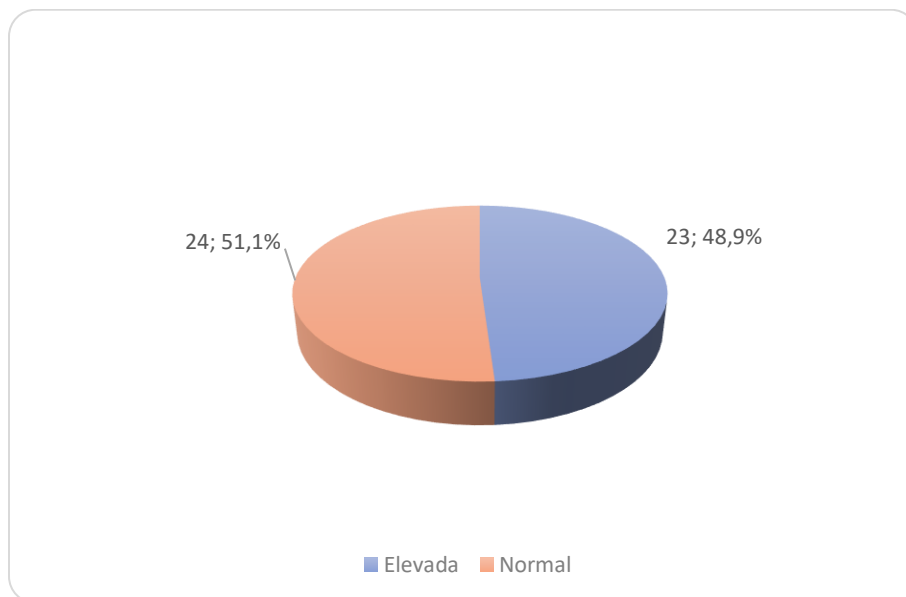
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 14: Costa Rica. Epinefrina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes)**



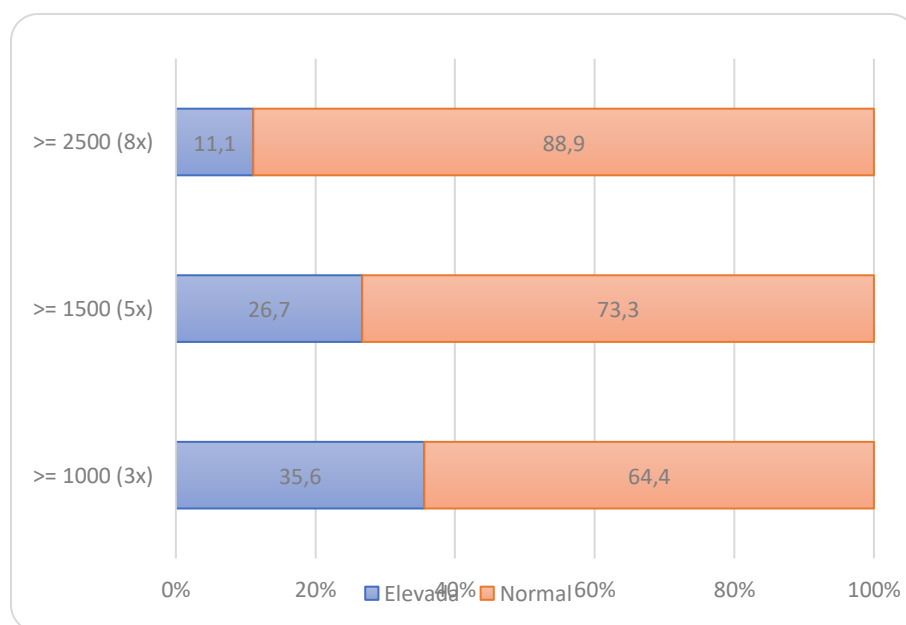
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 15: Costa Rica. Norepinefrina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 47 pacientes)**



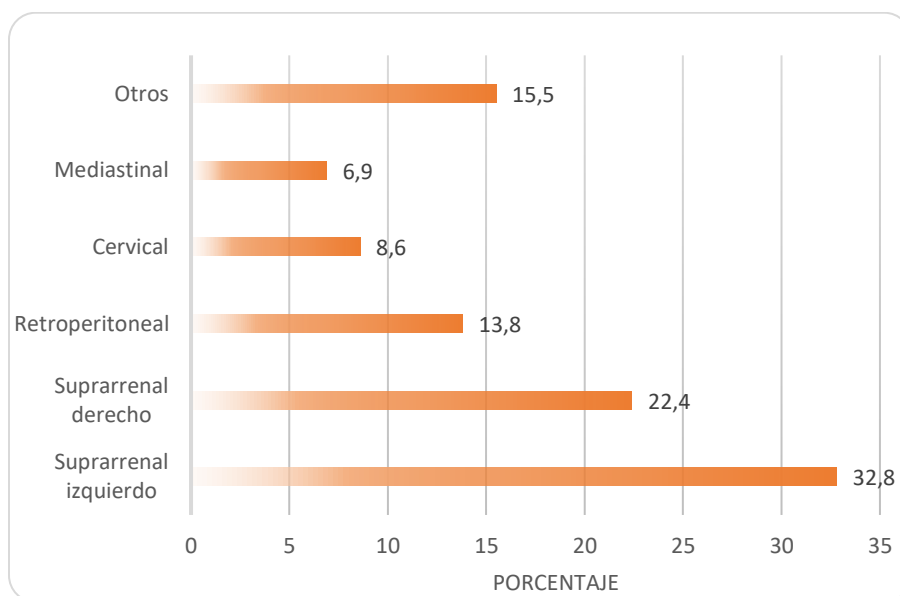
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 16: Costa Rica. DHL de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes)**



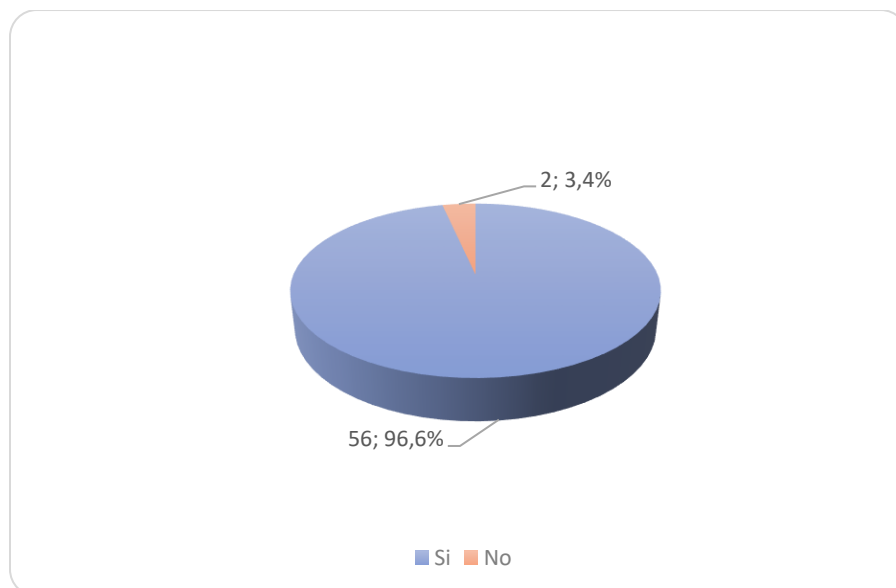
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 11: Costa Rica. Sitio anatómico donde se presenta el tumor primario en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



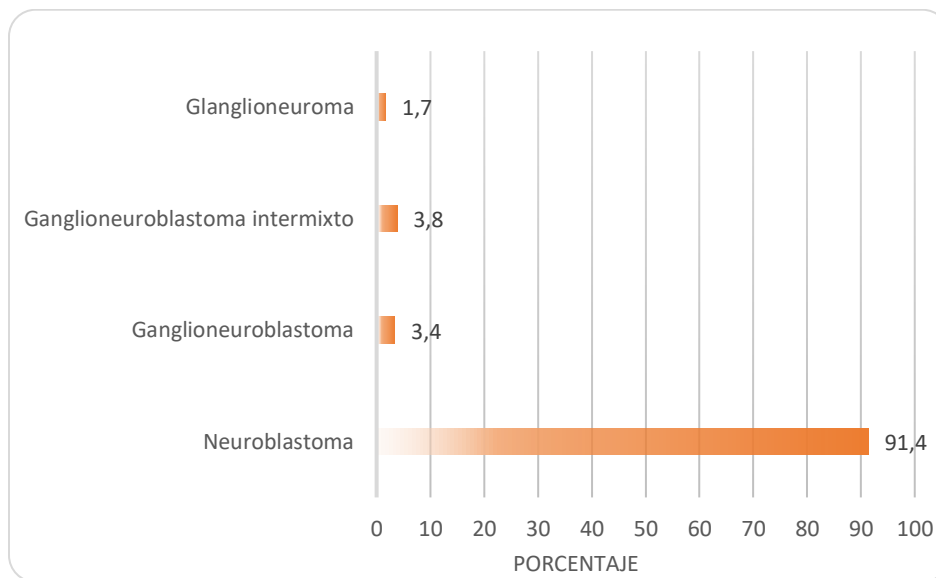
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 18: Costa Rica. Realización de biopsia en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



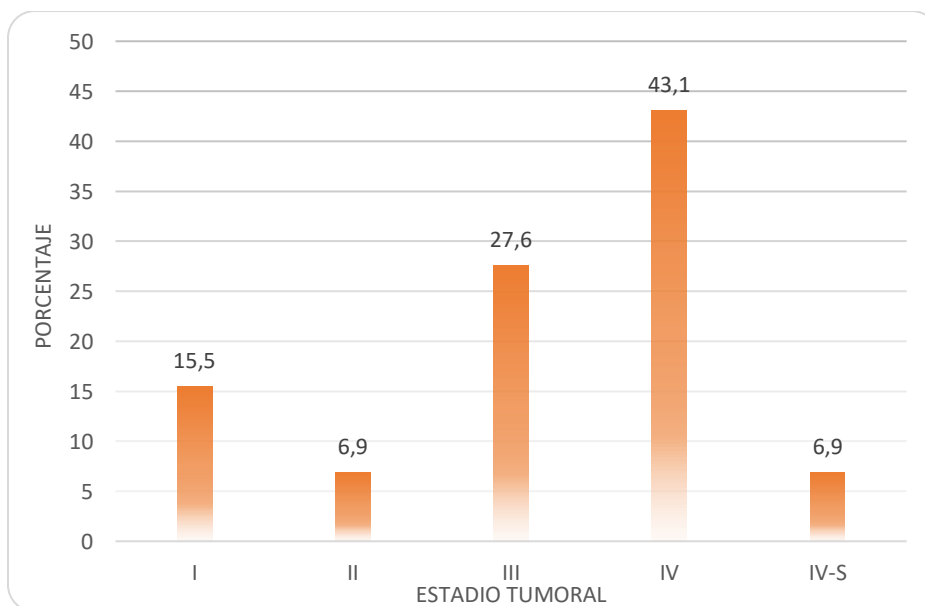
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 19: Costa Rica. Histología de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



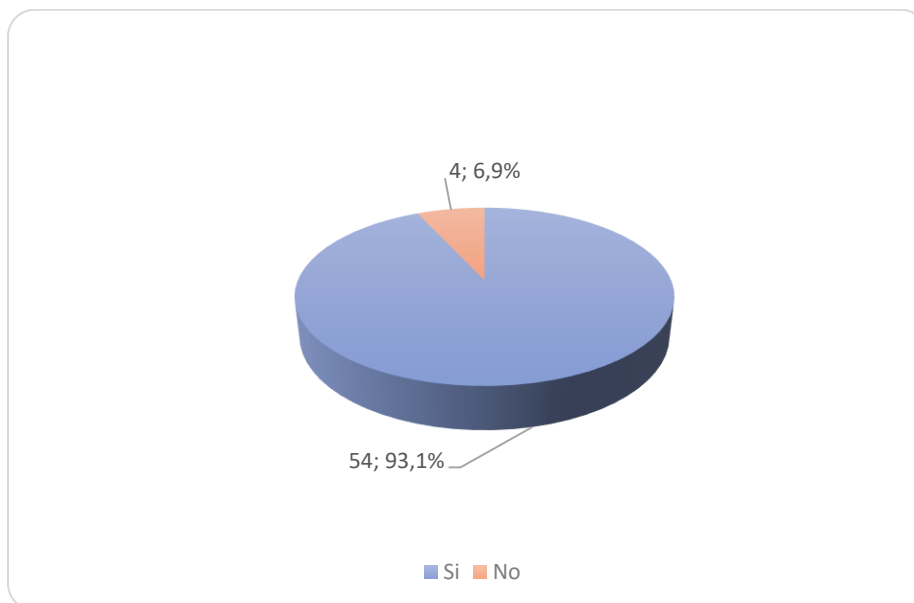
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 20: Costa Rica. Estadio tumoral, según INSS, en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



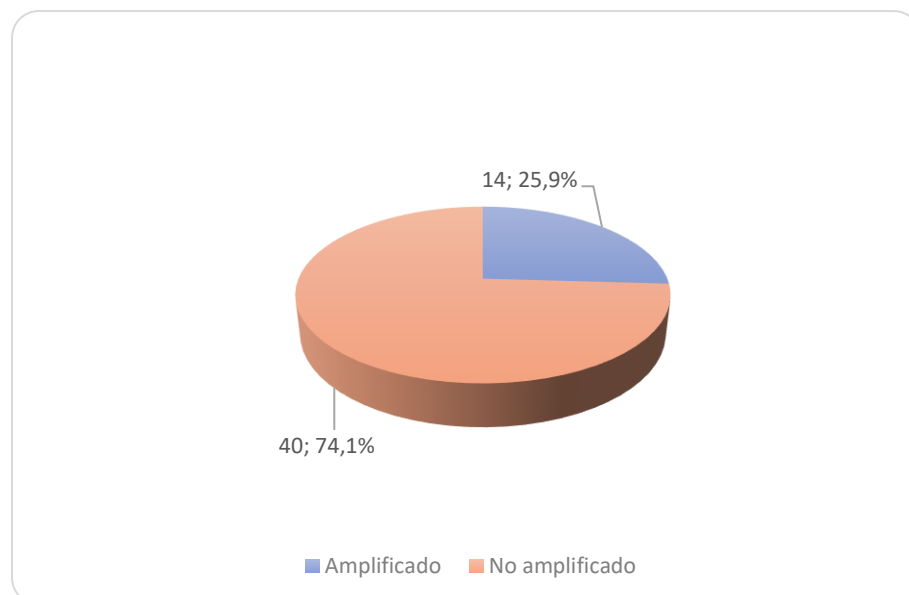
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 21: Costa Rica. Análisis de oncogén N-MYC en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



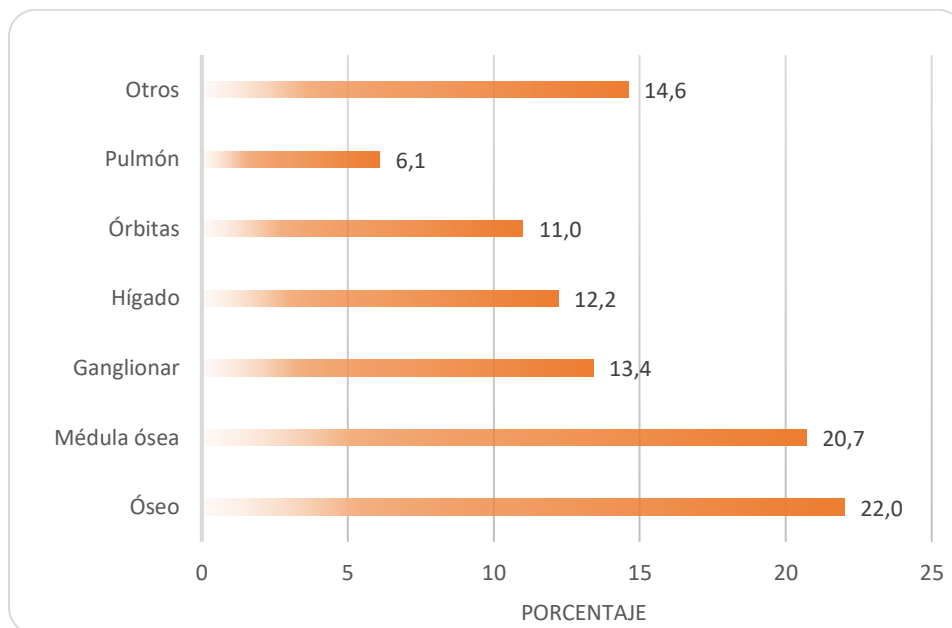
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 22: Costa Rica. Estatus del oncogén N-MYC en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 54 pacientes)**



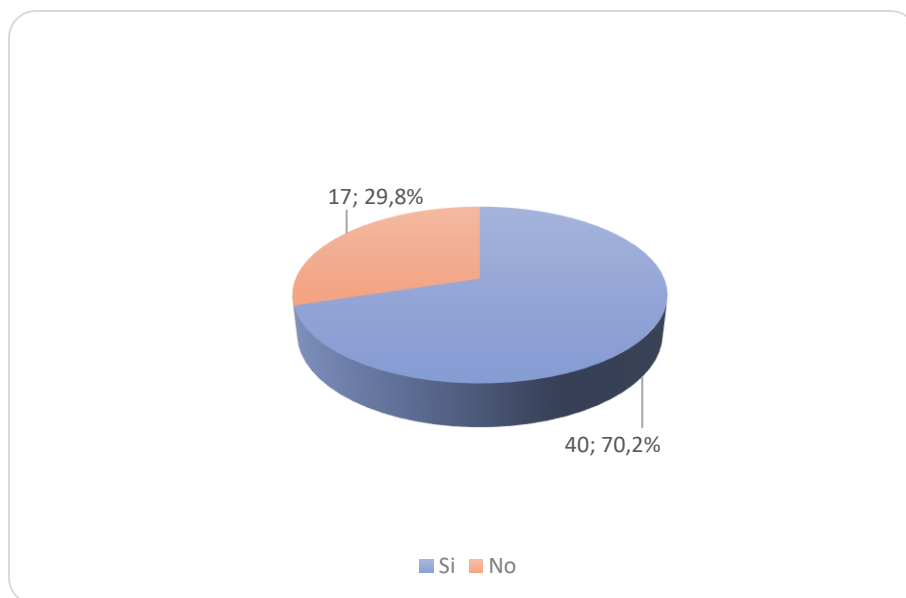
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 23: Costa Rica. Lugar de la metástasis en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 82 casos)**



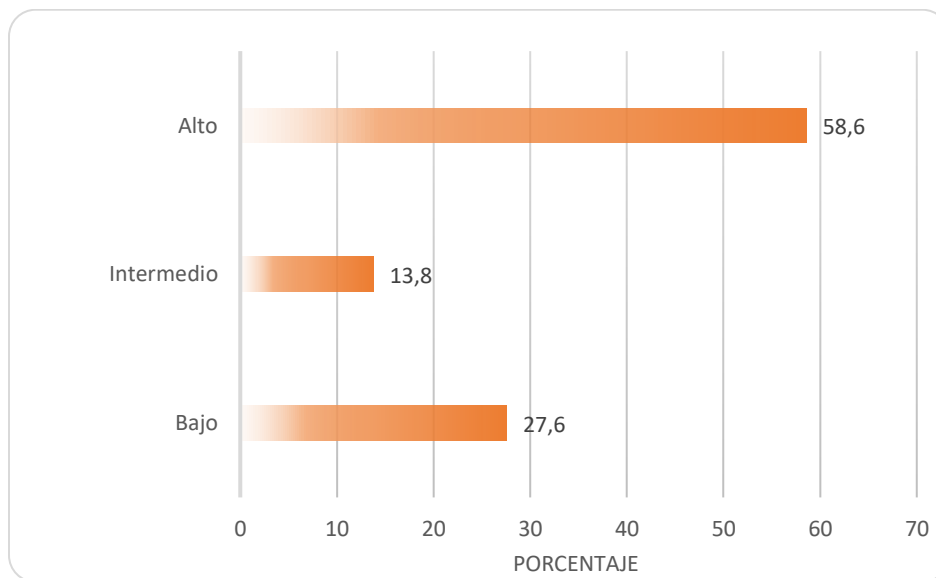
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 24: Costa Rica. Resultado del aspirado de médula ósea, al diagnóstico, en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 57 pacientes)**



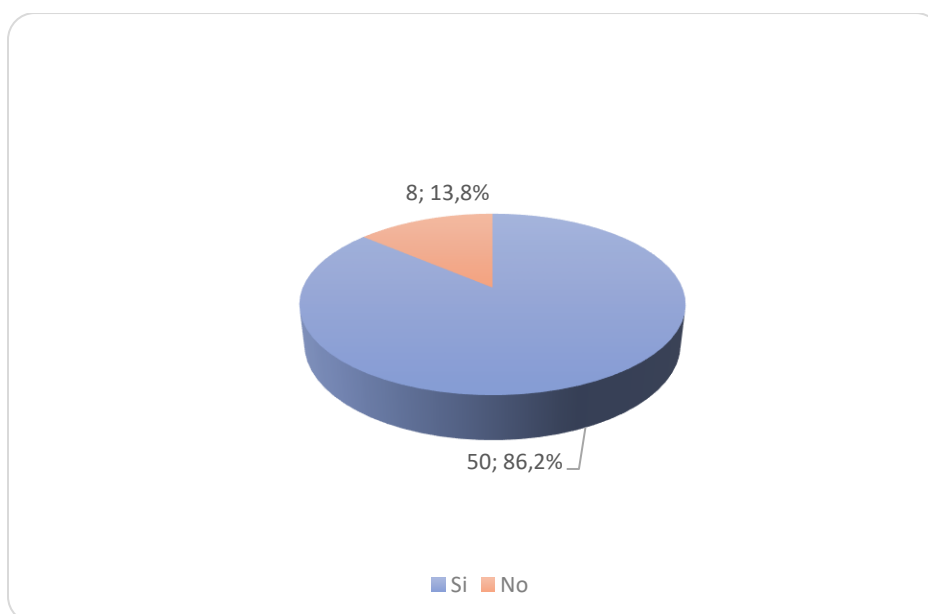
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 25: Costa Rica. Grupo de riesgo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



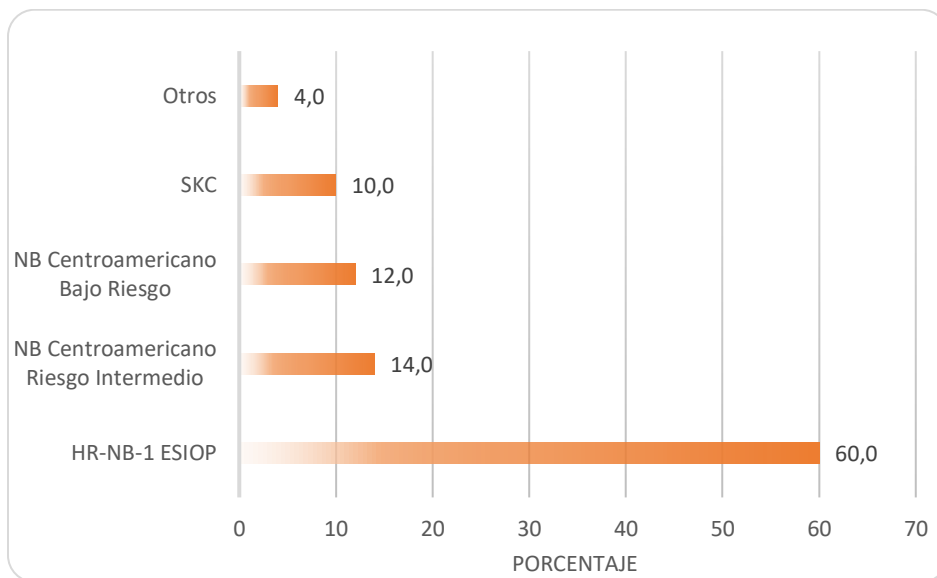
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 26: Costa Rica. Quimioterapia de primera línea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



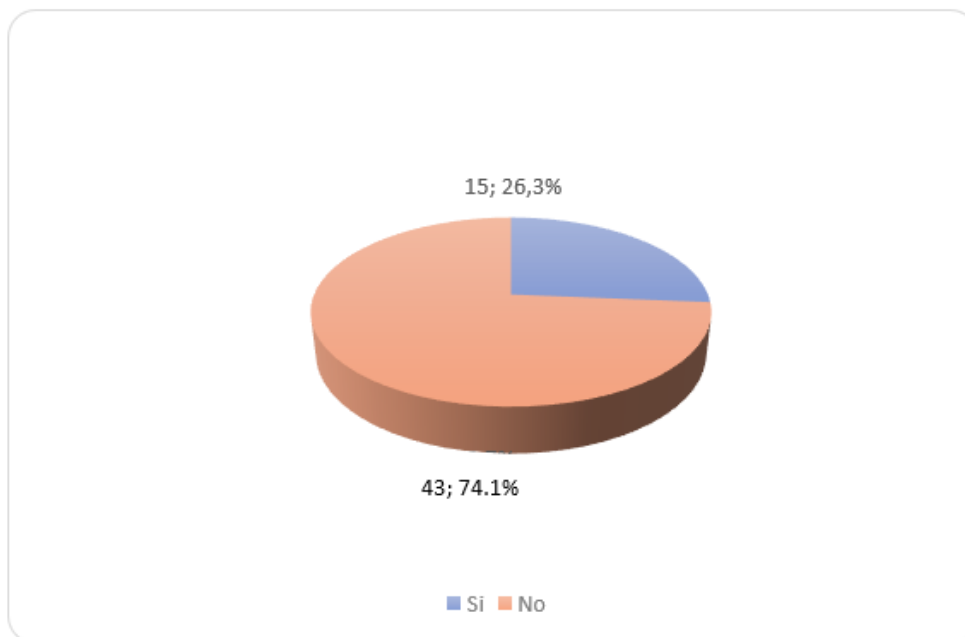
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 27: Costa Rica. Tipo quimioterapia de primera línea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 50 pacientes)**



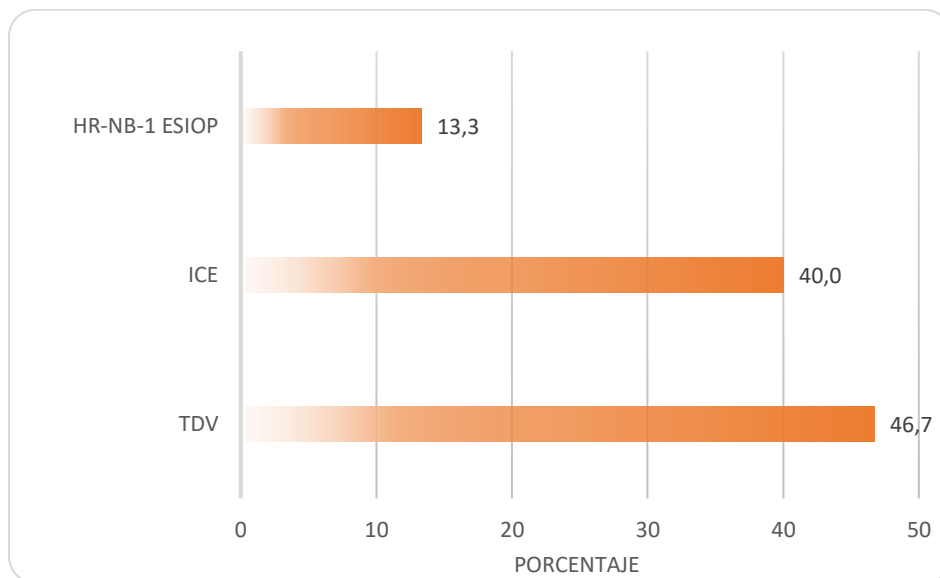
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 28: Costa Rica. Quimioterapia de segunda línea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



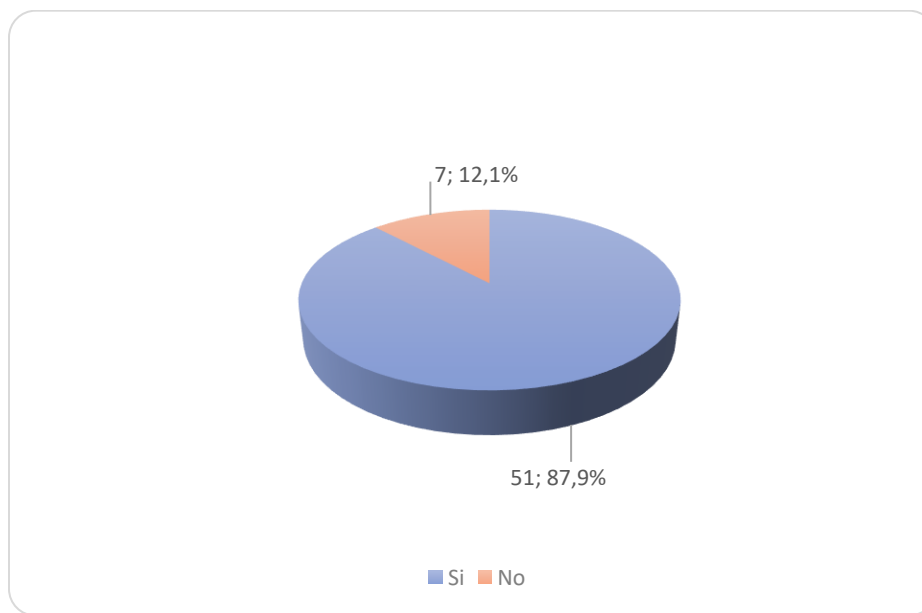
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 29: Costa Rica. Tipo de quimioterapia de segunda línea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 15 pacientes)**



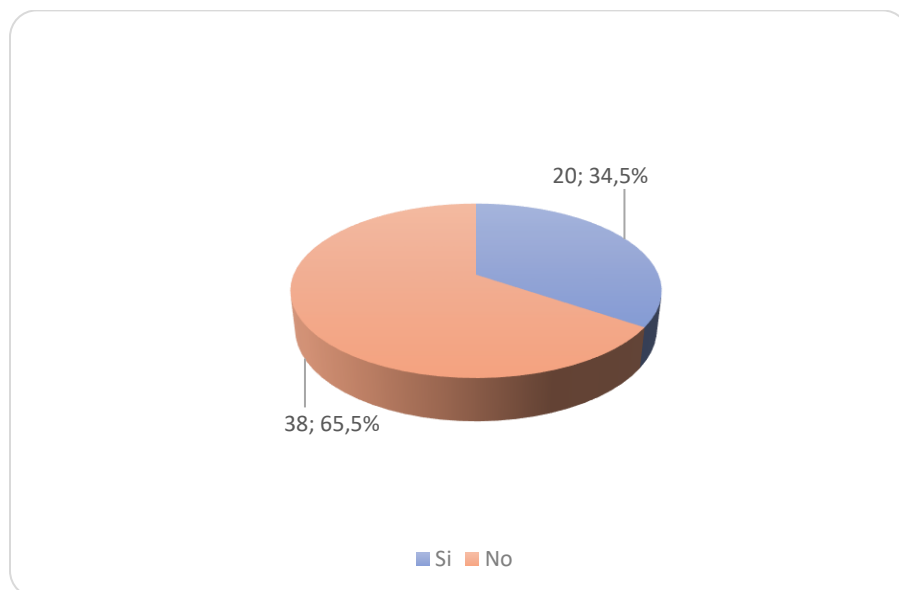
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 30: Costa Rica. Realización de cirugía en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



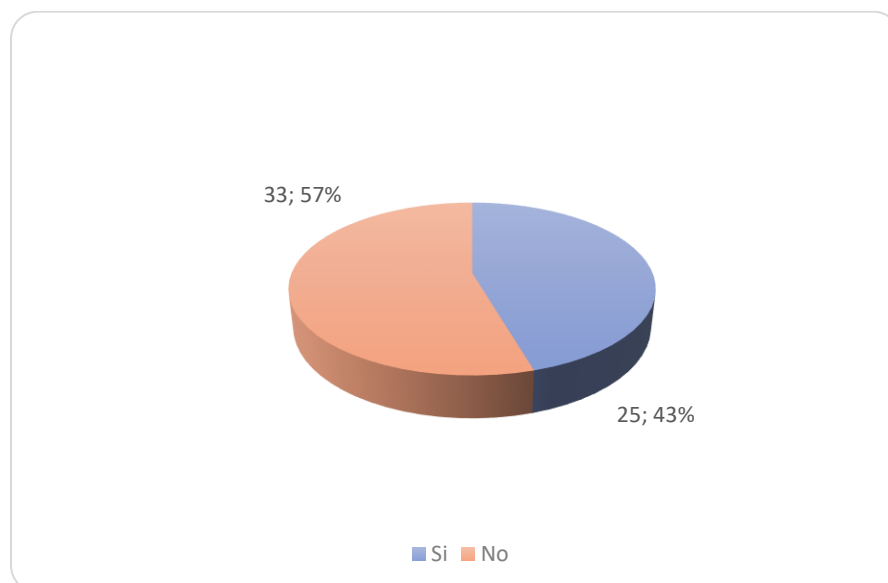
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 31: Costa Rica. Aplicación de radioterapia en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



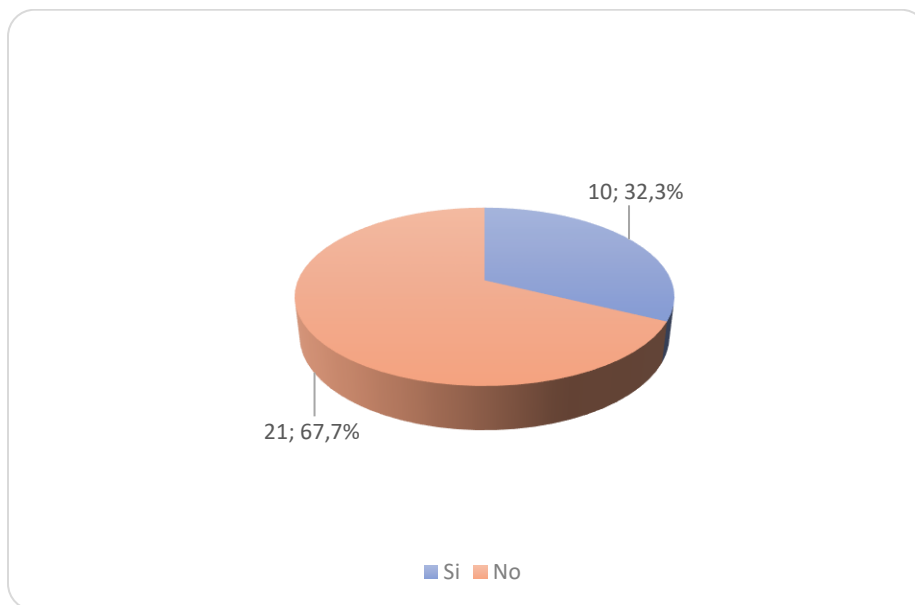
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 122: Costa Rica. Prescripción de ácido 13-cis-retinoico en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



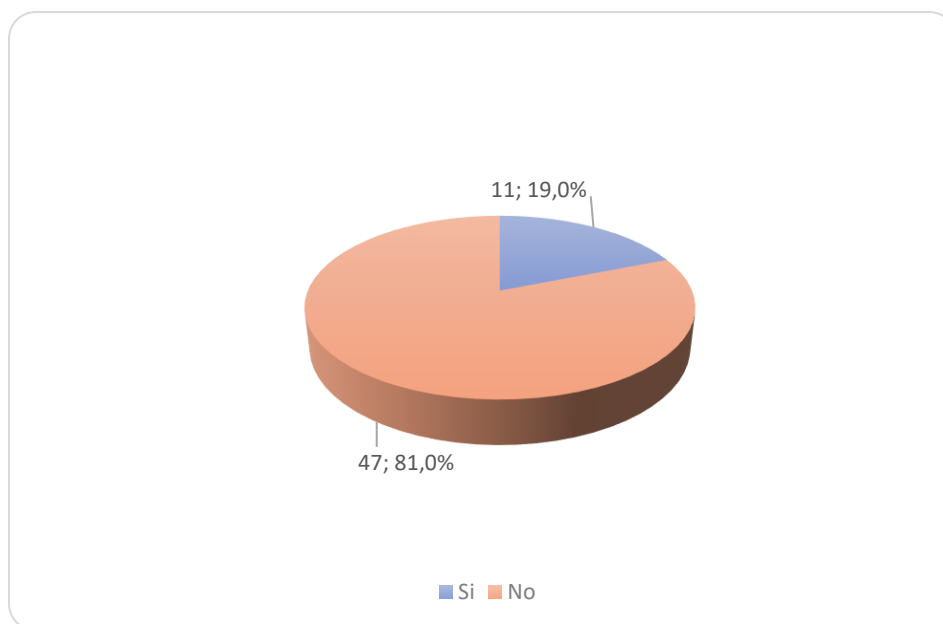
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 33: Costa Rica. Trasplante autólogo de células madre en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



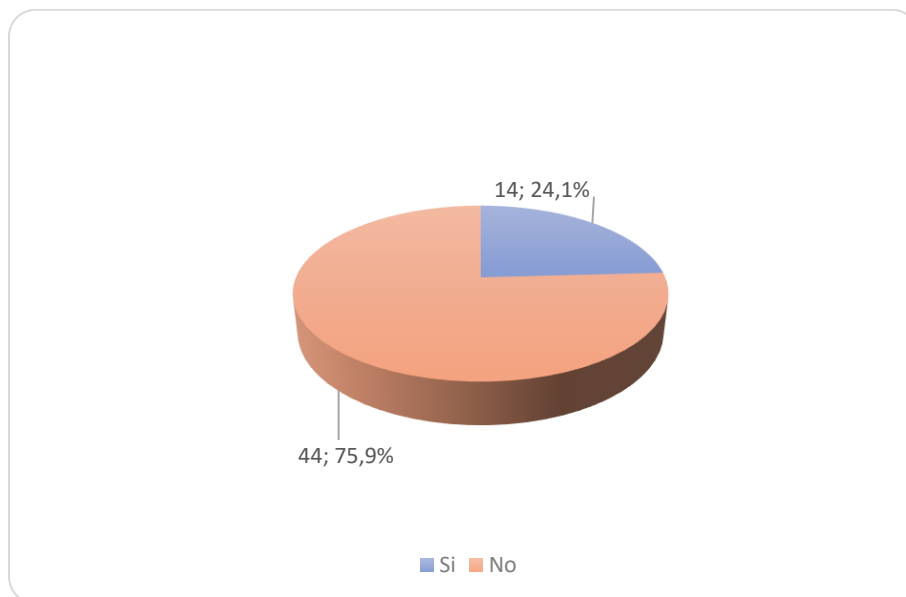
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 34: Costa Rica. Recaída en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



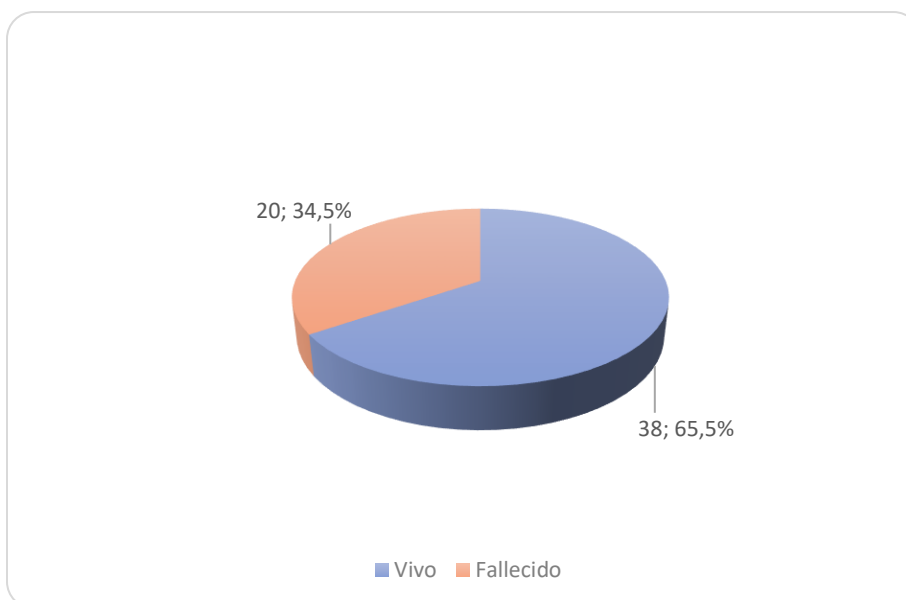
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 35: Costa Rica. Progresión de la enfermedad en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



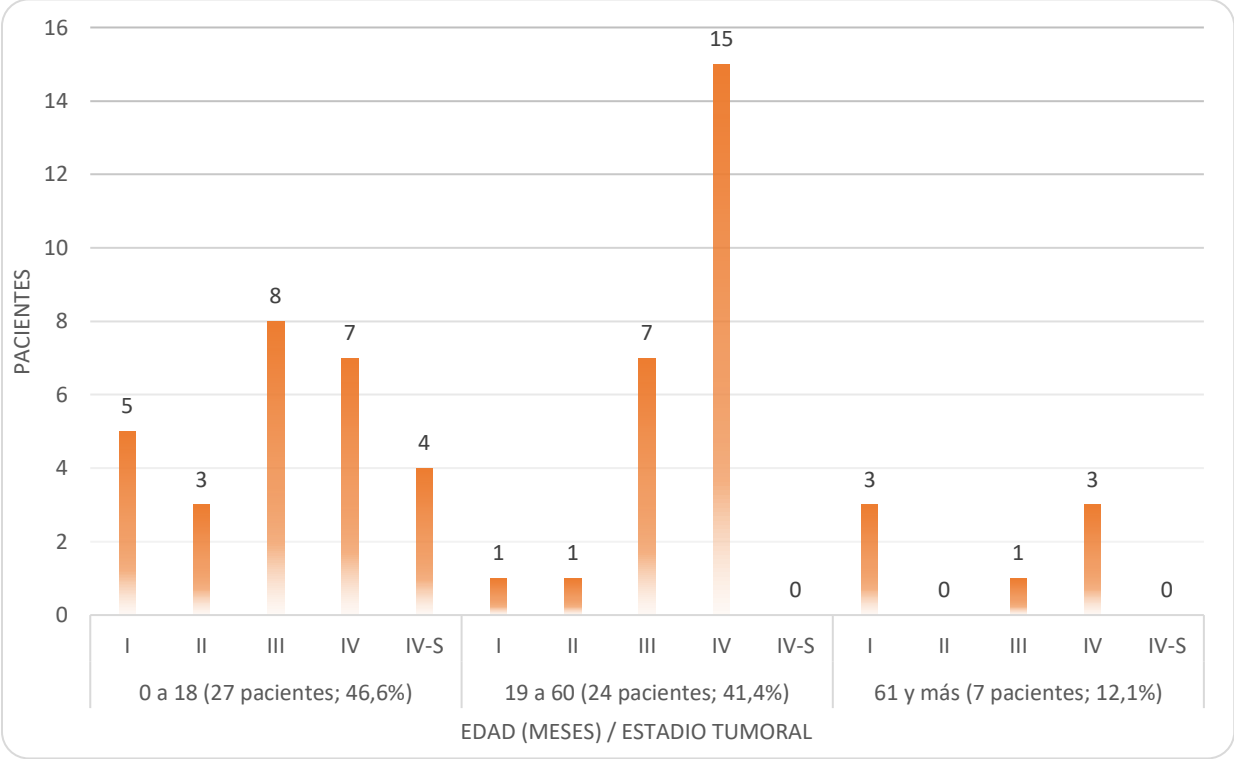
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 36: Costa Rica. Condición actual en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).**



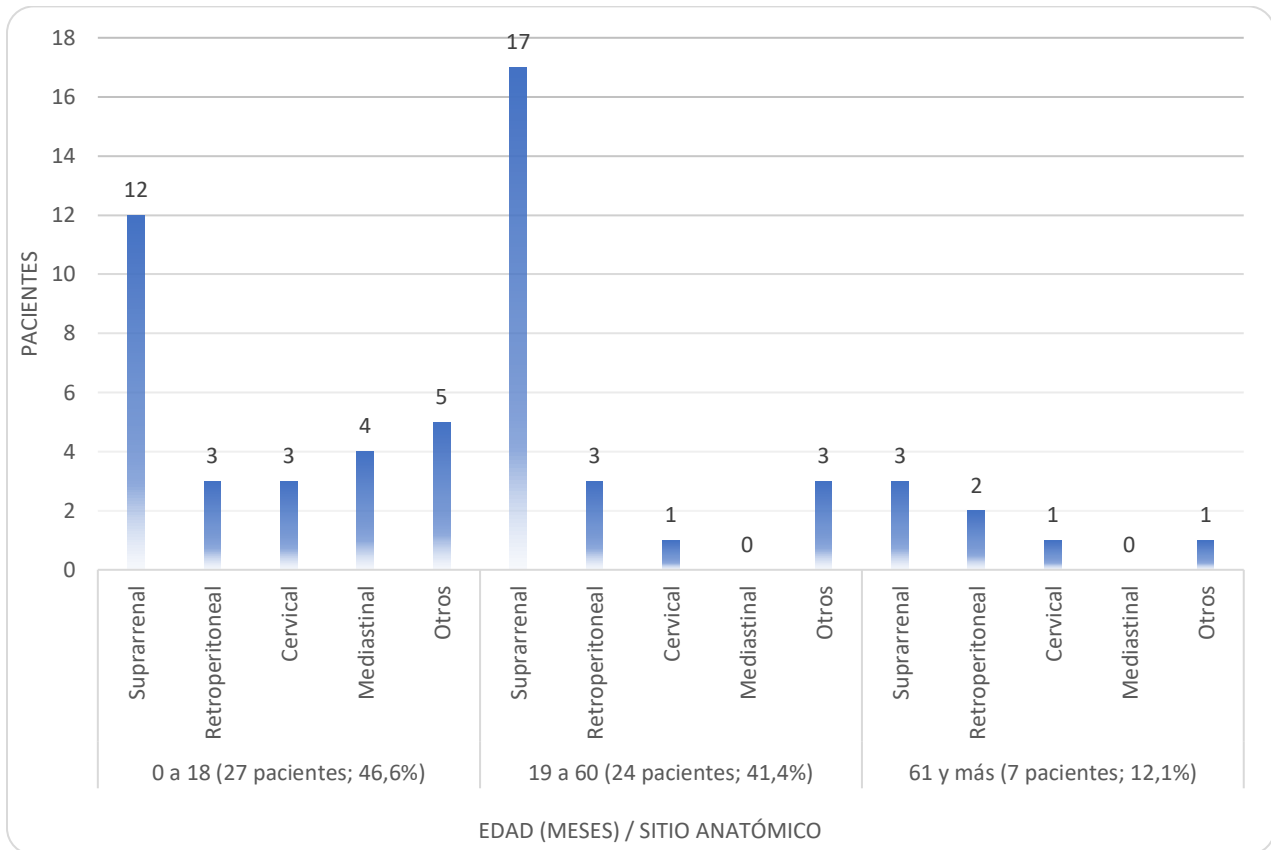
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 37: Costa Rica. Edad (meses) en relación con el estadio tumoral en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).**



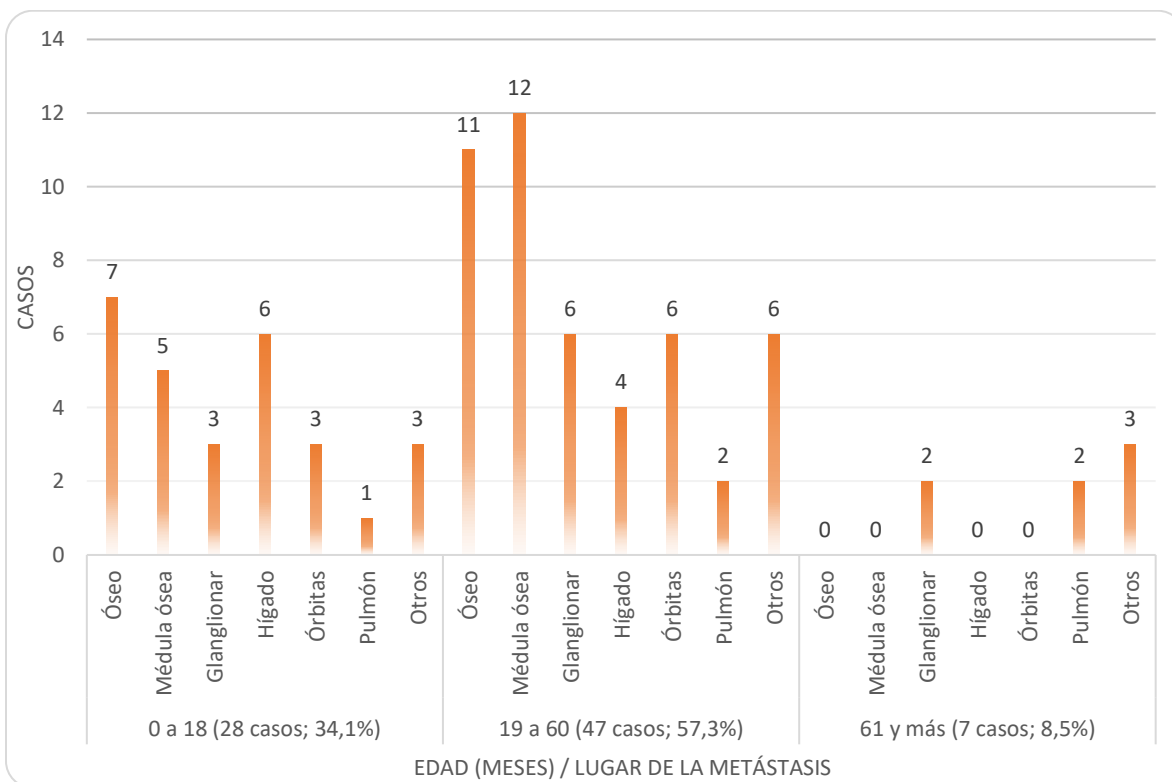
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 38: Costa Rica. Edad (meses) en relación con el sitio anatómico en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes).**



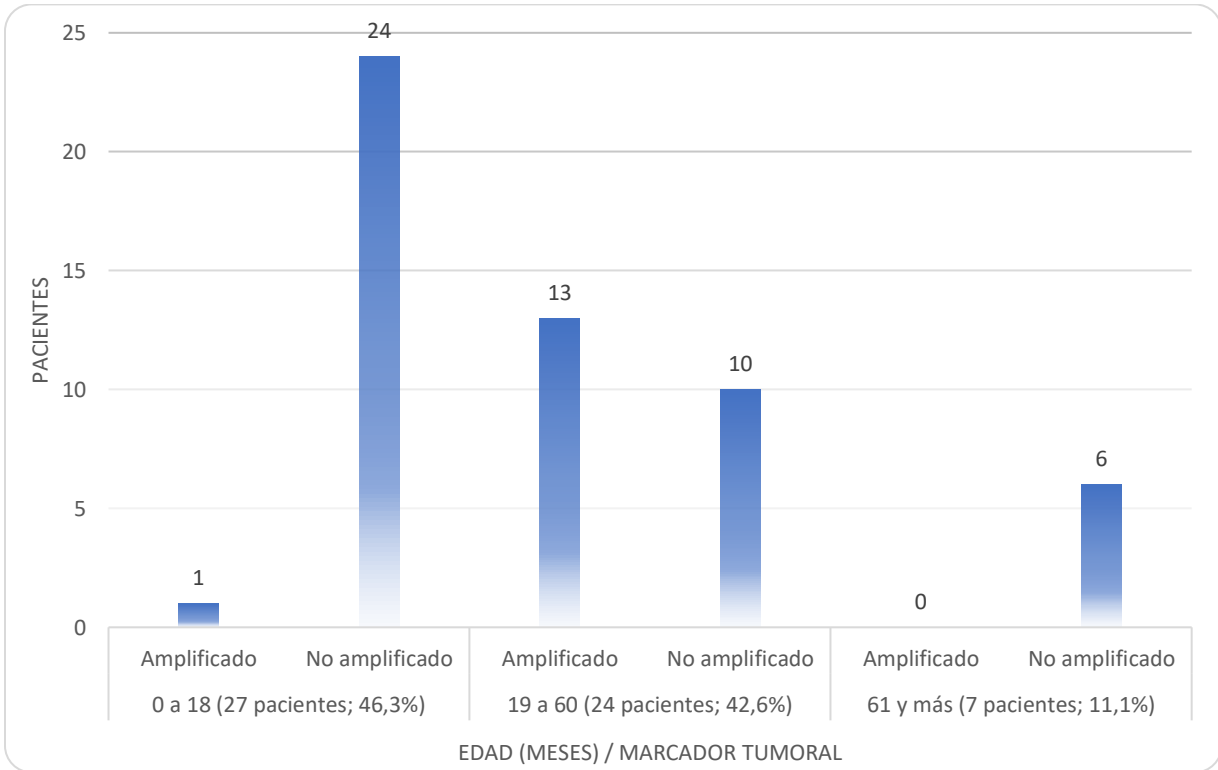
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 39: Costa Rica. Edad (meses) en relación con el lugar de la metástasis en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 82 casos)**



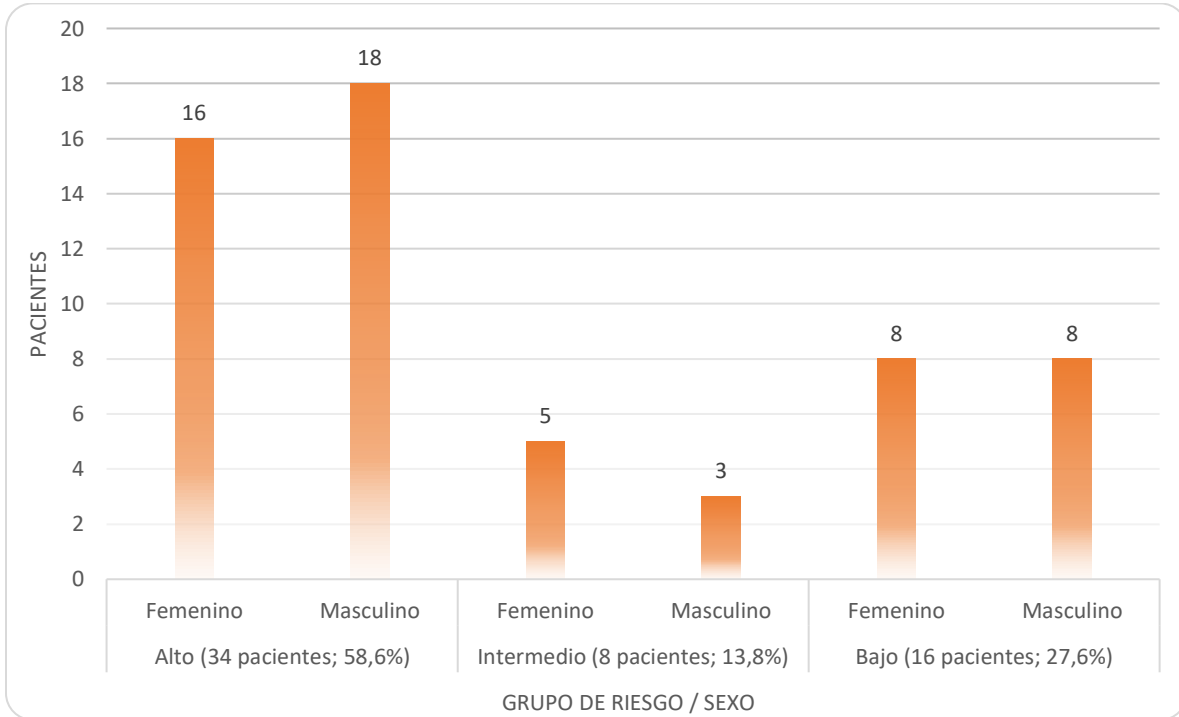
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 40: Costa Rica. Edad (meses) en relación con el estatus de N-MYC en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 54 pacientes)**



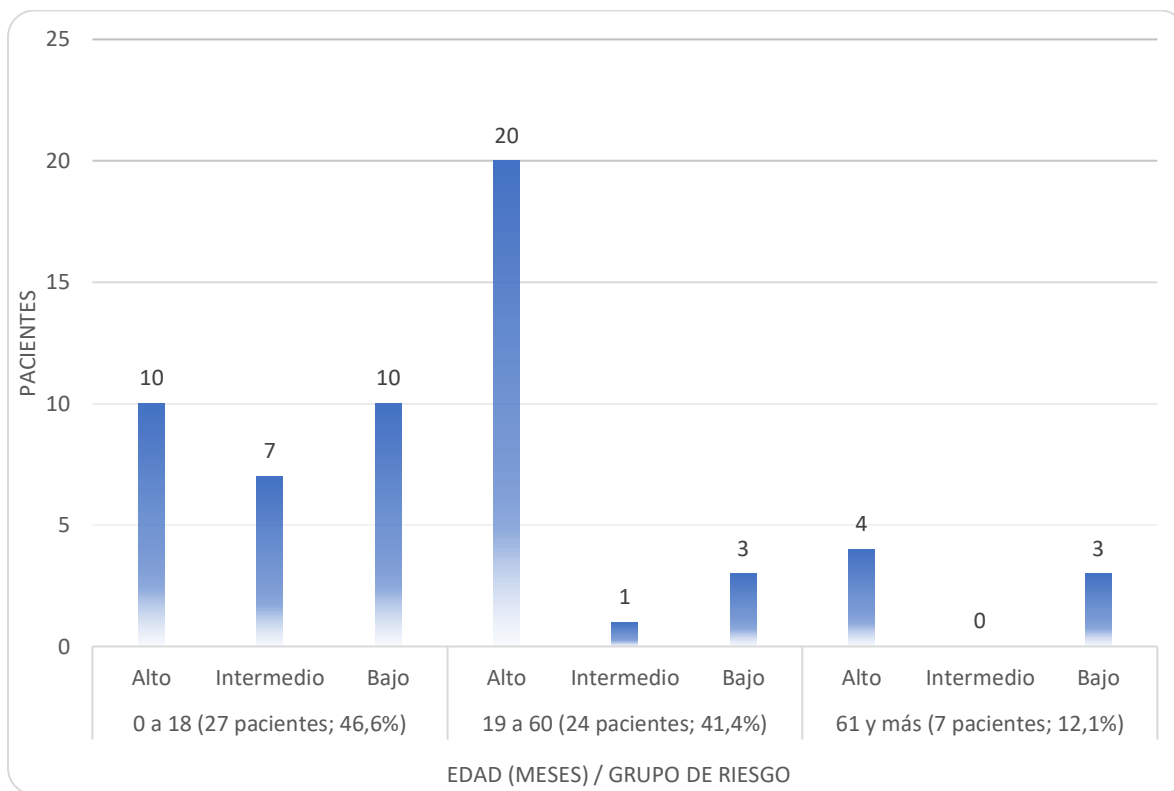
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 41: Costa Rica. Clasificación del riesgo en relación con el sexo en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



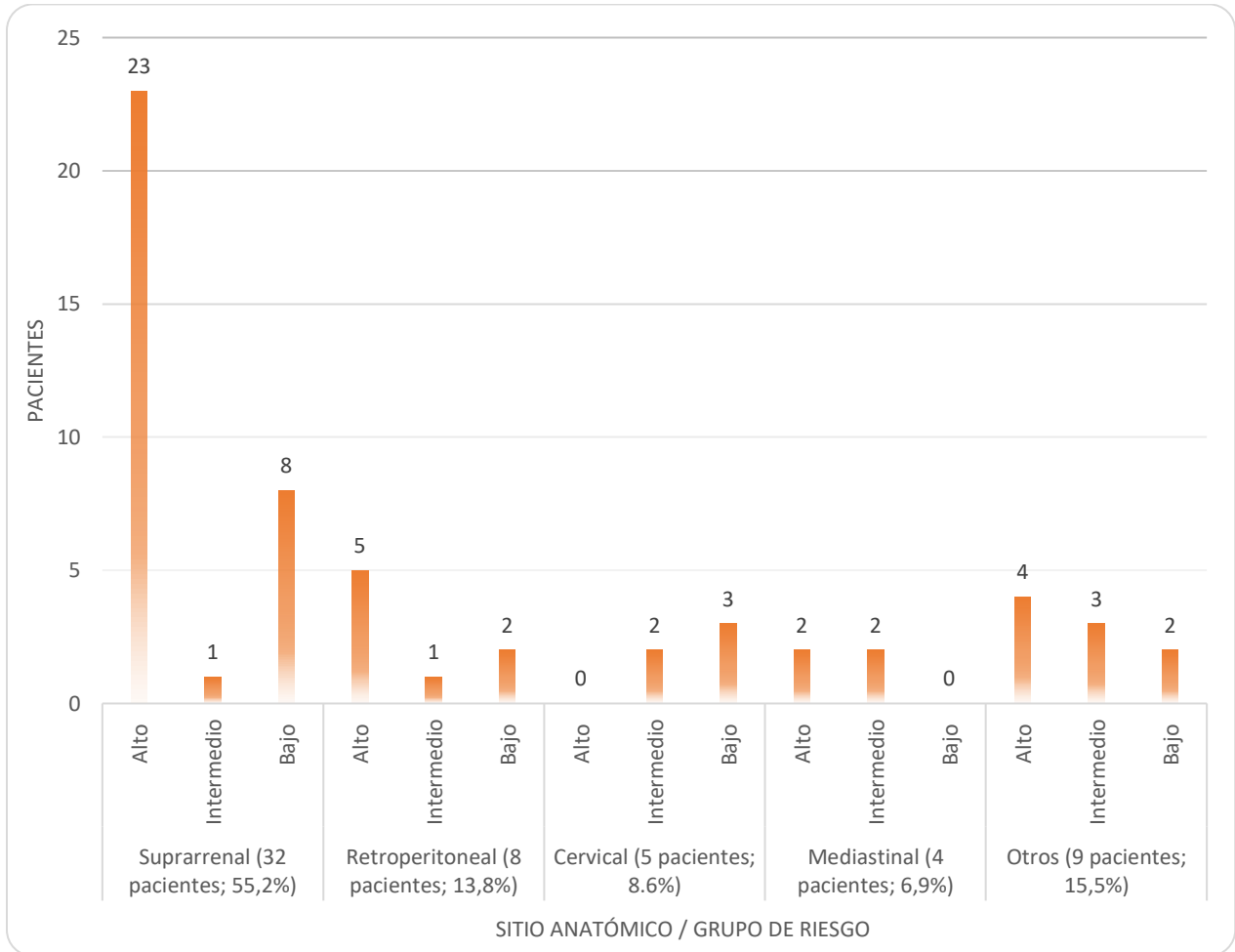
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 42: Costa Rica. Edad (meses) en relación con la clasificación del riesgo en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



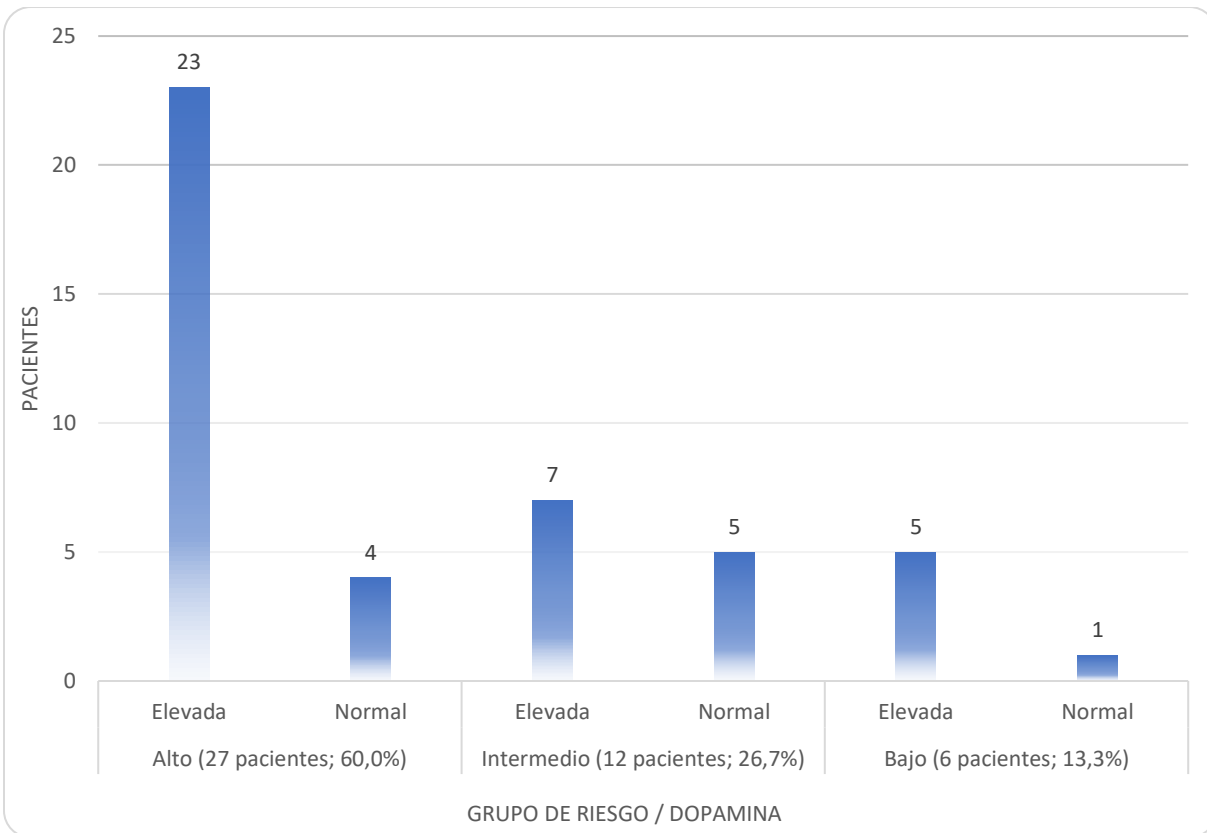
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 43: Costa Rica. Localización del tumor primario en relación con la clasificación del riesgo en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



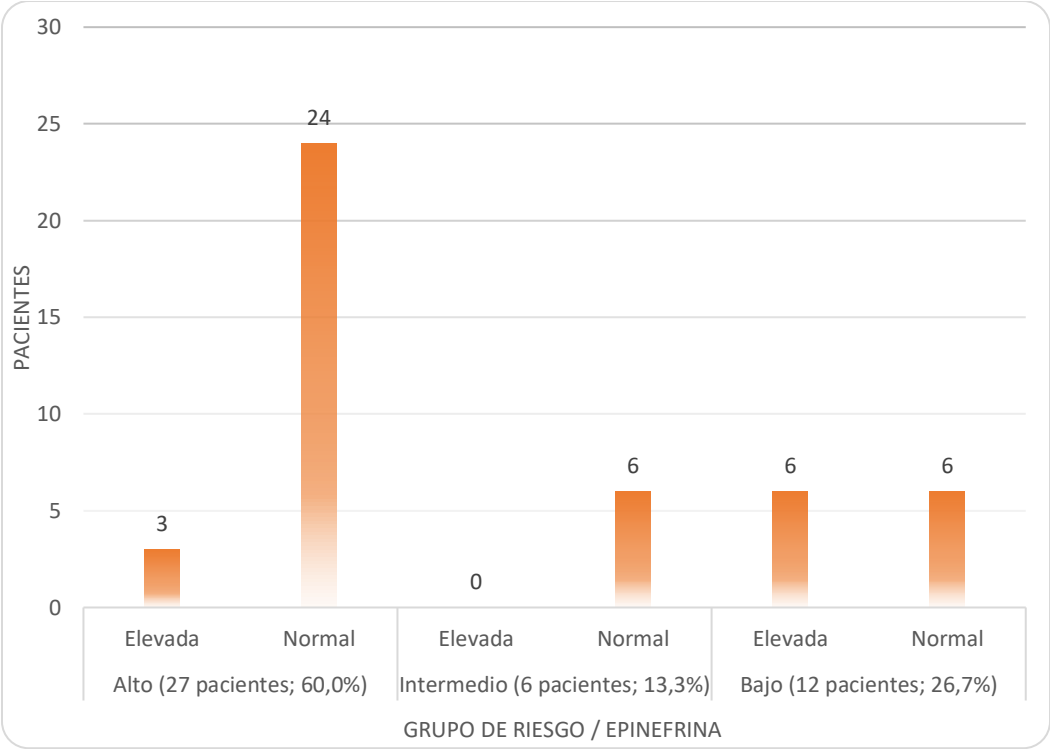
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 44: Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de dopamina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes)**



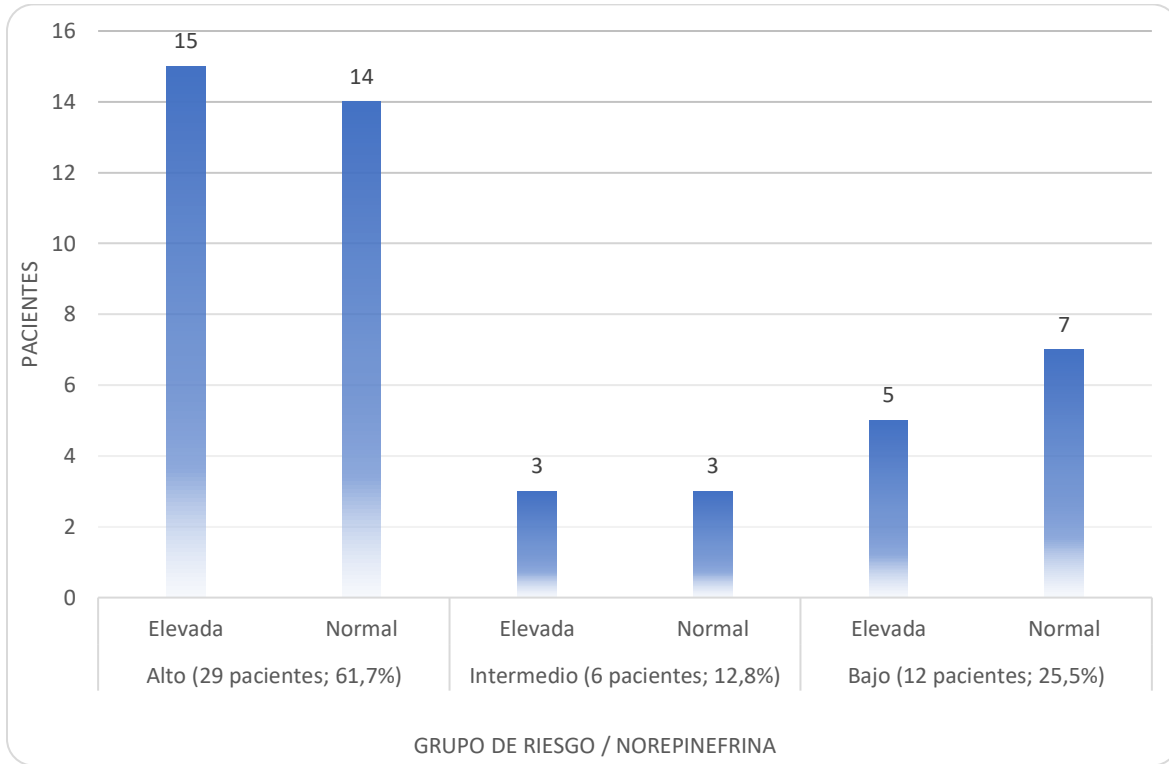
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 45: Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de epinefrina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes)**



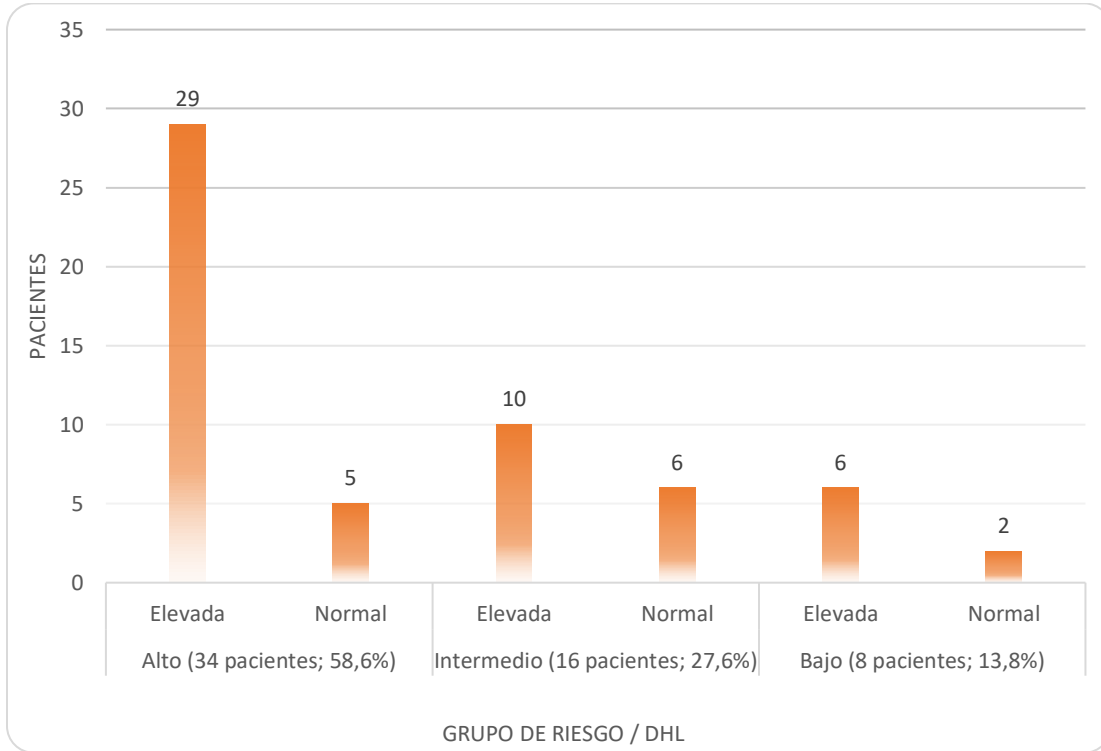
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 46: Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de norepinefrina en orina en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 47 pacientes)**



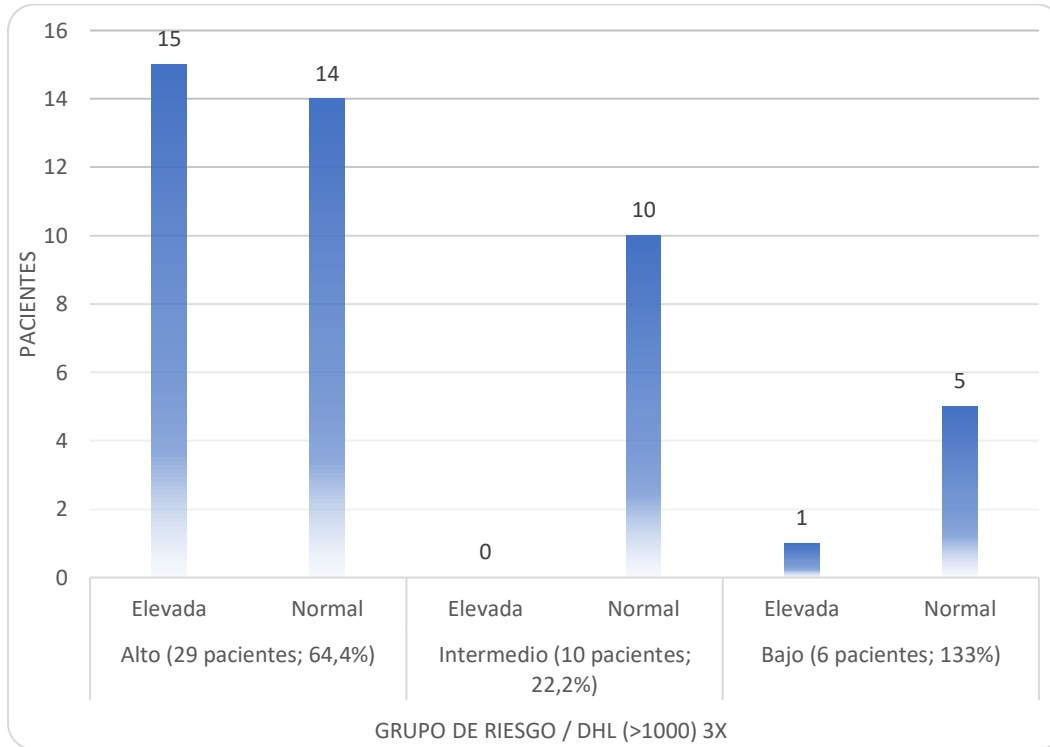
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 47: Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de DHL en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



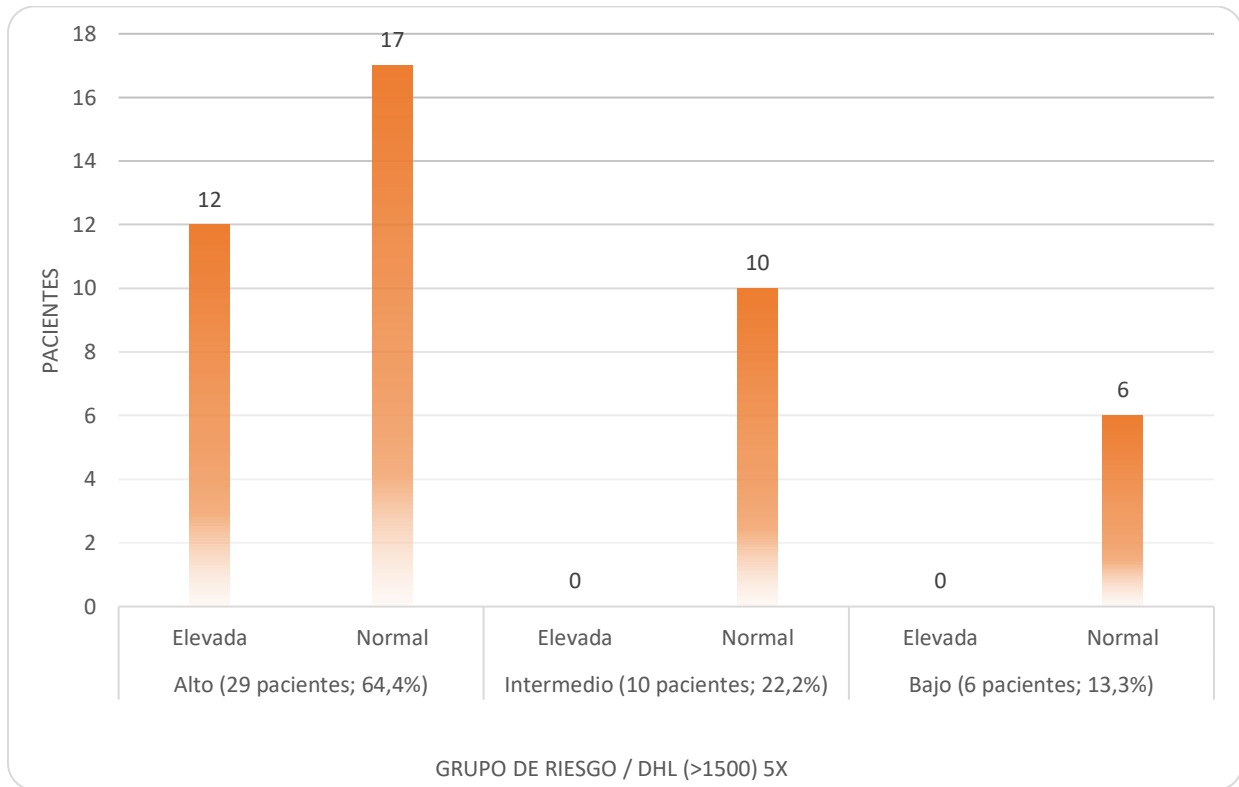
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 48: Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de DHL >1000 (3 veces el valor normal) en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018 (n = 45 pacientes).**



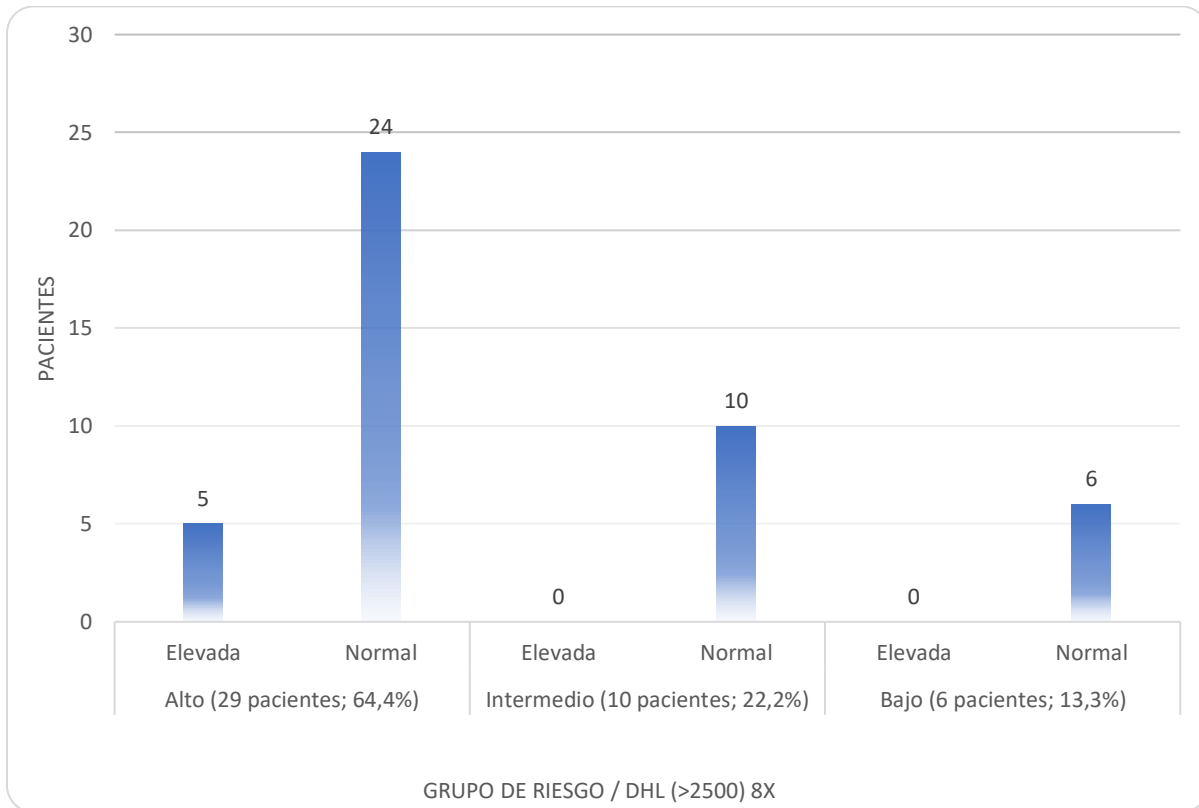
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 49: Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de DHL >1500 (5 veces el valor normal) en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes)**



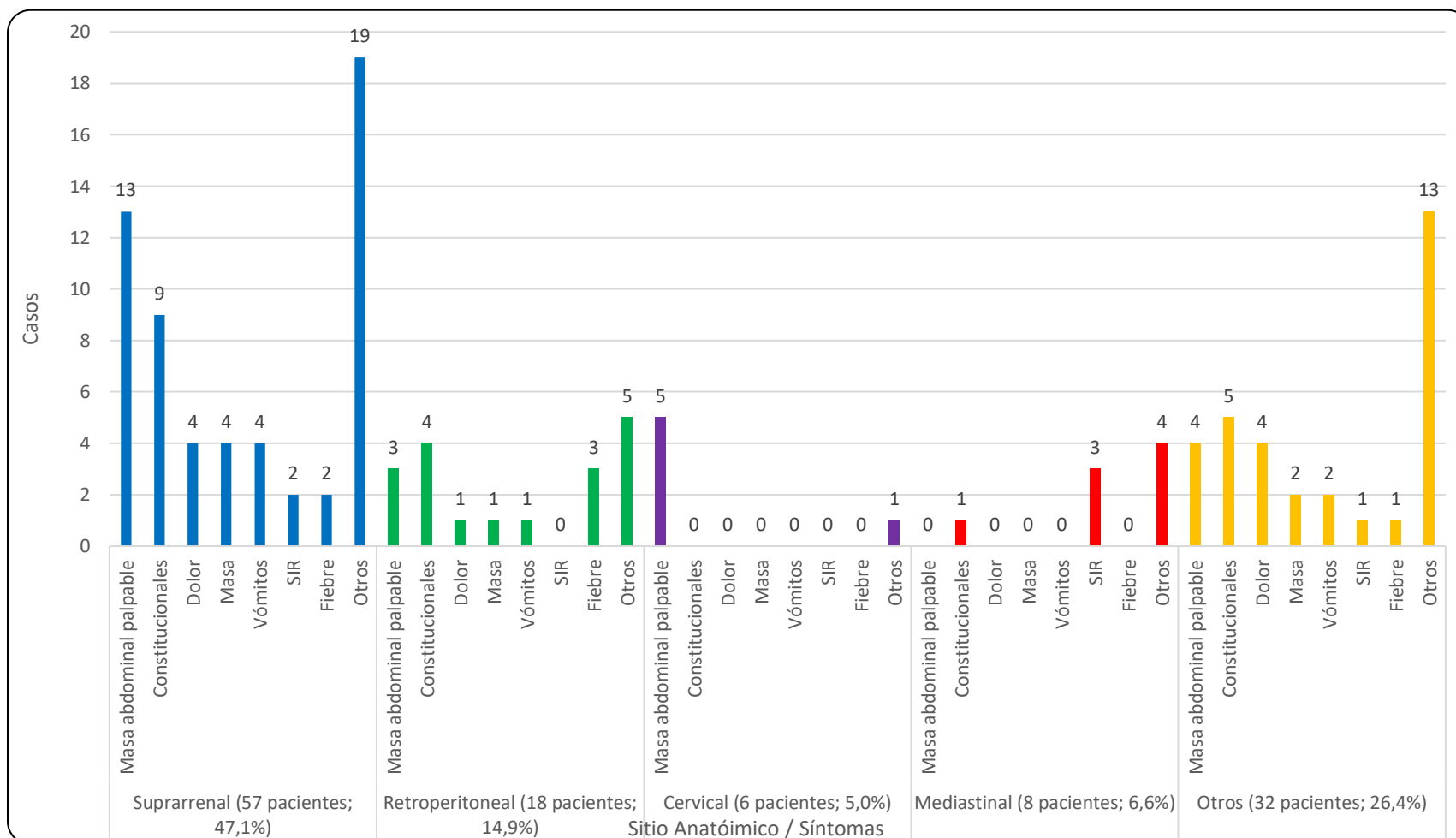
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 50: Costa Rica. Grupo de riesgo en relación con los niveles de DHL >2500 (8 veces el valor normal) en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018 (n = 45 pacientes).**



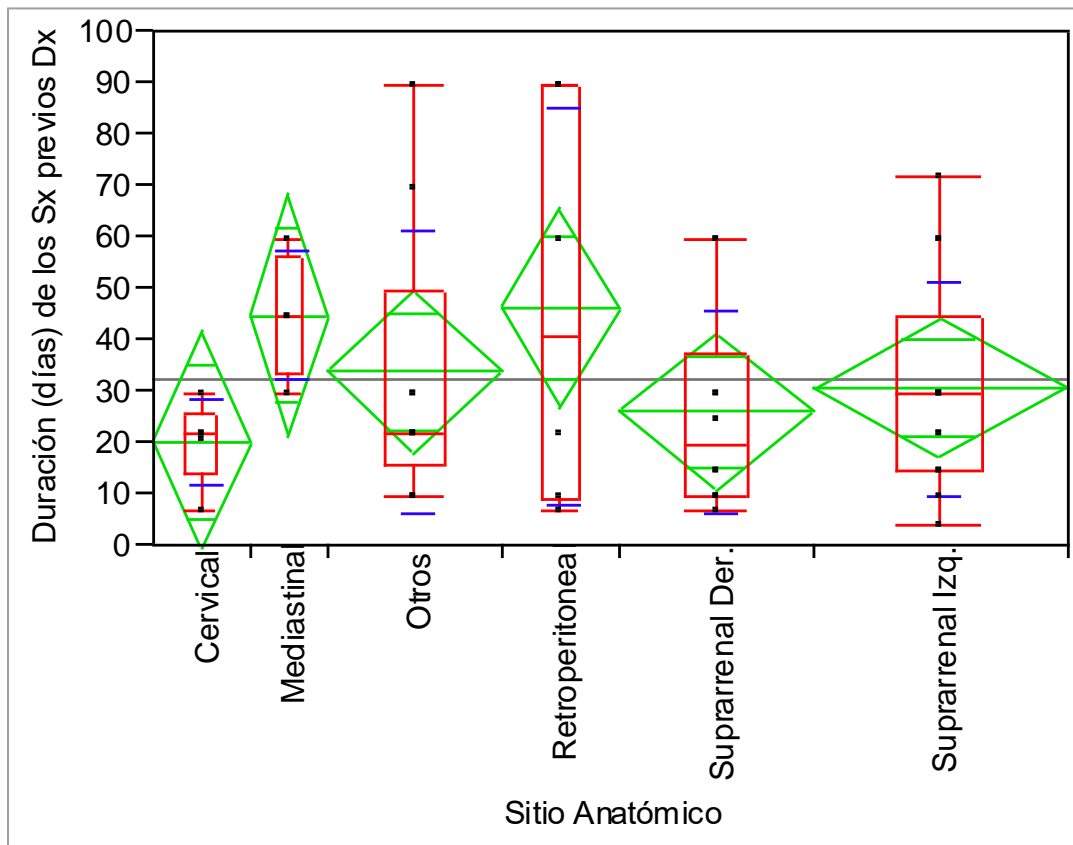
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 51: Costa Rica. Sitio anatómico en relación con los síntomas en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 121 casos)**



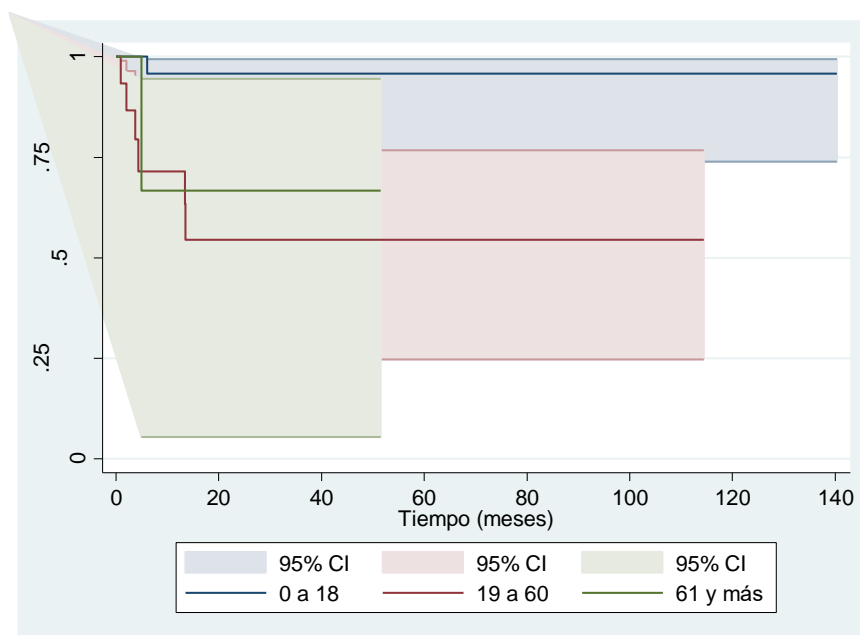
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 52: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (días) de los síntomas previos al diagnóstico según sitio anatómico en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



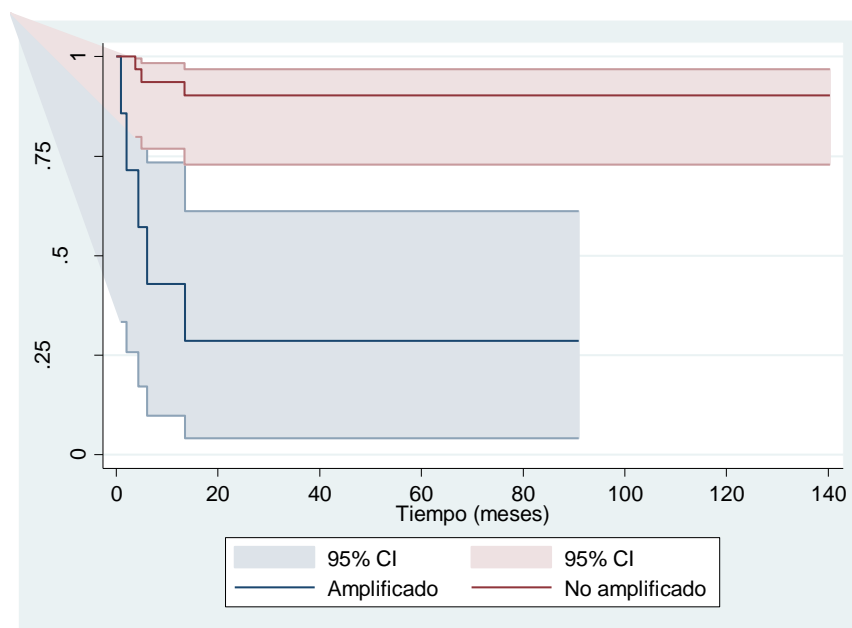
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 53: Función de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según edad. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes)**



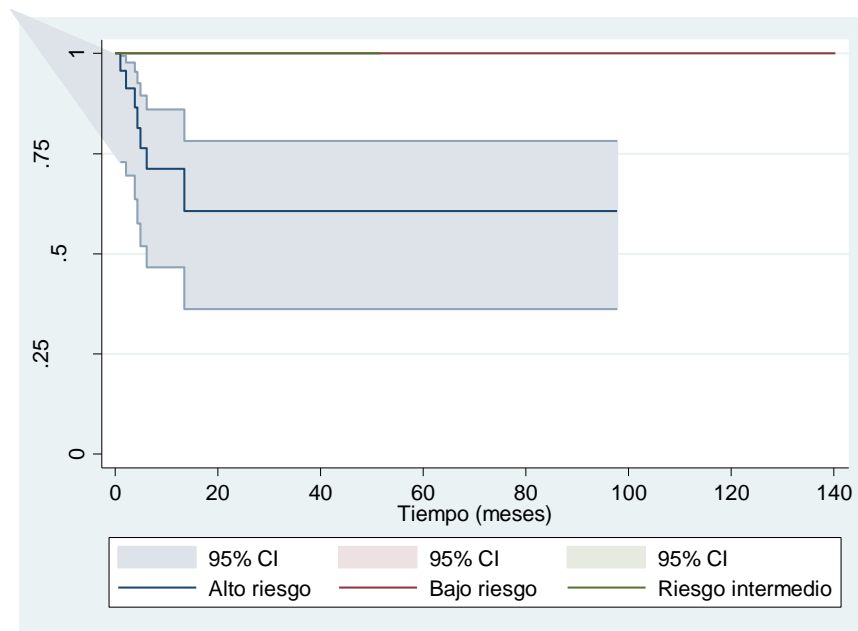
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 54: Función de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estatus del N-MYC. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 41 pacientes)**



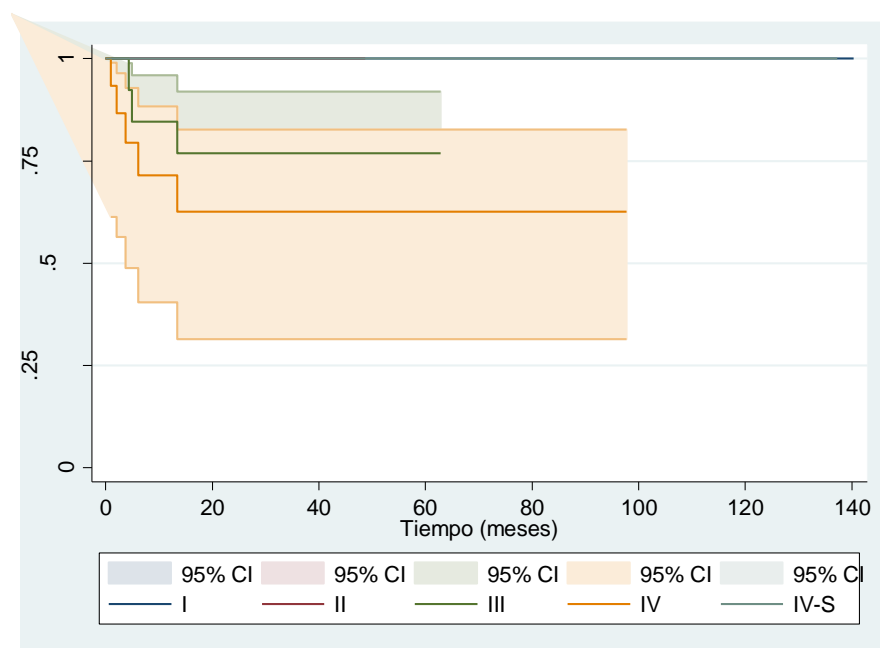
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 55: Función de supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según grupo de riesgo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



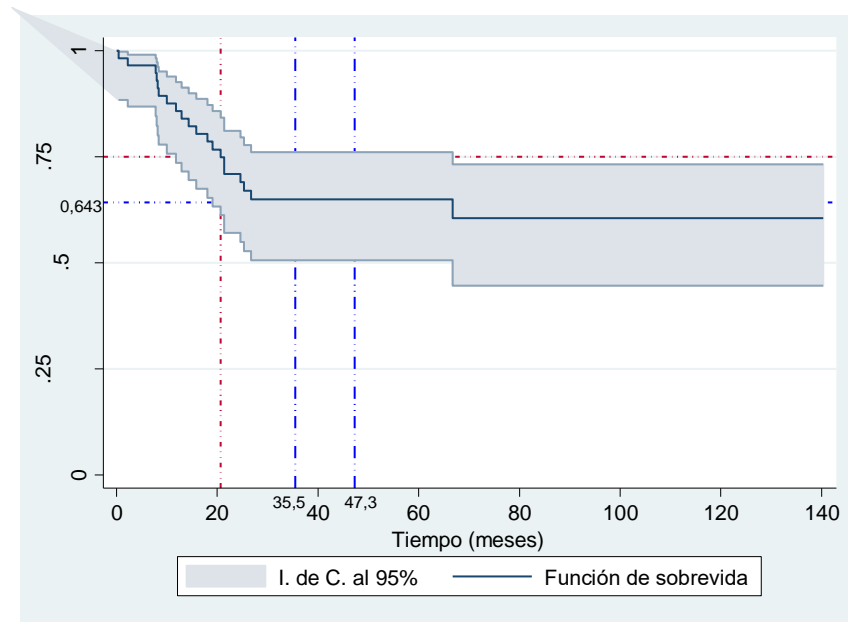
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 56: Función de supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estadio tumoral. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



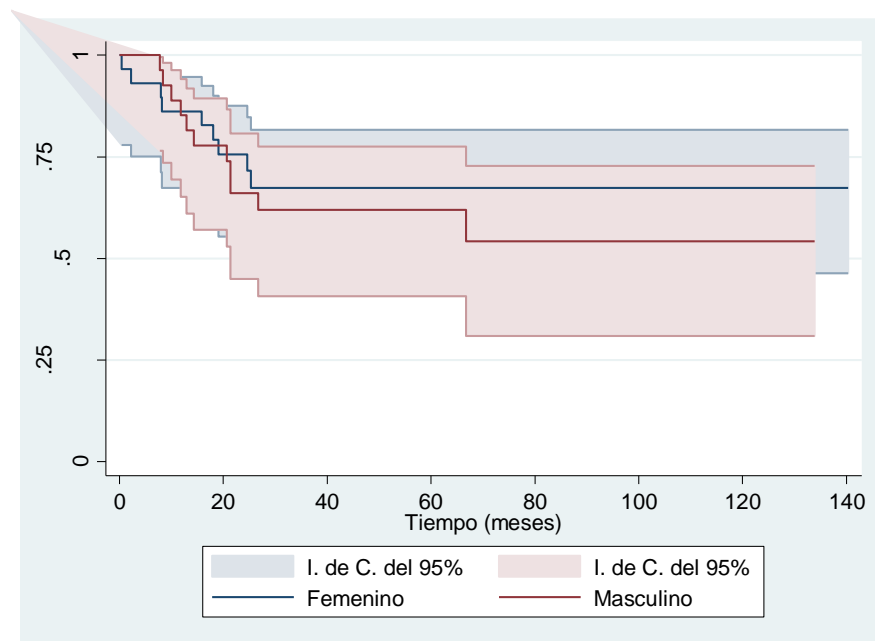
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 57: Función de supervivencia global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018 (n = 58 pacientes).**



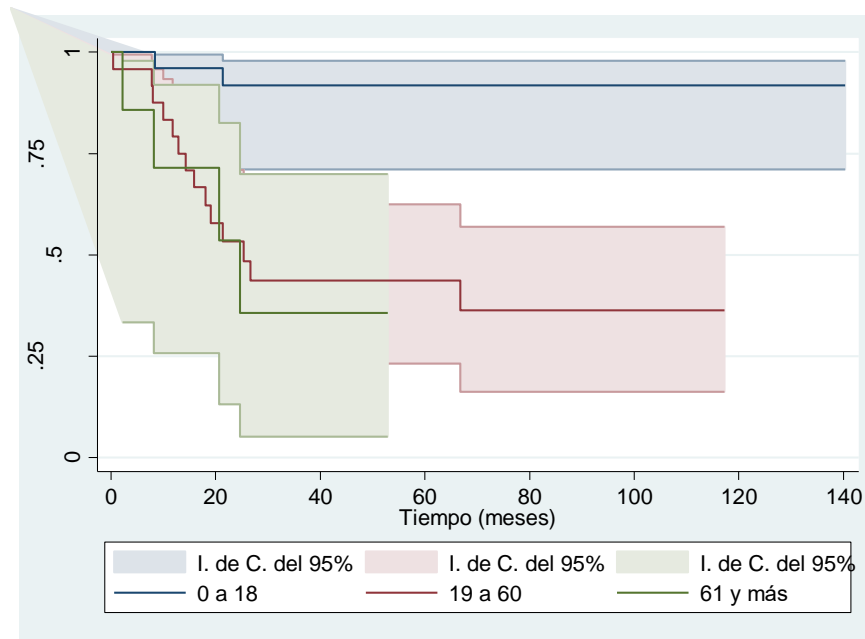
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 58: Función de supervivencia global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según sexo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



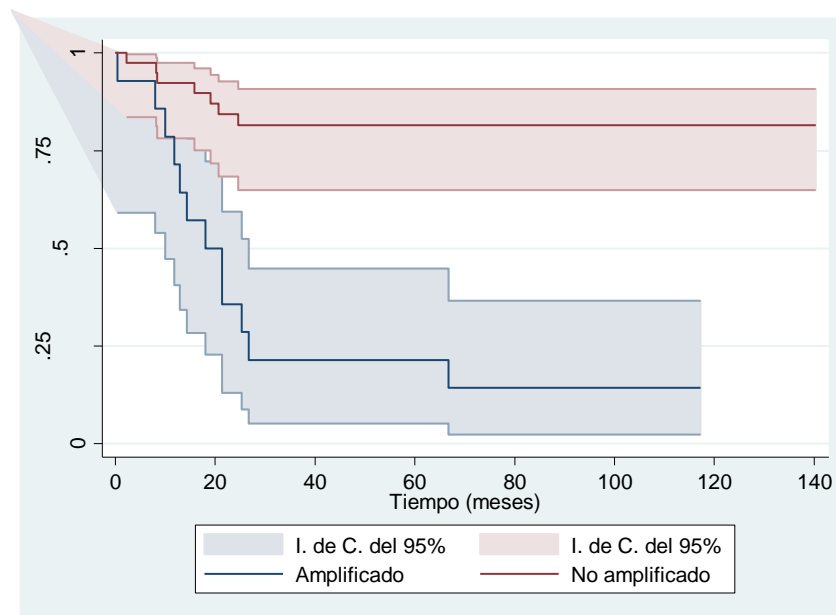
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 59: Función de supervivencia global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según edad. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



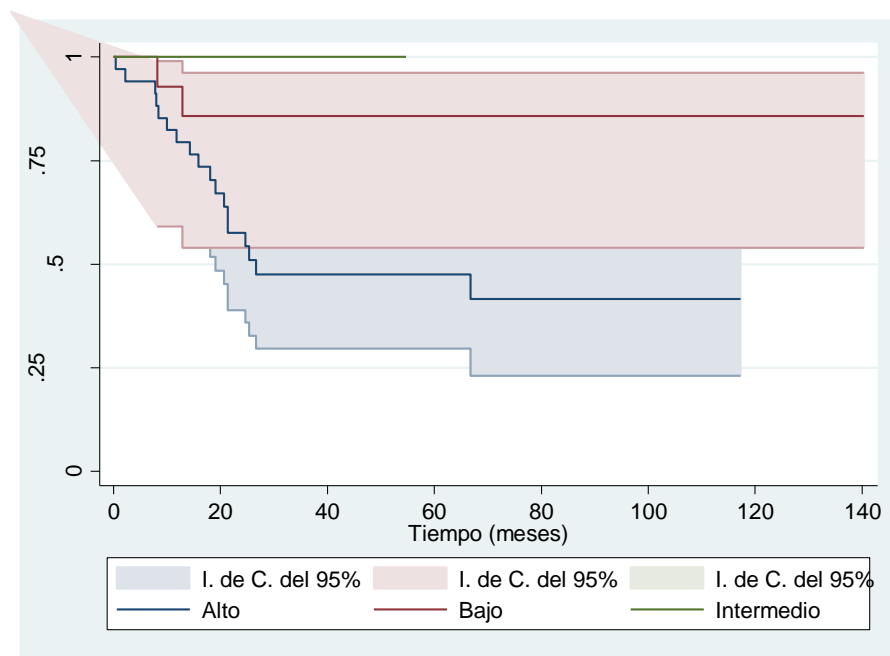
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 60: Función de supervivencia global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estatus del N-MYC. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 54 pacientes)**



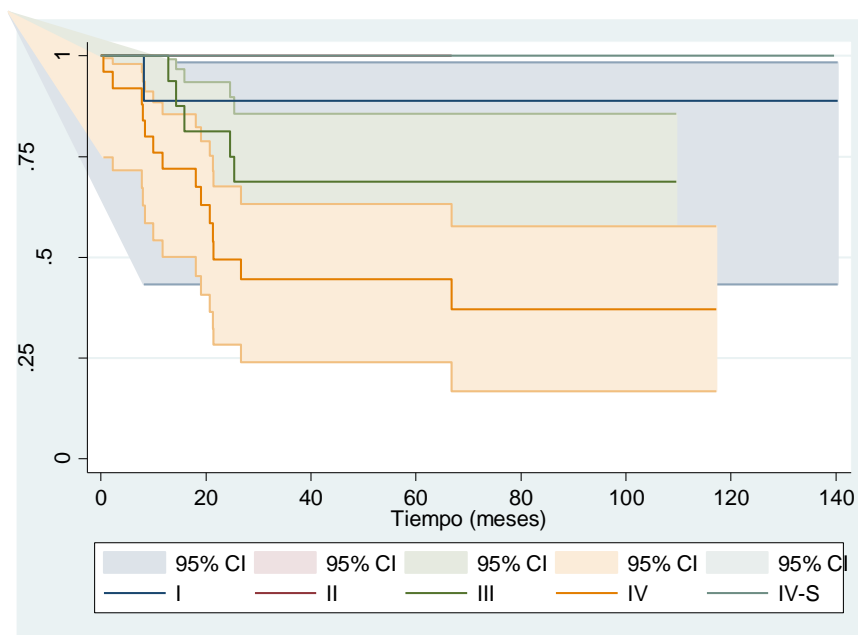
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 61: Función de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según grupo de riesgo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



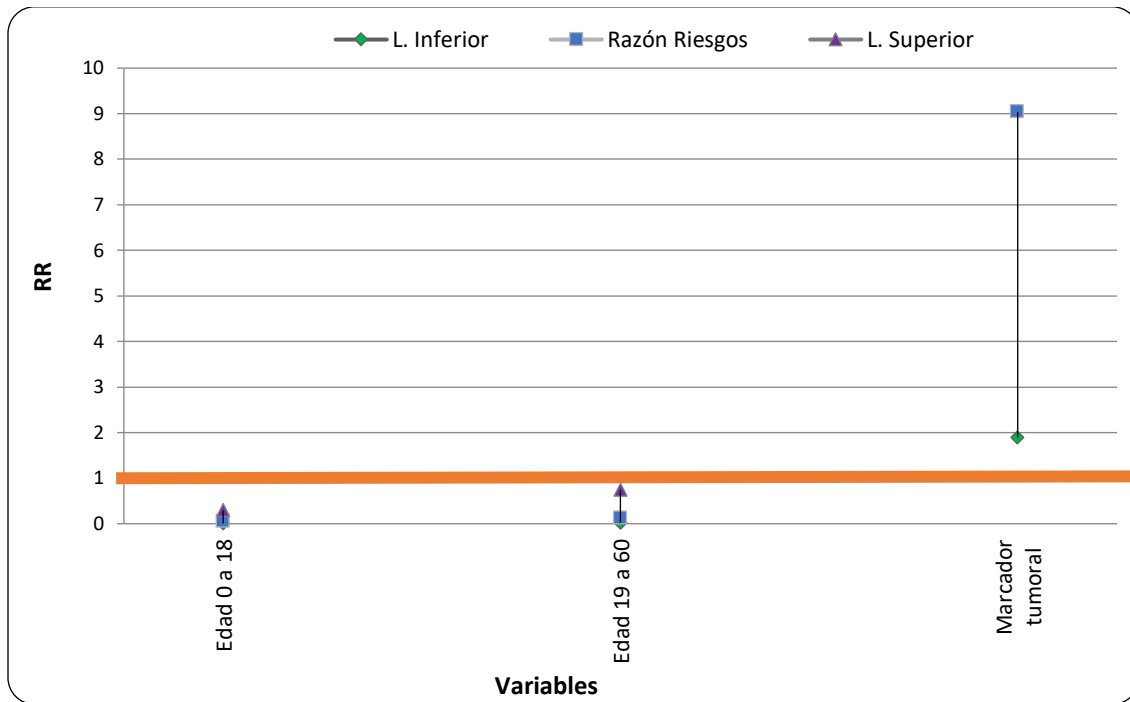
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 62: Función de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estadio tumoral. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Gráfico 63: Modelo de riesgos proporcionales. Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según grupo de riesgo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**



Fuente: Expedientes médicos HNN.

**CUADROS**

**Cuadro 1: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (meses) por sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

Sexo	Pacientes	Promedio	DE	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	I. de C. al 95%		Prueba	Prueba
									Límite inferior	Límite superior	F	Levene
<b>Total</b>	58	26,2	27,0	1,2	130,4	6,5	20,0	33,1				
<b>Femenino</b>	29	31,6	32,4	1,3	130,4	9,0	20,1	47,9	21,7	41,5	0,1263	0,0351
<b>Masculino</b>	29	20,8	19,1	1,2	77,2	5,2	12,6	32,0	10,9	30,7		

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 2: Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por años. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

<b>Años</b>	<b>Promedio población riesgo<sup>1/</sup></b>	<b>Nuevos casos de Neuroblastoma</b>	<b>Tasa de incidencia * 100.000</b>
2008 a 2010	1.064.006	17	1,6
2011 a 2013	1.044.287	7	0,7
2014 a 2016	1.033.831	21	2,0
2017 a 2018	1.036.511	13	1,3
<b>Total</b>	<b>1.044.659</b>	<b>58</b>	<b>5,6</b>

1/ Estimaciones nacionales. Población por años calendario, según sexo y grupos especiales de edades. INEC 2000 a 2019.

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 3: Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por edad. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

<b>Grupos de edad</b>	<b>Población en riesgo<sup>1/</sup></b>	<b>Nuevos casos de Neuroblastoma</b>	<b>Tasa de incidencia * 100.000</b>
0 a 2	219.454	38	17,3
3 a 5	219.764	13	5,9
6 a 10	373.364	6	1,6
11 a 13	234.043	1	0,4

1/ Estimaciones nacionales. Población por años calendario, según sexo y grupos especiales de edades. INEC 2000 a 2019.

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 4: Costa Rica. Incidencia acumulada por 100.000 habitantes menores de 13 años por provincia. Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

<b>Provincia</b>	<b>Población en riesgo</b>	<b>Nuevos casos de Neuroblastoma</b>	<b>Tasa de incidencia * 100.000</b>
San José	338.550	15	4,4
Alajuela	232.018	14	6,0
Cartago	117.685	9	7,6
Heredia	109.244	8	7,3
Guanacaste	91.274	5	5,5
Puntarenas	122.299	5	4,1
Limón	119.498	2	1,7

1/ Estimaciones nacionales. Población por años calendario, según provincia y grupos especiales de edades. INEC 2000 a 2019.

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 5: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (días) de los síntomas previos al diagnóstico por sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 47 pacientes)**

Sexo	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	I. de C. al 95%		Prueba F	Prueba Levene
									Límite inferior	Límite superior	Valor de p	
<b>Total</b>	47	32,5	23,7	4,0	90,0	15,0	25,0	45,0				
<b>Femenino</b>	22	36,2	29,0	4,0	90,0	13,8	26,0	60,0	26,0	46,4	0,3218	0,0065
<b>Masculino</b>	25	29,3	17,9	7,0	70,0	15,0	25,0	37,5	19,7	38,8		

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 6: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (días) de los síntomas previos al diagnóstico según sitio anatómico en los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

Sitio anatómico	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	I. de C. al 95%		Prueba F	Prueba Levene
									Límite inferior	Límite superior	Valor de p	
<b>Suprarrenal Izq.</b>	19	25,6	18,6	1,0	53,0	11,0	20,0	45,0	17,5	44,0	0,3909	0,0103
<b>Suprarrenal Der.</b>	13	29,5	15,6	4,0	55,0	17,5	29,0	38,0	11,1	41,3		
<b>Retroperitoneal</b>	8	39,3	14,5	15,0	57,0	28,8	39,0	54,3	27,0	66,0		
<b>Cervical</b>	5	37,8	13,4	17,0	50,0	25,0	41,0	49,0	0,0	41,7		
<b>Mediastinal</b>	4	20,5	9,1	9,0	30,0	11,3	21,5	28,6	21,1	68,9		
<b>Otros</b>	9	28,4	19,3	5,0	58,0	6,5	32,0	44,0	18,1	49,9		

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 7: Estadísticas descriptivas de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según sexo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes)**

Sexo	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
<b>Femenino</b>	23	2,3	44,7	36,0	140,3
<b>Masculino</b>	22	0,8	44,1	33,9	133,7
<b>Total</b>	45	0,8	44,4	36,0	140,3

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 8: Estadísticas descriptivas de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según edad (meses). Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 45 pacientes)**

Edad (meses)	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
<b>0 a 18</b>	26	2,1	56,1	40,5	140,3
<b>19 a 60</b>	16	0,8	27,4	13,4	114,4
<b>61 y más</b>	3	4,9	34,1	45,8	51,5

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 9: Estadísticas descriptivas de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estatus del N-MYC. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 41 pacientes)**

Marcador tumoral	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
<b>Amplificado</b>	7	0,9	27,2	6,1	90,9
<b>No amplificado</b>	34	2,1	48,1	37,0	140,3

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 10: Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según sexo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

Sexo	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
<b>Femenino</b>	29	0,4	48,6	36,0	140,3
<b>Masculino</b>	29	4,3	46,1	35,0	133,9
<b>Total</b>	58	0,4	47,3	35,5	140,3

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 11: Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según edad (meses). Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

Edad (meses)	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
0 a 18	27	4,3	62,0	50,2	140,3
19 a 60	24	0,4	37,4	20,5	117,2
61 y más	7	2,2	25,1	20,7	52,9

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 12: Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según marcador tumoral. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 54 pacientes)**

Marcador tumoral	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
Amplificado	14	0,4	31,9	19,7	117,2
No amplificado	40	2,2	53,0	41,1	140,3

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 8: Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según grupo de riesgo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

Grupo de riesgo	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
<b>Alto</b>	34	0,4	40,7	24,8	117,3
<b>Intermedio</b>	8	3,2	34,1	38,1	54,7
<b>Bajo</b>	16	4,3	68,0	57,0	140,3

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 14: Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según estadio tumoral. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

Estadio tumoral	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
<b>I</b>	9	8,1	81,7	61,0	140,3
<b>II</b>	4	5,8	29,6	22,9	66,8
<b>III</b>	16	12,9	41,1	38,1	109,6
<b>IV</b>	25	0,4	38,8	21,4	117,2
<b>IV-S</b>	4	4,3	74,0	76,1	139,6

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 15: Descripción de las variables predictoras a utilizar en el modelo de regresión de Cox. Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según grupo de riesgo. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

Variable	Descripción	Tipo	Códigos / Valores
Tiempo (meses)	Tiempo en meses entre la fecha del diagnóstico y la fecha de última condición	Dependiente	0,4 a 140,3
Edad Dx (años)	Edad al diagnóstico del paciente	Independiente (Dummy)	0 a 18 19 a 60 61 y más (referencia)
Marcador tumoral		Independiente	1 = Amplificado 0 = No amplificado (referencia)
Estadio tumoral		Independiente (Dummy)	I II (referencia) III IV IV-S

Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 16: Modelo de riesgos proporcionales de recaída. Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según N-MYC amplificado. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

Tiempo (meses)	Razón Riesgo	Error Estándar	z	P >   z	Intervalo de Confianza al 95%	
					L. Inferior	L. Superior
N-MYC	11,42	8,38	3,32	0,001*	2,71	48,11

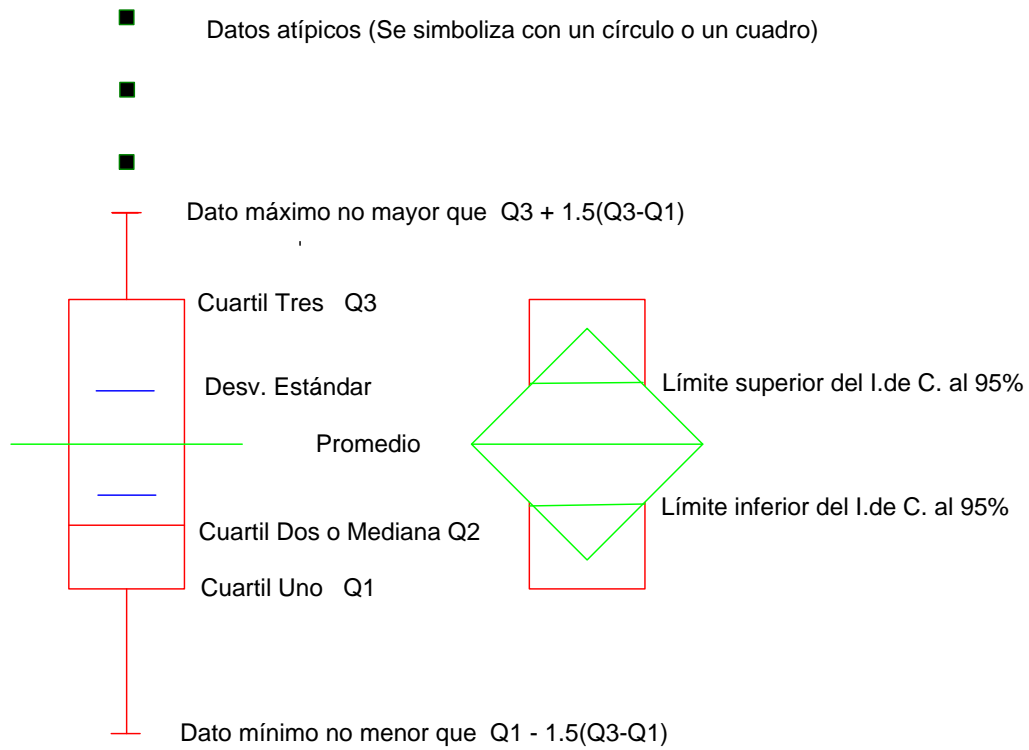
Fuente: Expedientes médicos HNN.

**Cuadro 17: Modelo de riesgos proporcionales. Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, según edad y amplificación del N-MYC. Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Enero del 2008 a diciembre del 2018. (n = 58 pacientes)**

Tiempo (meses)	Razón Riesgo	Error Estándar	z	P >   z	Intervalo de Confianza al 95%	
					L. Inferior	L. Superior
Edad 0 a 18	0,052	0,046	-3,33	0,001*	0,009	0,296
Edad 19 a 60	0,122	0,112	-2,29	0,022*	0,020	0,737
N-MYC	9,039	7,207	2,76	0,006*	1,894	43,134

Fuente: Expedientes médicos HNN.

### Anexo 1: Componentes del gráfico de caja (Box Plot)



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed A, Zhang L, Reddivalla N and Hetherington M. Neuroblastoma in children: update on clinic pathologic and genetic prognostic factors. *Pediatric Hematology and Oncology*. *Pediatric Hematology Oncology* 2017. Jun 29:7-21.
2. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. *Principles and practice of pediatric oncology*. Seventh edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. Chapter 30.
3. Irwin MS, Park JR. Neuroblastoma: Paradigm for precision medicine. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):225-56.
4. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83-103.
5. Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Fernández-Delgado R, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2017. *Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)*. Valencia: Universitat de València, 2018.
6. Palma-Padilla, Virginia; Juárez-Ocaña, Servando; González-Miranda, Guadalupe; Siordia Reyes, Alicia Georgina; Mejía-Aranguré, Juan Manuel; Carreón-Cruz, Rogelio; Fajardo Gutiérrez, Arturo. Incidencia y tendencia del neuroblastoma en niños derechohabientes del IMSS. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, vol. 48, núm. 2, 2010, pp. 151- 158.
7. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L. Identification of ALK as a mayor familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008; 16(455): 930-5.
8. Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I, et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Am J Hum Genet*. 2004;74(4):761-4.
9. Brodeur GM, Ambros PF, Favrot MC. Biological aspects of neuroblastoma screening. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31:394-400.
10. Krug P, Schleiermacher G, Michon J, et al. Opsoclonus-myoclonus in children associated or not with neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(5):400-409.
11. Cooper R, Khakoo Y, Matthay KK, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: histopathologic features—a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(6):623-629.

12. Hayward K, Jeremy RJ, Jenkins S, et al. Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies. *J Pediatr* 2001;139(4):552-559.
13. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002;109(1):86-98.
14. Muller JM, Philippe M, Chevrier L, et al. The VIP-receptor system in neuroblastoma cells. *Regul Pept* 2006;137(1/2):34-41.
15. El Shafie M, Samuel D, Klippel CH, et al. Intractable diarrhea in children with VIP-secreting ganglioneuroblastomas. *J Pediatr Surg* 1983; 18:34-36
16. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(3):181-189.
17. Morgenstern DA, London WB, Stephens D, et al. Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: a study from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1228-1235.
18. Dubois SG, London WB, Zhang Y, et al. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: a report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(5):589-592.
19. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993; 11:1466-77.
20. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011;261(1):243-57.
21. Kembhavi SA, Shah S, Rangarajan V, et al. Imaging in neuroblastoma: An update. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(2):129-36.
22. Avanzzini S, Pio L, Erminio G, Granata C, Holmes K, Gambart M et al. Image-defined risk factors in un resectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation and impact on surgical outcomes. *Cancer* 2017.
23. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001;92(9):2451-2461.

24. Campbell K, Gastier-Foster J, Mann M, Naranjo A, Van Ryn C, Bagatell R et al. Association of MYCN copy number with clinical features, tumor biology and outcomes in neuroblastoma: a report from the Children's Oncology group. *Cancer* Jul 2017.
25. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009;27(2):298-303. doi:10.1200/JCO.2008.16.6876
26. Barret D and Bagatelli R. The beginning of the end of package deal therapy for patients with high-risk neuroblastoma? *Journal of Clinical Oncology.* 2016. Jul 20;34(21):2437-9.
27. Avanzini S, Pio L, Erminio G, Granata C, Holmes K, Gambart M et al. Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation and impact on surgical outcomes. *Cancer.*2017.
28. Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, et al. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(16):1131-40.
29. Spix C, Pastore G, Sankila R, Stiller CHA, SteliarovaFoucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer* 2006; 42:2081-2091.
30. Ishola TA, Chung DH. Neuroblastoma. *Surg Oncol.* 2007; 16: 149-56. 2.
31. Estimaciones nacionales. Población por años calendario, según provincia y grupos especiales de edades. INEC 2000 a 2019. <https://www.inec.cr/poblacion/estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion>.