



Gliomas del tronco encefálico: un desafío para la neurocirugía pediátrica.

Brainstem gliomas: a challenge for pediatric neurosurgery.

Melissa Rodríguez Guardiola ¹

1- Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas " Dr. Juan Guiteras Gener". Matanzas. Cuba.

RESUMEN

Introducción: Los gliomas son tumores formados a partir de células gliales. El glioma del tronco encefálico es una enfermedad en la que se forman células benignas o malignas en los tejidos del tronco encefálico. Existen dos tipos de gliomas del tronco encefálico que pueden afectar las funciones vitales en el niño. **Objetivo:** El objetivo de la presente revisión bibliográfica es estructurar los referentes teóricos actualizados sobre los gliomas del tronco encefálico. **Método:** Para el desarrollo de esta actualización bibliográfica se realizó una búsqueda exhaustiva en Redalyc, SciELO Regional y SciELO Cuba, para finalmente seleccionar e incluir 17 en nuestra revisión. **Desarrollo:** El glioma del tronco encefálico afecta a las células gliales del tronco encefálico. Los tumores de encéfalo son el segundo tipo más común de cáncer en los niños, de esto, la mayoría de los gliomas del tronco encefálico infantiles son gliomas pontinos intrínsecos difusos (GIPD), que se forman en la protuberancia. Los gliomas focales se forman en otras partes del tronco. **Conclusiones:** Se concluyó que es necesario continuar la investigación de forma general de estos tumores, que constituyen un ejemplo en el que el equipo médico quirúrgico debe garantizar el respeto a la autonomía del paciente y su familia.

ABSTRACT

Introduction: Gliomas are tumors formed from glial cells. Brainstem glioma is a disease in which benign or malignant cells form in the tissues of the brainstem. There are two types of brainstem gliomas that can affect vital functions in children. **Objective:** The objective of this bibliographic review is to structure the updated theoretical references on brainstem gliomas. **Method:** To develop this bibliographic update, an exhaustive search was carried out in Redalyc, SciELO Regional and SciELO Cuba, to



finally select and include 17 in our review. **Development:** Brainstem glioma affects the glial cells of the brainstem. Brain tumors are the second most common type of cancer in children, of which the majority of childhood brainstem gliomas are diffuse intrinsic pontine gliomas (DIPG), which form in the pons. Focal gliomas form in other parts of the trunk. **Conclusion:** It was concluded that it is necessary to continue research in general on these tumors, which constitute an example in which the surgical medical team must guarantee respect for the autonomy of the patient and their family.

Palabras clave: Gliomas; tronco encefálico; GPID; biopsia.

INTRODUCCION

Los tumores de Sistema Nervioso Central (SNC) incluyen tumores de cerebro, médula espinal y meninges. Los tumores cerebrales representan del 85 al 90 % de todos los tumores primarios del SNC. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores primarios se clasifican de acuerdo con su origen histológico en: gliomas, a los cuales pertenecen los astrocitomas, oligodendrogliomas, epéndimomas (1,2,3).

Los gliomas representan más del 40% de las neoplasias en la porción infratentorial donde son más frecuentes los tumores en los niños (4,5). Dentro de los tumores cerebrales intraparenquimatosos primarios, los gliomas representan el tipo más frecuente, a pesar de tener una incidencia relativamente baja (6,7). En base de su histopatología, tradicionalmente se han categorizado los gliomas en 2 grandes grupos: gliomas de bajo y de alto grado, esto dependiendo de la clasificación histopatológica más ampliamente aceptada y utilizada que los clasifica en 4 grados y que relaciona los hallazgos anatomopatológicos e histológicos con el comportamiento clínico y el pronóstico: gliomas de grados histológicos 1 y 2 se consideran de bajo grado, quedando los de grados 3 y 4 calificados como de alto grado, siendo en general mejor el pronóstico a menor el grado(8).

Los gliomas son tumores formados a partir de células gliales. Las células gliales del cerebro mantienen las células nerviosas en su lugar, llevan alimento y oxígeno a las células nerviosas y ayudan a protegerlas de enfermedades, como las infecciones. El glioma del tronco encefálico es una enfermedad en la que se forman células benignas o malignas en los tejidos del tronco encefálico. Existen dos tipos de gliomas del tronco



encefálico: glioma pontinos intrínsecos y difusos (GIPD) y glioma focal. La mayoría de los gliomas del tronco encefálico infantiles son gliomas pontinos intrínsecos difusos (GIPD), que se forman en la protuberancia. Los gliomas focales se forman en otras partes del tronco ⁽⁹⁾.

El DIPG es difícil de tratar y tiene un mal pronóstico (posibilidades de recuperación) debido a lo siguiente: No es un tumor bien definido y se propaga entre las células sanas del tronco del encéfalo. Las funciones vitales, como la respiración y el ritmo cardíaco, pueden verse afectadas ⁽⁹⁾.

Un glioma focal es un tumor del tronco encefálico de crecimiento lento que se forma fuera de la protuberancia y en una sola zona del tronco del encéfalo. Es más fácil de tratar y tiene mejor pronóstico que el DIPG⁽⁹⁾.

Para detectar (encontrar) el glioma de tronco encefálico infantil, se utilizan pruebas que examinan el encéfalo. Es posible que se utilicen pruebas como examen físico y antecedentes de salud para identificar signos de enfermedad o algo anormal. También se realiza el examen neurológico donde se verifica el estado mental de la persona, coordinación, capacidad para caminar y el funcionamiento adecuado de los músculos, los sentidos y los reflejos. Otras pruebas empleadas es imágenes por resonancia magnética (IRM) o Se puede realizar una biopsia para diagnosticar ciertos tipos de glioma de tronco encefálico ⁽⁹⁾.

Si en la prueba con IRM se observa que el tumor es un GPID, en general no se hace una biopsia ni se extirpa el tumor. Pero si los resultados de la IRM son dudosos, a veces se hace una biopsia. Se abre una parte del cráneo y se usa una aguja para extraer una muestra de tejido encefálico. A veces, la aguja se guía con una computadora. Un patólogo observa el tejido al microscopio para detectar células cancerosas. Si se encuentran células cancerosas, el médico extirpará con cuidado la mayor cantidad posible de tumor durante la misma cirugía ⁽⁹⁾.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que, si se somete a un paciente a biopsia tumoral para detectar marcadores celulares en ese tejido, y considerando el conocimiento actual sobre el tema, es muy probable que esas informaciones no signifiquen un beneficio para ese niño en particular. Por tal razón, es muy importante el diálogo honesto con la familia del niño y si es posible con el paciente) para acordar



la conducta quirúrgica y no generar falsas expectativas sobre el resultado del procedimiento ⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, nuestra principal problemática se debe al reto que tienen los neurocirujanos pediatras y relacionado a esto los desafíos clínicos en el tratamiento de gliomas del tronco encefálico; donde el objetivo de la presente revisión bibliográfica es estructurar los referentes teóricos actualizados sobre los gliomas del tronco encefálico.

METODOLOGIA

Para el desarrollo de esta actualización bibliográfica se realizó una búsqueda exhaustiva en Redalyc, SciELO Regional y SciELO Cuba sobre los gliomas del tronco encefálico. Se tuvo en cuenta la identificación del tema, se utilizaron los descriptores: Gliomas, gliomas cerebrales, tumores del tronco encefálico, gliomas en edad pediátrica, para acceder a la literatura y confeccionar el presente informe. Los criterios de selección fueron: artículos en español e inglés relacionados al tema. Se excluyeron las que no constituyeron aportes relevantes a la investigación, por lo que del total de 25 bibliografías consultadas finalmente fueron seleccionadas e incluidas 17 en nuestra revisión.

DESARROLLO

El glioma del tronco encefálico afecta a las células gliales del tronco encefálico. Sus hallazgos clínicos más frecuentes son pérdida de equilibrio, problemas visuales y auditivos, cefalea matinal o que desaparece después de vomitar, náuseas y emesis, somnolencia inusual ⁽¹¹⁾.

El tronco encefálico está formado por el cerebro medio, la protuberancia y el bulbo raquídeo. Es la parte más inferior del encéfalo y se conecta con la médula espinal, justo encima de la nuca (parte posterior del cuello). El tronco encefálico controla funciones vitales como la respiración, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y los nervios y músculos que se usan para ver, oír, caminar, hablar y comer) ⁽⁹⁾.

Los tumores de encéfalo son el segundo tipo más común de cáncer en los niños, de esto, la mayoría de los gliomas del tronco encefálico infantiles son gliomas pontinos intrínsecos difusos (GIPD), que se forman en la protuberancia. Los gliomas focales se forman en otras partes del tronco ⁽⁹⁾.



Los signos y síntomas del glioma de tronco encefálico infantil no son los mismos en todos los niños, pueden ser causados por gliomas del tronco encefálico infantiles o por otras afecciones. Estos signos dependen del tipo de glioma de tronco encefálico (GPID o glioma focal). Si el tumor se encuentra en el encéfalo y si se diseminó dentro del tronco encefálico. La edad del niño en el momento del diagnóstico. Cuánto tiempo lleva el niño con síntomas antes del diagnóstico. Si el niño tiene una afección llamada neurofibromatosis de tipo 1. Si hay cierto cambio en el gen H3 K27m. Si el tumor recién se diagnosticó o recidivó (volvió). La mayoría de los niños con GPID viven menos de 18 meses desde el diagnóstico. Los niños con un glioma focal por lo general viven más de 5 años ⁽⁹⁾.

Los síntomas que se presentan pueden ser alguno de los siguientes:

- Problemas con el movimiento de los ojos (el ojo está vuelto hacia adentro).
- Problemas de la vista.
- Dolor de cabeza matinal o dolor de cabeza que desaparece después de vomitar.
- Náuseas y vómitos.
- Somnolencia inusual.
- Pérdida de la capacidad de mover un lado de la cara o el cuerpo.
- Pérdida del equilibrio y dificultad para caminar.
- Más o menos energía de lo habitual.
- Cambios de comportamiento.
- Problemas para aprender en la escuela.

El plan del tratamiento para el cáncer depende de si el tumor está en un área del encéfalo o si se diseminó por todo el encéfalo. La estadificación es el proceso que se utiliza para determinar cuánto cáncer hay y si este se diseminó. Es importante conocer el estadio para planificar el tratamiento. No hay un sistema de estadificación estándar para el glioma de tronco encefálico. El tratamiento depende de los siguientes aspectos: Si el tumor recién se diagnosticó, es progresivo (siguió creciendo) o recidivó (volvió después del tratamiento). El tipo de tumor (un glioma pontino intrínseco difuso o un glioma focal) ⁽⁹⁾.

La evaluación diagnóstica imagenológica se realiza principalmente con resonancia magnética cerebral con gadolinio. La biopsia de la lesión, cuando es posible, permite



obtener un diagnóstico histológico, que es importante para determinar el tratamiento (12,13). Es posible usar la misma muestra de tejido que se extrajo durante la biopsia o la cirugía para hacer la prueba siguiente:

Prueba inmunohistoquímica: prueba de laboratorio por la que se usan anticuerpos a fin de identificar ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de tejido del paciente. Por lo general, los anticuerpos se unen a una enzima o un tinte fluorescente. Cuando los anticuerpos se unen a un antígeno específico en una muestra de tejido, se activa la enzima o el tinte y se observa el antígeno al microscopio. Este tipo de prueba se usa para diagnosticar el cáncer y diferenciarlo de otros tipos de cáncer. Ciertos factores afectan el pronóstico (9).

Se usan cinco tipos de tratamiento estándar:

Cirugía: Por lo general, no se realiza una biopsia ni una cirugía para extirpar el GPID por los siguientes motivos: El GPID no es una sola masa. Se disemina entre las células sanas del encéfalo en el tronco encefálico y es posible que se vean afectadas funciones vitales. En el caso del glioma de tronco encefálico focal infantil, es posible que se use una biopsia para diagnosticarlo o cirugía para extirpar el tumor.

Radioterapia: Tratamiento del cáncer para el que se usan rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para destruir células cancerosas o impedir que se multipliquen. Hay dos tipos de radioterapia:

Radioterapia externa: tipo de radioterapia para la que se usa una máquina que envía la radiación hacia el área con cáncer desde el exterior del cuerpo.

Radioterapia interna: tipo de radioterapia para la que se usa una sustancia radiactiva sellada en agujas, semillas, alambres o catéteres que se colocan directamente en el cáncer o cerca de este.

La forma en que se administra la radioterapia depende del cáncer que se esté tratando. La radioterapia externa se usa para tratar el GPID. Para tratar los gliomas de tronco encefálico focales se usa la radioterapia externa o interna.

Es posible que luego de varios meses de radioterapia dirigida al encéfalo, en las pruebas con imágenes se observen cambios en el tejido encefálico. Estos cambios tal



vez se deban a la radioterapia o a que el tumor está creciendo. Es importante confirmar que el tumor está creciendo antes de administrar más tratamiento.

Quimioterapia: es un tratamiento del cáncer en el que se usan medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación. Cuando la quimioterapia se toma por boca o se inyecta en una vena o un músculo, los medicamentos ingresan al torrente sanguíneo y pueden llegar a las células cancerosas de todo el cuerpo (quimioterapia sistémica).

Debido a que la radioterapia dirigida al encéfalo puede afectar el crecimiento y el desarrollo del encéfalo en los niños de corta edad, quizás se use la quimioterapia para retrasar o reducir la necesidad de administrar este tratamiento.

Derivación del líquido cefalorraquídeo: es un método para drenar líquido acumulado en el encéfalo. Se coloca una cánula de derivación (un tubo largo y delgado) en un ventrículo (espacio lleno de líquido) del encéfalo; esta se pasa por debajo de la piel hasta otra parte del cuerpo, en general, el abdomen. La derivación deja que el exceso de líquido salga del encéfalo y se absorba en otro lugar del cuerpo.

Observación: Consiste en controlar la afección de un paciente muy de cerca sin administrar ningún tratamiento hasta que los signos o síntomas se presenten o cambien ⁽⁹⁾.

En principio, cuando se propone un tratamiento a un paciente, el objetivo inicial es producir un beneficio o, por lo menos, no producir más daño que el ocasionado por la enfermedad en sí misma. En este caso, las decisiones sobre procedimientos quirúrgicos obligan a evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de una cirugía ⁽¹⁴⁾. Cuando se analizan estos riesgos y beneficios, se deben tener en cuenta aspectos técnicos vinculados a la posibilidad de complicaciones propias de una cirugía, como hemorragias, infecciones, riesgo anestésico y alteraciones en la función respiratoria y cardíaca ^(10,15).

Respecto a la biopsia estereotáxica de tumores del tronco encefálico, algunos autores mencionan un 1% de pacientes con déficit neurológico transitorio postquirúrgico y un 0,3% de mortalidad entre niños y adultos ⁽¹⁵⁾, mientras otros señalan hasta un 9% de complicaciones en niños. En el caso particular de estos tumores, la toma de una muestra del tejido tumoral sirve para confirmar un diagnóstico anatomopatológico. Sin



embargo, desde el advenimiento de la resonancia magnética, se puede definir con precisión la localización y las características del tumor (si focal o difuso) para tomar decisiones sobre la cirugía con mayor seguridad e inclusive decidir sobre el tratamiento con radioterapia. En la actualidad, además, se agrega la posibilidad de realizar estudios de inmunohistoquímica y análisis molecular con la muestra de tejido obtenida. Estos estudios permiten definir mejor el diagnóstico tumoral y abren posibilidades de pronóstico y tratamiento en el futuro ⁽¹⁰⁾.

Dado que hay opiniones fuertes y contradictorias a favor y en contra de la biopsia, es difícil responder si este procedimiento respeta el mejor interés del niño ⁽¹⁶⁾. En este caso es crucial la actitud del médico neurocirujano, del oncopediatra y del pediatra clínico que intervienen en las decisiones. Estos profesionales deben ser sinceros con la familia del niño y disponer de tiempo para dialogar honestamente y ofrecer informaciones precisas sobre la enfermedad, sus características, pronóstico y tratamiento, sobre todo en relación con la indicación de cirugía, que muchas veces es vista por los padres angustiados como una solución ⁽¹⁰⁾.

Toda la información que se transmite al paciente y su familia debe ser plasmada por escrito en el documento de consentimiento informado, donde se señalarán riesgos y beneficios de la cirugía, si el procedimiento es parte o no de un ensayo clínico y si el material de biopsia será resguardado en el hospital para futuros estudios. Sin duda, quedará a criterio del equipo médico decidir cuándo intervenir, con base en criterios profesionales y en el análisis de cada caso en particular ⁽¹⁰⁾.

Cabe señalar que en los niños la autonomía es progresiva de acuerdo con su maduración y desarrollo, y que estos pacientes deben recibir las informaciones sobre el procedimiento a que serán sometidos en la medida de su capacidad de comprensión ⁽¹⁷⁾. En esta situación, como en tantas otras, el avance de la ciencia y de la tecnología trae desafíos, y para responder a ellos se requieren no solo decisiones científicas, sino también analizar los valores morales en juego. La ética es una herramienta que puede ayudar a reflexionar sobre estos valores. Sin duda, la ciencia debe buscar nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento por el bien de los seres humanos, pero siempre con responsabilidad. En este sentido, es importante resaltar el comité de ética clínica como ámbito más adecuado para un análisis reflexivo interdisciplinario ⁽¹⁰⁾.



Las decisiones relativas a niños con tumores del tronco encefálico deben ser cuidadosamente evaluadas por un equipo médico quirúrgico, y no individualmente. A su vez, la incorporación de estos niños en ensayos clínicos debe ser evaluada por comités de ética en investigación ⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIONES

Los tumores del tronco encefálico son un caso evidente en el que el equipo médico y quirúrgico debe asegurar que se respete la independencia del paciente y de su familia. Esto implica equilibrar las necesidades de atención médica, que buscan el beneficio directo del paciente, con la investigación clínica, que no siempre garantiza un beneficio inmediato para el mismo.

Por eso, nuestra temática abarca el desafío de los neurocirujanos pediátricos ante los gliomas del tronco encefálico y sus alternativas terapéuticas que incluyen resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia, aunque algunos casos no permitan procedimiento quirúrgico. Con esto concluimos que es necesario continuar la investigación de forma general de estos tumores, tanto GPID como el focal, para mejorar el entendimiento del comportamiento de estos tumores y una mejor calidad de vida a estos pacientes o más prolongada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Ramos-Clason E. C, Tuñón-Pitalua M. C, Rivas-Muñoz F. A, Veloza-Cabrera L. A. Tumores primarios del sistema nervioso central en Cartagena, 2001- 2006. Revista de Salud Pública [Internet]. 2010;12(2):257-267. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42217805009>
- 2- Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. Cancer: Principles and Practice of Oncology. SECTION 11. CANCERS IN ADOLESCENTS. Disponible en: <https://www.wolterskluwer.com/en/know/cancer-principles-and-practice-of-oncology>
- 3- Nejad R, Louis DN, Aldape K, Zadeh G. PS2 - 195 integrating molecular workings into the world health organization (WHO) classification of Tumours of the central nervous system: A survey from the neuro-oncology community. Can J Neurol Sci. 2016;43(S4):S16–S16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2016.376>



- 4- CHICO-PONCE DE LEON, Fernando y PEREZPENA-DIAZCONTI, Mario. Glioblastoma del puente. Gliomas pediátricos en la clasificación actual de los tumores del sistema nervioso central por la Organización Mundial de la Salud. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [online]. 2017, vol.74, n.2 citado 2023-12-27], pp.147-153. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462017000200147&lng=es&nrm=iso.
- 5-Chico-Ponce de León Fernando, Castro-Sierra Eduardo, Perezpeña-Diazconti Mario, Gordillo-Domínguez Luis F, Santana-Montero Blanca L, Rocha-Rivero Luis E et al . Tumores intracraneanos del niño. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet]. 2006 Dic [citado 2023 Dic 25] ; 63(6): 367-381. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462006000600003&lng=es
- 6- Verburg N, de Witt Hamer PC. State-of-the-art imaging for glioma surgery. Neurosurg Rev [Internet]. 2021;44(3):1331–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-020-01337-9>
- 7- Ganau L, Paris M, Ligarotti GK, Ganau M. Management of gliomas: Overview of the latest technological advancements and related behavioral drawbacks. Behav Neurol [Internet]. 2015;2015:1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/862634>
- 8- JARUFE Y., Francisco; DOLEZAL L., Carlos; GUGLIELMI R., Paola y ROSALES F., Rosario. Impacto pronóstico de la utilización intensiva de tecnologías complementarias intraoperatorias en gliomas cerebrales. Revisión de la literatura y presentación de 1 caso. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [online]. 2023, vol.61, n.1 [citado 2023-12-27], pp.98-106. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272023000100098&lng=es&nrm=iso9227.
- 9- National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Gliomasdeltroncoencefalico/gliomas pediátricos. Tomado de: : <https://www.cancer.gov/types/brain/patient/child-glioma-treatment-pdq>
- 10- Scrigni A. V, Mantese B. E. Tumores de tronco encefálico: reflexión moral sobre la conducta quirúrgica. Revista Bioética [Internet]. 2021;29(3):475-480. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=361570761004>



- 11- Nieves-Cuervo G. M, Manrique-Hernández E. F, Ojeda-Rincón S. A, Galvis-Pabón S. Tumores del sistema nervioso central en población pediátrica entre 0 y 14 años. MedUNAB [Internet]. 2016;19(2):124-133. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71964818005>
- 12- Castaño González A, Angarita Ribero C. T, Guzmán Cruz P. C. Glioma del tallo cerebral metastásico en pediatría: revisión y reporte de un caso. Universitas Medica [Internet]. 2013;54(2):261-267. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231030019010>
- 13- P. Central nervous system malignancies. En: Manual of pediatric hematology and oncology. New York: Elsevier; 2005.p. 513-29. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/manual-of-pediatric-hematology-and-oncology/lanzowsky/978-0-12-375154-6>
- 14- Luna F. Planteos clásicos y teoría de los principios. En: Luna F, Salles A Bioética: nuevas reflexiones sobre debates clásicos. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 2008. p. 23–78.Disponible en: <https://bioetica.colmed5.org.ar/wp-content/uploads/2020/01/Luna-y-Salles-15.01.pdf>
- 15- Leach PA, Estlin EJ, Coope DJ, Thorne JA, Kamaly-Asl ID, on behalf of the Royal Manchester C. Diffuse brainstem gliomas in children: should we or shouldn't we biopsy? Br J Neurosurg [Internet]. 2008;22(5):619–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/02688690802366198>
- 16- Wilkinson R, Harris J. Moral and legal reasons for altruism in the case of brainstem biopsy in diffuse glioma. Br J Neurosurg [Internet]. 2008;22(5):617–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/02688690802482896>
- 17- Ciruzzi MS. La competencia bioética en el menor de edad. En: Ciruzzi MS. La autonomía del paciente pediátrico: ¿mito, utopía o realidad? Buenos Aires: Cathedra Juridica. 2011.p. 37-77. Disponible en: https://books.google.com/books/about/La_autonom%C3%ADa_del_paciente_pedi%C3%A1trico.html?id=DOyKnQEACAAJ

