

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



**“COMPLICACIONES EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI”**

TRABAJO TERMINAL

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

PEDIATRÍA

PRESENTA

SOFÍA CAROLINA MONDRAGÓN CORTÉS

ASESOR TEÓRICO: **DRA. ROSEMARY GUZMÁN SANTA CRUZ**
ASESOR METODOLÓGICO: **DR. SERGIO ABEL CASTAÑEDA RAMIREZ**

No. Registro: 02-01-HGMXL/CEI/2024-25

Mexicali, Baja California, Marzo 2025



**Comité de Ética en Investigación
del Hospital General de Mexicali**

CEI-HGMXL-ISESALUD

Unidad Administrativa: Departamento de Enseñanza e inv.

Área Responsable: Comité de Enseñanza e Investigación

Asunto: **Dictamen de Protocolo de Investigación**

Mexicali, Baja California, a 10 de octubre de 2024

DRA. SOFÍA CAROLINA MONDRAGÓN CORTÉS
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E .-

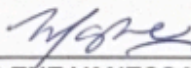
Por medio de la presente, nos complace informar que el protocolo "COMPLICACIONES EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI", presentado ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali fue

APROBADO

Por lo cual se le asignó el siguiente número de Registro:

02-01-HGMXL/CEI/2024-25

ATENTAMENTE



DRA. MARLENE VANESSA SALCIDO REYNA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACIÓN DE LA FASE ESCRITA DEL
TRABAJO TERMINAL

Mexicali, B.C., a 11 de marzo de 2025.

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del trabajo terminal titulado "Complicaciones en niños con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital General de Mexicali", que para obtener el Diploma de **Especialidad en Pediatría**, presenta la C. Sofía Carolina Mondragón Cortés una vez concluida la evaluación correspondiente, hemos resuelto APROBADO POR UNANIMIDAD.

Dra. Rosemary Guzmán Santa Cruz
Asesor

Dr. Sergio Abel Castañeda Ramírez
Presidente

Dr. Manuel Francisco Meza Sparrow
Sinodal

Dr. Luis Eduardo Osuna Alvarez
Sinodal

Dra. Francisco José Arturo Calderón
Mendieta
Sinodal

Dra. Francisco José Arturo Calderón
Mendieta
Secretario

ÍNDICE

Agradecimientos	2
Dedicatoria	3
Resumen	4
1. Introducción	6
2. Marco Teórico	6
3. Antecedentes	10
4. Planteamiento del Problema	13
5. Justificación	14
6. Objetivos	
6.2. Objetivo general	15
6.3. Objetivos específicos	15
7. Materiales y Métodos	16
7.1. Diseño del estudio	16
7.2. Descripción de la población	16
7.3 Muestreo	16
7.4. Criterios de selección	16
7.5 Descripción del procedimiento	17
7.6 Plan estadístico	19
7.7. Aspectos éticos	20
7.8 Cronograma de actividades	21
8. Resultados	22
9. Discusión	32
10. Conclusiones	34
11. Bibliografía	35

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mi equipo de vida, gracias por siempre darme alas para volar, por ser un hogar, un refugio y un lugar seguro para estar, por celebrar todos los triunfos y enseñarme que con las derrotas también se gana, a ustedes no me alcanza una vida para agradecerles.

A mis adscritos, por ser grandes guías y ejemplos a seguir, por las enseñanzas y exigencias para lograr sacar mi máximo potencial, por motivarme a siempre dar lo mejor a nuestros niños y convertirnos en sus guardianes y defensores, gracias por dedicar una parte de su vida a ser maestros de ciencia y vida.

A mis compañeros residentes, que se convirtieron en hermanos de vida, por estar en las buenas y las malas, por formar un gran equipo y sobre todo por ser una familia, por las risas y las lágrimas, porque nadie mejor que ustedes comprenden lo vivido en estos 3 años.

DEDICATORIA

Para mis pacientes, esos pequeños grandes guerreros que nos enseñan a ver que más allá de cualquier malestar físico, del alma y de cualquier momento difícil, está la fuerza para seguir día con día luchando por los sueños que queremos alcanzar; a ellos protagonistas y maestros de la pediatría por los que vale la pena todo; a los que aún siguen entre con nosotros y a los que se han trascendido en el camino, siempre ocuparan un lugar en la memoria y el corazón.

“Complicaciones en niños con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital General de Mexicali”

Antecedentes: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia hematológica más frecuente en niños en México y en todo el mundo. Los factores de riesgo como la edad, el tiempo de diagnóstico, así como las complicaciones que puedan aparecer antes o durante el tratamiento pueden aumentar la morbimortalidad de los pacientes pediátricos. El identificar las complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con LLA y la etapa del tratamiento en donde ocurren puede ayudar a realizar acciones preventivas o diagnóstico-terapéuticas que disminuyan la mortalidad en estos casos.

Objetivo: Identificar las complicaciones en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital General de Mexicali.

Metodología: Diseño descriptivo, observacional en pacientes pediátricos (<18 años) con diagnóstico de LLA que presenten complicaciones durante el tratamiento, Agosto de 2019 a Julio de 2023 en el Hospital General de Mexicali, utilizando un muestreo de tipo no probabilístico.

Resultados: Se estudiaron un total de 18 pacientes. El sexo femenino tuvo una prevalencia sobre el masculino. De las complicaciones de origen infeccioso destacan las infecciones de vías urinarias, mucositis y neumonía; de origen hematológico con un número importante de casos epistaxis y neutropenia febril y dentro de las complicaciones orgánicas se detectó la colitis neutropénica con mayor frecuencia. De los fallecimientos, el 100% de ellos presentaron complicaciones en general, de las cuales en algunos se cursó simultáneamente con 2 o más, según lo recopilado el 100% de las defunciones presentaron alguna complicación hematológica..

Conclusiones: De las complicaciones más frecuentes fueron las hematológicas, específicamente la neutropenia febril. La fases de consolidación y mantenimiento fue donde más complicaciones se presentaron. Estos hallazgos pueden permitir la realización de medidas preventivas o diagnósticas tempranas para evitar que las complicaciones hematológicas continúen aumentadas, así como coadyuvar a disminuir la prevalencia de mortalidad.

Palabras clave: leucemia, complicaciones, leucemia linfoblástica.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en muchos países a nivel mundial, uno de los tipos de cáncer más frecuentes en esta etapa es la leucemia linfoblástica aguda o LLA, siendo la más prevalente de las leucemias en México y el mundo.

Existe múltiples complicaciones que pueden aparecer antes o durante el diagnóstico de LLA, así como durante el tratamiento para este tipo de cáncer, las cuales pueden contribuir a aumentar el riesgo de mortalidad en los pacientes pediátricos.

En esta investigación se pretenden identificar las complicaciones en los pacientes pediátricos con LLA en un hospital de segundo nivel de atención en México.

2. MARCO TEÓRICO

De acuerdo a la Convención sobre los Derechos del Niño, se le llama niño(a) a "todo ser humano <18 años de edad, salvo que, en virtud de la ley que le sea aplicable, haya alcanzado antes la mayoría de edad".⁽¹⁾

Según el movimiento global "Amnistía Internacional" actualmente, en todo el mundo, viven aproximadamente 2,300 millones de niños y niñas, esto representa 1/3 de la población mundial.⁽²⁾

En Latinoamérica y el caribe residen alrededor de 188 millones de niños y niñas. En México, para el año 2022, vivían 36.3 millones de niños(as), lo que correspondía al 28.1% de la población mexicana, siendo en su mayoría hombres (51.8%) que mujeres (48.2%). El rango de edad más frecuente fue el de 6-17 años (71%), siguiendo con los menores de 6 años con un 29%.⁽³⁾⁽⁴⁾

El cáncer se define como "una enfermedad por la que algunas células del cuerpo se multiplican sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo" según el National Institute of Health (NIH).⁽⁵⁾

Al año, cerca de 400,000 niños, niñas y adolescentes se diagnostican con cáncer, siendo los más comunes en orden de frecuencia las leucemias, los tumores cerebrales y linfomas.⁽⁶⁾

En el año 2022, los decesos de niños y niñas menores de 5 años se estimó en 4.9 millones, de acuerdo al Grupo interinstitucional de las Naciones Unidas para la Estimación de la Mortalidad Infantil, lo que revela una disminución en la tasa de mortalidad de un 51% desde inicio de los años 2000.⁽⁷⁾

El cáncer llega a ser la segunda causa de muerte en varios países, actualmente la leucemia aguda es el tipo de cáncer más frecuente de la infancia, con una supervivencia >70% a 5 años. Al año, se diagnostican alrededor de 274,000 casos nuevos de cáncer en niños menores de 18 años; el continente americano colabora con esta cifra con 30,000 niños y niñas diagnosticados con cáncer anualmente, produciendo el fallecimiento de un tercio de estos.⁽⁸⁾

En los países de altos ingresos, >80% de los afectados con cáncer pueden curarse, porcentaje que desciende al 20% en países con medianos o escasos recursos. El cáncer infantil produce años de vida perdidos, desigualdades personales y económicas en todo el mundo.⁽⁸⁾

En el continente americano la tasa de mortalidad de los niños y las niñas pasó de 53.8/1,000 nacidos vivos en 1990 a 17.9/1,000 nacidos vivos en el año 2015; la mayor parte de las defunciones registradas ocurren en neonatos o son mortinatas. Por su parte, las enfermedades infectocontagiosas son la segunda causa de muerte infantil en el continente, y enfermedades como el cáncer han ido en aumento desde 1990 en esta parte del mundo.⁽⁹⁾

Según el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia y el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RNCA), en 2019 se diagnostican 1,922 nuevos casos de cáncer infantil. El grupo de edad de 0-4 años tiene una mayor incidencia, y el grupo que muestra mayor mortalidad es la de 15-19 años.⁽¹⁰⁾

De todos los tipos de cáncer, las leucemias agudas ocupan el primer lugar, ya que corresponden al 32.5% de los casos de cáncer infantil en todo el mundo. En México, corresponde a un 49.4% de todos los casos de cáncer en niños y niñas.⁽¹⁰⁾

La leucemia linfocítica aguda fue la leucemia más prevalente (85.35%), predominando el género masculino en todos los rangos de edad.⁽¹⁰⁾

En México, la primera causa de muerte infantil en niños(as) de 5-14 años y la sexta

causa de muerte en <5 años es el cáncer infantil. Durante 1998 a 2018 se detectó un incremento en el número de muertes por leucemia linfoblástica aguda (LLA) en menores de 20 años (0.3%-1.3%), sin embargo, la supervivencia fue en aumento en los últimos años.⁽¹¹⁾

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica que se define como "una alteración en la diferenciación, proliferación y acumulación de células progenitoras linfoides en médula ósea y sitios extramedulares".⁽¹²⁾

La médula ósea produce células madre sanguíneas, las cuales se especializan a mieloides o linfoides. Estas últimas se transforman en linfoblastos, que originan a los linfocitos B (productores de anticuerpos), linfocitos T, que también colaboran a la generación de anticuerpos y combatir infección, así como linfocitos Natural Killer o NK, los cuales tienen acción citolítica ante virus y algunos cánceres. El crecimiento acelerado en el cáncer origina un aumento en las cifras de linfoblastos.⁽¹³⁾

Diversos tipos de LLA se diferencian por su fenotipo y genotipo, afectando esto en el pronóstico de los pacientes. Se estima que hasta en un 75% existe una alteración cromosómica (ya sea a nivel estructural o en el número de estos). Dentro de las alteraciones numéricas más comúnmente encontradas en la LLA está la hiperdiploía y en las alteraciones a nivel estructural, la traslocación es la más común, ejemplo de ello es la traslocación t(12;21)(p13;q22) hasta en un cuarto de los casos o la traslocación del gen MLL(KMT2A) presente hasta en un 80% en los niños con LLA menores a un año de edad.⁽¹⁴⁾

La metilación del ADN tiene un papel clave en el desarrollo de este tipo de leucemia.⁽¹⁴⁾

Para el diagnóstico de la LLA se utiliza la biometría hemática y enzimas hepáticas, en donde la sospecha se da si se encuentran citopenias, leucocitosis o aumento en los niveles de LDH. Se puede utilizar también un frotis de sangre periférica en donde se pueden observar la presencia de abundantes linfoblastos. En un AMO (aspiración de médula ósea) se encuentran blastos >20% mediante tinción de Wright. Por último, la punción lumbar es utilizada para identificar la invasión de estas células al sistema nervioso central (SNC).⁽¹⁵⁾

Los síntomas de sospecha de LLA son: debilidad, palidez generalizada, hematomas o petequias, aumento en el tamaño de los ganglios linfáticos, fiebre, sudoraciones nocturnas, disminución brusca de peso corporal, mialgias y artralgias, hiporexia y/o vómitos.⁽¹⁵⁾

Los factores de riesgo para un peor desenlace en la LLA que han sido descritos en la literatura son: edad menor a 1 año o mayor a 10 años, sexo masculino, de origen hispánico o afro-americano, presencia de síndrome de Down, $>50 \times 10^9/L$ de leucocitos, metástasis al SNC o testicular, inmunofenotipo T, presencia de hipodiplodía y traslocaciones.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

3. ANTECEDENTES

El porcentaje de supervivencia en países de América Latina como Chile o Argentina se ha estimado en un 71.6% a un 72.1%.⁽¹⁸⁾

En un estudio retrospectivo de cohorte de 2005 a 2015 en 8,977 niños y niñas con LLA en México, atendidos en el Seguro Popular. La supervivencia de estos pacientes a cinco años fue del 61.8% y se mantuvieron constantes a lo largo del tiempo. También se observó un mayor riesgo de mortalidad en aquellos niños que recibieron un tratamiento en un hospital que no contara con especialidad de pediatría (OR 1.18, 1.09-1.26, IC 95%), sin especialista de oncología u hematología (OR 2.17, 1.62-2.90, IC 95%) o ser tratados en un hospital con bajo volumen de pacientes (OR 1.22, 1.13-1.32, IC 95%).⁽¹⁸⁾

En una revisión sistemática de 12 artículos, del 2010-2020 se encontró una prevalencia de peso normal en poco más de la mitad de los pacientes pediátricos con LLA (58%), un 17% presentó sobrepeso, 13% tenía obesidad y la desnutrición estuvo presente en 12% de los pacientes, sin una relación significativa entre el estado nutricional y la LLA.⁽¹⁹⁾

Entre las complicaciones de la LLA se encuentran las infecciosas y las del sistema nervioso central. Algunas complicaciones identificadas en la literatura son: evento vascular cerebral (EVC) debido al estasis sanguíneo que provoca la leucocitosis y las coagulopatías que genera la LLA, dando lugar a un daño vascular. También se han identificado terapias como los corticoesteroides y la asparginasa que alteran el proceso de la coagulación y de la fibrinólisis.⁽²⁰⁾

Estas alteraciones en la coagulación puede ocasionar también hemorragias intracraneales, siendo una de las más frecuentes.⁽²⁰⁾

Las complicaciones infecciosas se generan debido a la neutropenia y a la inmunosupresión en la LLA, así como diversos factores externos como la nutrición del paciente, la hospitalización y la presencia de catéteres para administración de medicamentos como quimioterapias.⁽²⁰⁾

En una revisión para identificar las lesiones orales en los pacientes con LLA se evaluaron 10 artículos entre 1997-2021, en donde se observó que el mibrobioma oral

en estos pacientes tienen disbiosis con presencia de bacterias oportunistas, como lo son Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Moraxella, E. coli y acinetobacter (1.08%-5.66%). Las lesiones bucales más frecuentemente encontrados fueron la gingivitis en 25% de los casos, úlceras bucales en un 9.4% y gingivorragia en 3.5% de los casos, por lo cual es necesario un atención odontológica preventiva en estos pacientes.⁽²¹⁾

En un estudio retrospectivo llevado en India en 923 niños y niñas con LLA entre 2006-2014 para identificar las complicaciones neurológicas presentes. Como resultado se encontró que ocurrieron 90 complicaciones (9.5%); ocurrieron convulsiones en 64 (71%) pacientes y déficit neurológico en otros 40 (44%). Las neuroinfecciones se presentaron en 18 casos, seguidos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y epilepsia, en 7 y 6 casos respectivamente. 5 pacientes presentaron hemorragia intracraneal. La mortalidad en las complicaciones se presentó en el 20.6% de los casos, ocasionadas por neuroinfecciones en 18 casos, estado epiléptico en 6 pacientes, meningitis aséptica e hidrocefalia en 3 casos, infección sistémica y encefalopatía por metotrexato en 2 casos, hemorragia y encefalopatía en un paciente cada una.⁽²²⁾

Los eventos se clasificaron en: convulsiones de etiología desconocida, neuroinfección, hemorragia intracraneal, PRES, encefalopatía por metotrexato, CSVT, meningitis aséptica, hidrocefalia, epilepsia, convulsiones metabólicas, complicaciones neurológicas relacionadas con infecciones sistémicas y déficits neurológicos de etiología desconocida.⁽²²⁾

En un estudio retrospectivo donde se evaluaron a 110 niños y niñas con LLA de 1999 a 2014 en el servicio de Oncología-Hematología Pediátrica de la Universidad de Estambul, en Turquía con el objetivo de evaluar las complicaciones ocurridas durante su tratamiento.⁽²³⁾

Ocurrieron un total de 117 casos de infecciones en 93 pacientes; 14 durante la fase de inducción, 14 durante la fase de consolidación y otros 15 en la fase de mantenimiento. Las complicaciones gastrointestinales se presentaron en el 27.6% de los casos, mientras que las complicaciones neurológicas en 26.6%. Las complicaciones metabólicas/endócrinas se presentaron en 15.2% de los casos,

hipersensibilidad farmacológica en 15.2%, necrosis avascular en 12.3%, trombosis en 10.4%, condición psiquiátrica grave en 1.9%. Las tasas de supervivencia general a 5 y 10 años fueron del 85,9% y las tasas de supervivencia libre de recaída a 1, 3 y 5 años fueron del 97,9%, 91,3% y 86,3% respectivamente.⁽²³⁾

En cuanto al tratamiento de la LLA, además del enfoque multidisciplinario, se divide en 3 fases:

a) Inducción de la remisión: la cual tiene por objetivo eliminar las células leucémicas en el tejido hematopoyético y médula ósea. Esta fase consta del uso de 3 fármacos (glucocorticoides, vincristina y asparginasa +/- antraciclina, administrados durante un periodo de 4-6 semanas, induciendo una remisión completa en 98% de los casos.

b) Consolidación/intensificación: una vez en remisión para eliminar cualquier célula leucémica remanente y evitar una recaída

c) Mantenimiento: se siguen eliminando células leucémicas restantes que puedan provocar una recaída, a menudo los tratamientos se dan en dosis más bajas que en fases anteriores.

La duración del tratamiento y de estas tres fases pueden variar de acuerdo a las características de los pacientes o a la gravedad del caso. El trasplante de células madre hematopoyéticas se reserva para aquellos pacientes con alto riesgo o con recaídas frecuentes.⁽¹⁶⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

El tratamiento en la región de Latinoamérica puede verse comprometido por barreras en la capacidad diagnóstica-terapéutica, difícil acceso a la quimioterapia y/o inmunoterapia, disponibilidad de camas de hospital, calidad de atención médica, rechazo al tratamiento, costos económicos, falta de especialistas como oncólogos o hematólogos pediatras, así como diagnósticos tardíos.⁽²⁶⁾

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia hematológica más frecuente en niños y niñas en México y en todo el mundo. Los factores de riesgo como la edad, el tiempo de diagnóstico, así como las complicaciones que puedan aparecer antes o durante el tratamiento pueden aumentar la morbimortalidad de los pacientes pediátricos.

El identificar las complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con LLA y la etapa del tratamiento en donde ocurren puede ayudar a realizar acciones preventivas o diagnóstico-terapéuticas que disminuyan la mortalidad en estos casos, así como mejorar la sobrevida de los pacientes y evitar las recaídas de la LLA.

Actualmente no existen datos de las complicaciones más frecuentes de pacientes pediátricos con LLA en el Hospital General de Mexicali, por lo que, a raíz del problema detectado, los investigadores se realizan la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las complicaciones en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital General de Mexicali?

5. JUSTIFICACIÓN

Magnitud: Según el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia y el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RNCA), en 2019 se diagnostican 1,922 nuevos casos de cáncer infantil. El grupo que se encuentra entre las edades de 0-4 años tiene una mayor incidencia, y el grupo en el que se muestra una mayor mortalidad es el de 15-19 años.⁽¹⁰⁾ Dentro de todos los tipos de cáncer, las leucemias agudas ocupan el primer lugar, ya que corresponden al 32.5% de los casos de cáncer infantil en todo el mundo. En México, corresponde a un 49.4% de todos los casos de cáncer en niños y niñas.⁽¹⁰⁾ La leucemia linfocítica aguda fue la leucemia más prevalente (85.35%), predominando el género masculino en todos los rangos de edad.⁽¹⁰⁾

Trascendencia: El cáncer llega a ser la segunda causa de muerte en varios países, en la actualidad la leucemia aguda es el tipo de cáncer más frecuente de la infancia, con una supervivencia >70% a 5 años. En los países de altos ingresos, >80% de los afectados con cáncer pueden llegar a curación, este porcentaje desciende al 20% en países con medianos o escasos recursos. En el continente americano la tasa de mortalidad de los niños y las niñas pasó de 53.8/1,000 nacidos vivos en 1990 a 17.9/1,000 nacidos vivos en el año 2015. En México, la primera causa de muerte infantil en niños(as) de 5-14 años y la sexta causa de muerte en <5 años es el cáncer infantil

Vulnerabilidad: la identificación de las complicaciones en los pacientes pediátricos con LLA puede llevarse a cabo a través de la recopilación y del registro de los datos de los expedientes clínicos del Hospital General de Mexicali, sin intervenir en el proceso diagnóstico-terapéutico de los niños y niñas ni de sus variables clínicas o fisiológicas, sin generar además, gastos económicos importantes a la unidad médica.

Factibilidad: para llevar a cabo este estudio y conocer las complicaciones de la LLA en los pacientes pediátricos se cuenta con dos investigadores con conocimiento en la metodología de la investigación, así como expertos en el tema a tratar. Se cuenta además con los registros de expedientes de los pacientes pediátricos con LLA, con facilidad para su acceso y análisis.

6. OBJETIVO GENERAL

Identificar complicaciones en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital General de Mexicali.

6.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Describir los datos sociodemográficos de los pacientes pediátricos con LLA del Hospital General de Mexicali.
- b) Identificar las complicaciones y clasificarlas en cuanto al órgano o sistema afectado.
- c) Conocer en qué fase del tratamiento se presentan más complicaciones de la LLA.
- d) Conocer la mortalidad de los pacientes pediátricos con LLA.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Diseño del estudio:

Observacional

7.2. Descripción de la población:

Pacientes pediátricos (<18 años) con diagnóstico de LLA que presenten complicaciones durante el tratamiento, de Agosto de 2019 a Julio de 2023 en el Hospital General de Mexicali.

7.3. Muestreo

Muestreo de tipo no probabilístico, por conveniencia, en donde se seleccionarán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección, por lo que, al trabajar con una muestra total, no se necesitará de un cálculo de tamaño de muestra.

7.4. Criterios de selección

7.4.1. Criterios de inclusión

- a) Pacientes pediátricos <18 años de edad.
- b) Sexo indistinto.
- c) Con diagnóstico de LLA.
- d) Que presenten alguna complicación en cualquier fase del tratamiento.
- e) Atendidos en el Hospital General de Mexicali durante de Agosto de 2019 a Julio de 2023

7.4.2. Criterios de exclusión

- a) Pacientes pediátricos que hayan iniciado tratamiento en otro hospital.
- b) Pacientes diagnosticados que hayan abandonado tratamiento.

7.4.3. Criterios de eliminación

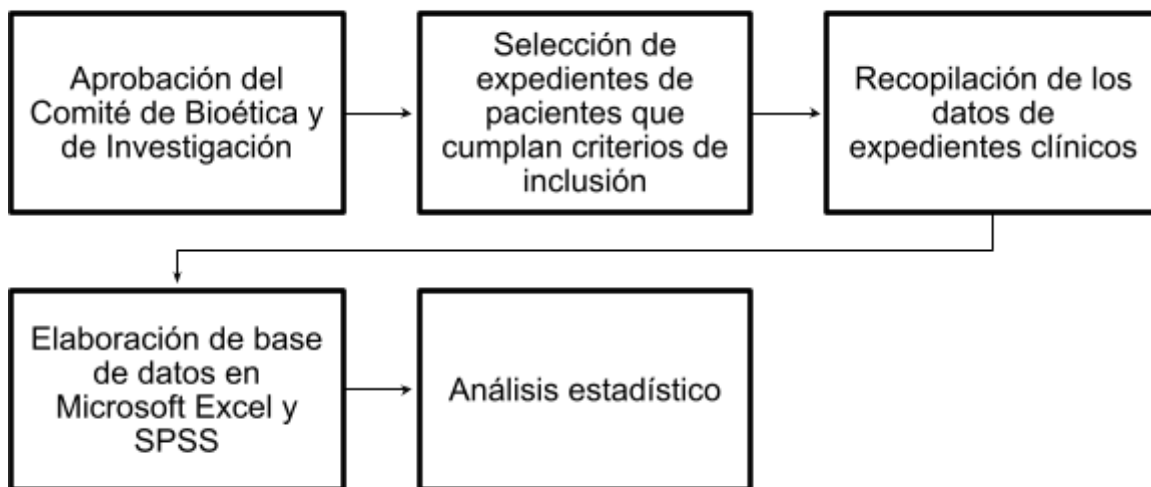
Debido a que se trata de un estudio retrospectivo en donde los investigadores recopilarán la información de los expedientes clínicos no aplicarán criterios de eliminación.

7.5. Descripción del procedimiento

Una vez aprobado el proyecto de investigación ante el Comité de Bioética y de Investigación se procederá a seleccionar y recopilar la información requerida en los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con LLA que cumplan con los criterios de inclusión. La recopilación de datos será revisada en dos ocasiones por los investigadores para evitar omisiones o repeticiones de datos.

Una vez recopilada la información en una base de datos de Microsoft Excel, se procederá a realizar una base de datos en el programa estadístico SPSS, para posteriormente realizar un análisis estadístico.

7.5.1. Mapa del procedimiento:



7.5.2 Operacionalización de las variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Sexo biológico del paciente	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa, dicotómica y nominal
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico de LLA	1. Lactante 1-2 años 2. Preescolar 3-5 años 3. Escolar 6-11 años 4. Adolescentes 12-17 años	Cuantitativa, de intervalo razón y discreta
Fase de tratamiento de la LLA	Fase del tratamiento en la que se encuentra el paciente con LLA al momento de la complicación.	1. Inducción 2. Consolidación 3. Mantenimiento	Cualitativa, politómica y nominal
Complicación clínica	Cualquier evento adverso que ocurre durante o después de un procedimiento, tratamiento o intervención, y que altera el curso previsto de la misma, señalada en el expediente clínico del paciente con LLA	1. Infecciosa 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Metabólica	Cualitativa, politómica y nominal
Defunción	Cese de la vida, determinada clínicamente por la ausencia de signos vitales	1. Si 2. No	Cualitativa, dicotómica y nominal
Causa de la defunción	Situación que ocasiono el cese de la vida, determinada clínicamente por la ausencia de signos vitales	1. Complicaciones asociadas a tratamiento. 2. Progresión de la enfermedad 3. Otras Causas.	Cualitativa, politómica y nominal

7.6. Plan de análisis estadístico

Para el análisis de los datos obtenidos tras la revisión de los expedientes clínicos se utilizará la estadística descriptiva, en donde se describirán las frecuencias totales y los porcentajes de cada variable de estudio, mostrados en gráficas y tablas para su mayor comprensión.

Se describirán las complicaciones encontradas en los pacientes con LLA y la fase de tratamiento en la que ocurren, así como las características de los pacientes que padecen estas complicaciones. Por último, se obtendrá la prevalencia de complicaciones general y por cada fase de tratamiento, así como la mortalidad.

7.7. Aspectos éticos

La presente investigación se fundamenta en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en Seres Humanos, en su Título segundo.

Capítulo I:

Artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen; III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo; IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles; VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

Artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándose sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Artículo 17: para efectos de esta investigación se considera **investigación sin riesgos** ya que pertenece al tipo de estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en los que no se desarrolla intervención o modificación de variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos participantes en el estudio.

Se cuida la confidencialidad de la información ya que en las bases de datos solo se manejan siglas para evitar identificación de pacientes.

El proyecto fue aprobado por el CEI del Hospital General de Mexicali con el número de registro: **02-01-HGMXL/CEI/2024-25**

7.8 Cronograma de actividades:

Actividades	Marzo - Mayo 2024	Junio - Agosto 2024	Agosto - Septiembre 2024	Septiembre - Octubre 2024	Noviembre – Diciembre 2024
Anteproyecto	x				
Recopilación de pacientes / casos		x			
Presentación comité			x		
Clasificación de casos / resultados				x	
Presentación de protocolo					x

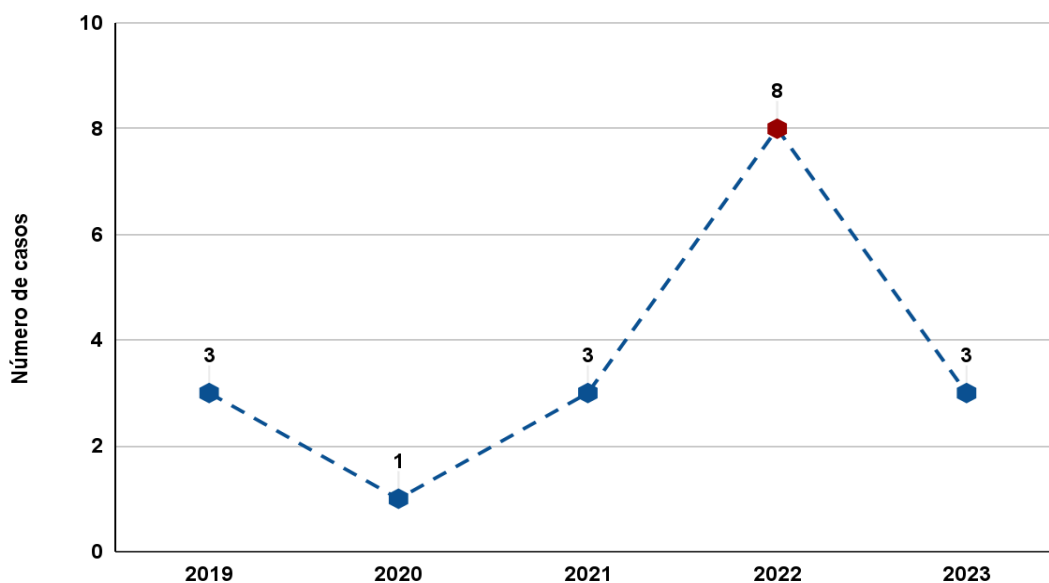
8. RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 18 pacientes. El sexo femenino tuvo una prevalencia sobre el masculino (55.5% vs 44.4%). El lugar de origen de los pacientes fue mayormente de Mexicali (55.6%), seguido de un 27.8% con origen en San Luis Río Colorado. La media de edad de los pacientes fue de 5.78 años (DE 4.49). Por grupos etarios la mayoría formado por el grupo de preescolares con 8 (53.3%) casos para estirpe de células B y el grupo de escolares para estirpe de células T con 2 (66.6%) casos. (Tabla I)

Variable	Total N = 18	Tipo de LLA	
		Células B N = 15	Células T N = 3
<i>Género</i>			
Masculino	8 (44.4)	5 (33.3)	3 (100)
Femenino	10 (55.5)	10 (66.6)	0
<i>Grupo etario</i>			
Recién nacido	0	0	0
Neonato	0	0	0
Lactante menor	0	0	0
Lactante mayor	4 (22.2)	4 (26.6)	0
Preescolar	8 (44.4)	8 (53.3)	0
Escolar	4 (22.2)	2 (13.3)	2 (66.6)
Adolescente	2 (11.1)	1 (6.6)	1 (33.3)
<i>Lugar de origen</i>			
Mexicali	10 (55.5)	9 (60)	1 (33.3)
San Luis Río Colorado	5 (27.7)	4 (26.6)	1 (33.3)
Ensenada	1 (5.5)	1 (6.6)	0
Sinaloa	1 (5.5)	0	1 (33.3)
Durango	1 (5.5)	1 (6.6)	0

Tabla 1. Distribución de la población según sexo, edad y lugar de origen

Se encontró el mayor número de casos diagnosticados con LLA en el año 2022 con 8 pacientes como se muestra en la gráfica 1.



Gráfica 1. Número de casos por año de pacientes diagnosticados con LLA en el Hospital General de Mexicali

En cuanto a los síntomas y signos que se presentaron al momento de su primera atención médica; destaca cómo el más frecuente la palidez (88.8%), fiebre (77.7%), adenomegalias (61.1%) y hemorragias (50%), las cuales en su distribución por sexo predominan en el sexo femenino.

SIGNOS Y SÍNTOMAS	Sexo femenino total	% Sexo femenino	Sexo Masculino total	% Sexo masculino	Número total	% total
Palidez	10	55.5	6	33.3	16	88.8
Fiebre	9	50	5	27.7	14	77.7
Adenomegalias	6	33.3	5	27.7	11	61.1
Hemorragias	5	27.7	4	22.2	9	50
Hepatoesplenomegalia	5	27.7	3	16.6	8	44.4
Dolor óseo	3	16.6	0	0	3	16.6
Hiporexia	1	5.5	2	11.1	3	16.6
Pérdida de peso	1	5.5	1	5.5	2	11.1

Tabla 2. Signos y síntomas de LLA por sexo

En frecuencia de síntomas por estirpe celular, predomina igualmente la palidez como principal signo, seguido de fiebre en el caso de células B y hemorragias en células T.

Variable	Signos y síntomas de LLA	
	Células B	Células T
	N = 15	N = 3
<i>Signos y síntomas</i>		
Palidez	14 (93.3)	2 (66.6)
Fiebre	13 (86.6)	1 (33.3)
Adenomegalias	10 (66.6)	1 (33.3)
Hemorragias	7 (46.6)	2 (66.6)
Hepatoesplenomegalia	8 (53.3)	0
Dolor óseo	3 (20)	0
Hiporexia	3 (20)	0
Pérdida de peso	2 (13.3)	0

Tabla 3. Distribución de signos y síntomas por estirpe celular

Variable	Total	Células B	Células T
	N = 18	N = 15	N = 3
<i>Biometria hemática</i>			
Hemoglobina	6.3 ± 2.78	6.19 ± 2.39	6.83 ± 5.00
Hematocrito	19.61 ± 6.81	18.44 ± 6.55	25.7 ± 5.75
Leucocitos	31.64 ± 43.11	33.99 ± 46.20	19.86 ± 24.75
Neutrófilos	1.46 ± 1.63	1.49 ± 1.79	1.33 ± 0.60
Plaquetas	90.39 ± 89.41	74.15 ± 74.92	171.6 ± 129.58
<i>Electrolitos séricos</i>			
Sodio	137.62 ± 3.29	137.75 ± 3.55	137 ± 1.73
Potasio	4.07 ± 0.47	4.10 ± 0.50	3.93 ± 0.40
Calcio	8.62 ± 0.93	8.66 ± 1.00	8.43 ± 0.41
Magnesio	2.07 ± 0.36	2.12 ± 0.39	1.90 ± 0.11
Fósforo	4.93 ± 1.41	5.04 ± 1.46	4.43 ± 1.24
<i>Química sanguínea</i>			
Creatinina	0.53 ± 0.22	0.52 ± 0.24	0.54 ± 0.02
Ácido úrico	5.91 ± 5.77	6.36 ± 6.21	3.63 ± 2.07
LDH	836.09 ± 679.88	831.51 ± 649.98	859 ± 985.28
Fosfatasa alcalina	171.66 ± 83.53	169.53 ± 88.01	182.33 ± 69.85
AST	89.37 ± 176.90	99.60 ± 192.88	37.66 ± 28.00
ALT	69.22 ± 113.04	74.40 ± 123.12	43.33 ± 36.08

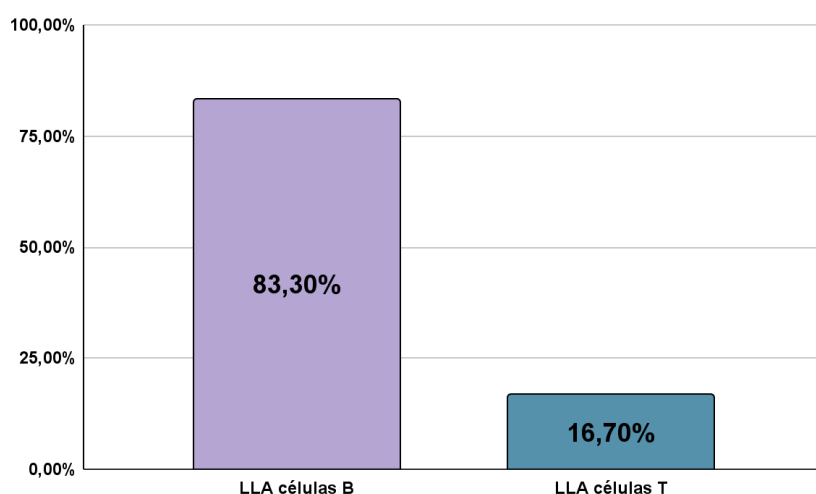
Tabla 4. Estudios de laboratorio por estirpe celular

En la tabla 4 se encuentran los resultados de biometría hemática al momento del diagnóstico, con un promedio de hemoglobina de 6.19 (\pm 2.39) en la estirpe celular B y 6.83 (\pm 5.00) en la estirpe de células T, demostrando que en ambos casos, se debuta con síndrome anémico. En cuanto a la fórmula blanca destaca leucocitosis en ambas estirpes al diagnosticar la enfermedad, así como presencia de neutropenia leve.

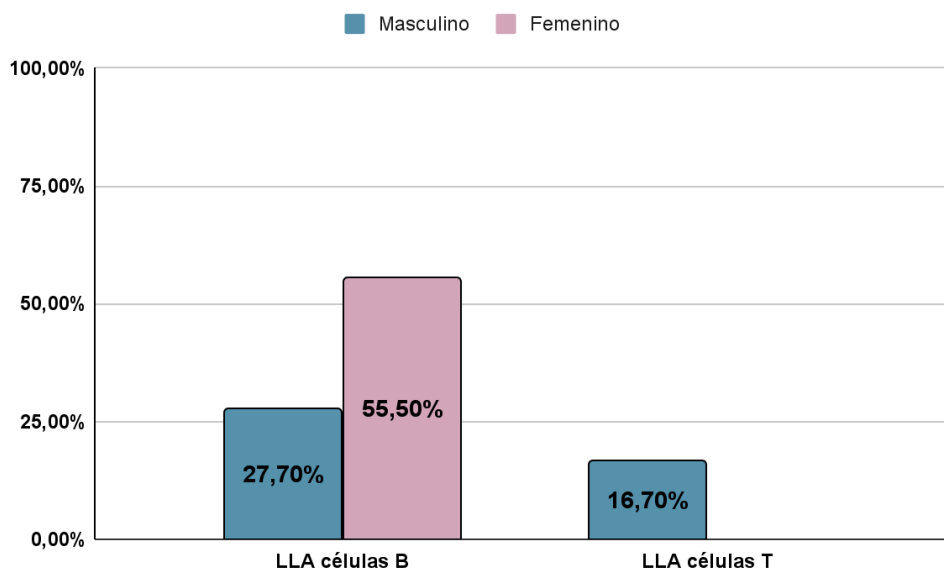
En lo que respecta a conteo plaquetario, la trombocitopenia predominó en la LLA de células B, incrementando el riesgo de síndrome hemorrágico.

Se recabaron también resultados de electrolitos séricos y química sanguínea, para valorar presencia de desequilibrio hidroelectrolítico, síndrome de lisis tumoral, falla hepática y/o renal como posibles complicaciones al momento del diagnóstico. Como se observa, al momento del diagnóstico de LLA se presentaron electrolitos séricos dentro del rango de referencia, lo cual disminuye el riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral al momento del debut. En cuanto a la función renal, se mantuvo sin alteración al momento del diagnóstico y la valoración de la función hepática predomina el aumento de LDH en ambas estirpes.

A todos los pacientes con sospecha de LLA se realizó aspirado de médula ósea, inmunofenotipo, cariotipo y análisis de biología molecular como parte del abordaje diagnóstico. Como se aprecia en la gráfica 2, existe un marcado predominio de LLA de células B (83.3%) en los pacientes diagnosticados en el periodo de 2019 a 2023.



Gráfica 2. Relación en porcentaje de pacientes con LLA de células B y T.

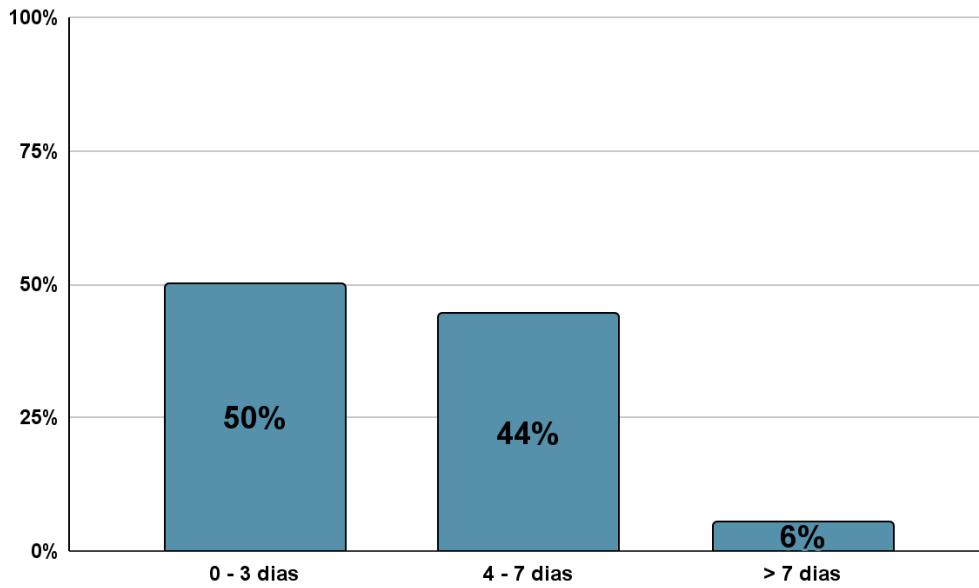


Gráfica 3. Relación en porcentaje por sexo de pacientes con LLA de células B y T

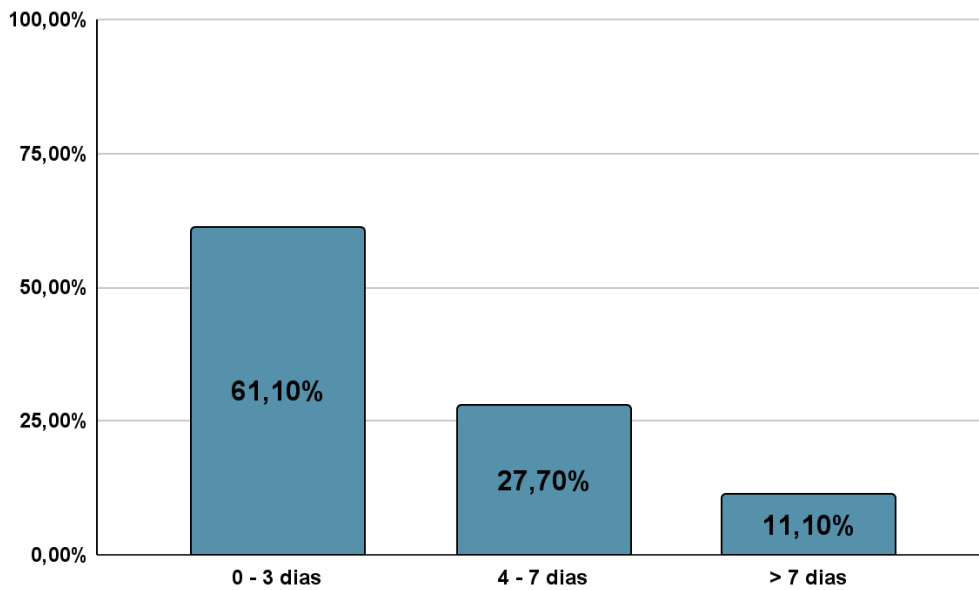
Tal como se puede apreciar en la gráfica 3, la mayoría de los casos con un 55.5% en cuanto al diagnóstico de LLA de células B corresponde al sexo femenino, mientras que la LLA de células T, si bien corresponde a un 16.7% del total de casos, el 100% de estos se presentó en el sexo masculino.

En la mayoría de los pacientes posterior a su valoración en la primera atención médica a través de los signos y síntomas presentados y los resultados de estudios de laboratorio obtenidos, se realizó el pertinente seguimiento por hematología pediátrica dando como resultado un diagnóstico temprano en 9 (50%) de los pacientes. (Gráfica 4)

En lo que respecta a inicio de tratamiento posterior al momento del diagnóstico, en 11 (61.6%) de los pacientes se logró instaurar en los primeros 3 días posteriores, en el resto se observó un retraso debido al estado inicial de los pacientes, debiendo mejorar condiciones clínicas y laboratoriales previo al inicio de quimioterapia. (Gráfica 5)



Gráfica 4. Días transcurridos desde la primera atención médica hasta el diagnóstico.



Gráfica 5. Días transcurridos desde el diagnóstico hasta inicio de tratamiento.

El 100% de los pacientes de este estudio, recibieron tratamiento con esquema de Protocolo total XV para leucemia linfoblástica aguda. El cual consiste en tres fases, durante las cuales se incluye la profilaxis del sistema nervioso central, consistiendo en quimioterapia intratecal. Se inicia con la fase de inducción con aplicación de glucocorticoides, asociados a vincristina, L-asparaginasa y un antracíclico, posteriormente la fase de consolidación con aplicación de altas dosis de metotrexato y 6–mercaptopurina y por último la fase de mantenimiento con la combinación de metotrexate semanal con 6–mercaptopurina diaria.

En cuanto a complicaciones asociadas a la patología y/o el tratamiento 14 (77.7%) de los pacientes presentó alguna de ellas, requiriendo en su mayoría internamiento hospitalario para su tratamiento.

Variable	Total N = 14	Frecuencia N	Porcentaje %
<i>Complicaciones infecciosas</i>			
Faringoamigdalitis		1	7.1
Infección de vías urinarias		3	21.4
Mucositis		3	21.4
Neumonía		3	21.4
Choque séptico		2	14.2
Otitis media aguda		1	7.1
Celulitis		1	7.1
Mucormicosis		1	7.1
Influenza		1	7.1
<i>Complicaciones hematológicas</i>			
Neutropenia febril		10	71.4
Epistaxis		11	14.2
Linfocitosis		1	7.1
Síndrome de lisis tumoral		1	7.1
Pancitopenia		1	7.1
Coagulación intravascular diseminada		1	7.1
<i>Complicaciones orgánicas</i>			
Colecistitis		1	7.1
Colitis neutropénica		2	14.2
Falla hepática		1	7.1
Infiltración de sistema nervioso central		1	7.1
Parálisis facial		1	7.1

Tabla 4. Complicaciones infecciosas, hematológicas y orgánicas en pacientes con LLA

Dentro de las complicaciones de origen infeccioso destacaron las infecciones de vías urinarias, mucositis y neumonía; de origen hematológico con un número importante de casos epistaxis y neutropenia febril, por último, dentro de las complicaciones orgánicas se detectó la colitis neutropénica con mayor frecuencia. (Tabla 4)

De los 3 grupos de complicaciones podemos destacar que, aunque presentan un mayor número de variables las de origen infeccioso, son las de causa hematológica las que se presentan en su mayoría, esto asociado a la patología de base, siendo esperadas según lo establecido en la literatura. (Tabla 4)

Sobre las fases de tratamiento en la que se encontraban los pacientes cuando se detectaron las complicaciones mencionadas, se encontró igual número de casos en fase de consolidación y mantenimiento con 35.7% cada uno, seguidas por la fase de inducción a la remisión con un 28.5%.

Variable	Total N = 14	Frecuencia N	Porcentaje %
<i>Fase de tratamiento</i>			
Inducción a la remision		4	28.5
Consolidación		5	35.7
Mantenimiento		5	35.7

Tabla 4. Fases del tratamiento de quimioterapia y número de complicaciones presentadas

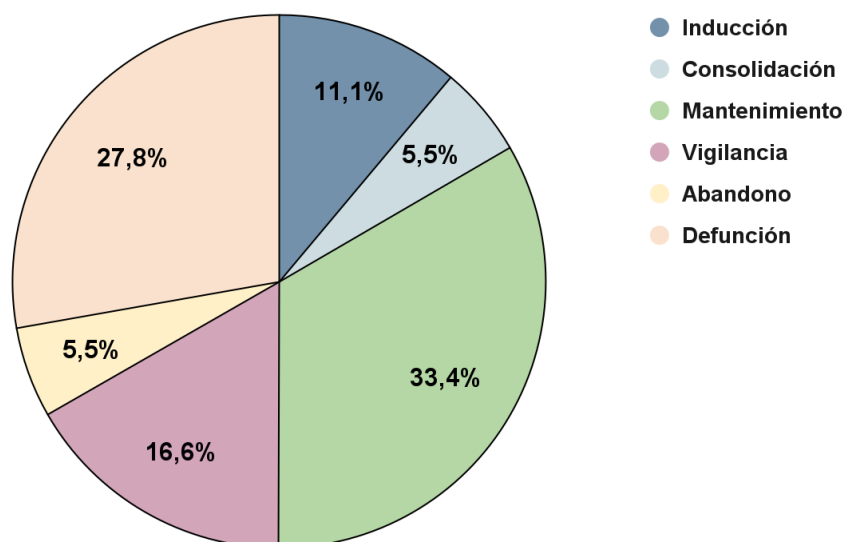
De los 14 pacientes con presencia de complicaciones, 92.8% requirieron reingreso hospitalario al año, por presentar un nuevo evento de complicación, el 7.2% restante falleció durante su primer ingreso.

De los pacientes que fallecieron, el 100% de ellos presentaron complicaciones en general, de las cuales en algunos se cursó simultáneamente con 2 o más, según lo recopilado el 100% de las defunciones presentaron alguna complicación hematológica, seguida de infecciosas en un 80%. (Tabla 5)

Variable	Total N = 5	Frecuencia N	Porcentaje %
Complicaciones			
Infecciosa		4	80
Hematológica		5	100
Orgánica		2	40

Tabla 5. Complicaciones en pacientes con defunción

Al finalizar este estudio el mayor número los pacientes se encontraron en fase de mantenimiento (33.3%); en el transcurso del periodo de investigación solamente se tuvo un caso de abandono de tratamiento (5.5%) y un total de 5 defunciones correspondiente al 27.7% de los pacientes como se muestra en la gráfica 6.

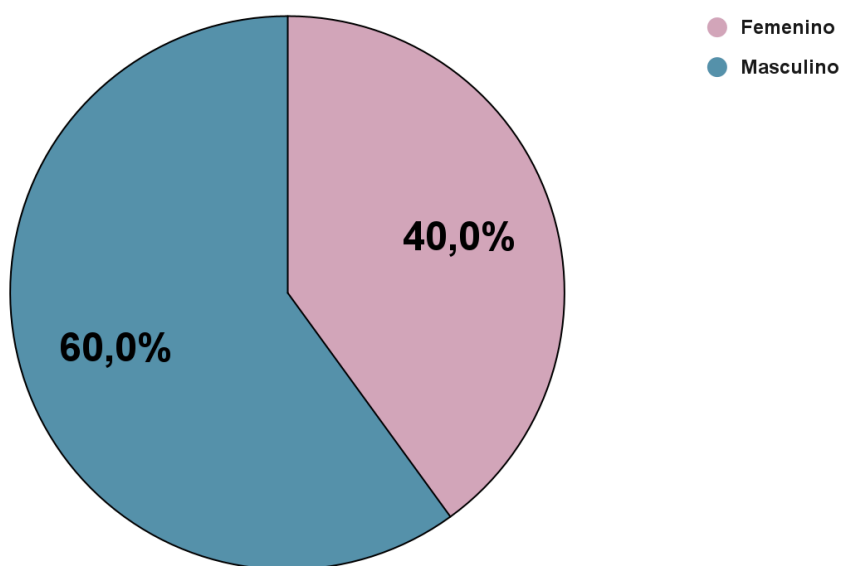


Gráfica 6. Estado del paciente al momento del término del estudio

Variable	Total N = 18	Estado al término del estudio	
		Células B N = 15	Células T N = 3
<i>Evolución</i>			
Inducción	2 (11.1)	2 (13.3)	0
Consolidación	1 (5.5)	0	1 (33.3)
Mantenimiento	6 (33.3)	5 (33.3)	1 (33.3)
Vigilancia	3 (16.6)	3 (20)	0
Abandono	1 (5.5)	1 (6.6)	0
Defunción	5 (27.7)	4 (26.6)	1 (33.3)

Tabla 6. Estado del paciente al término del estudio por estirpe celular

Dentro de los 5 (27.8%) casos de defunción reportados, de éstos el 60% fue correspondiente al sexo masculino y 40% al sexo femenino. La mayoría de los casos de defunción contaba con diagnóstico de LLA de células B.



Gráfica 7. Porcentaje de defunciones por sexo.

Las causas de defunción que se registraron en expediente electrónico fueron las siguientes: Choque hipovolémico, choque séptico, falla orgánica múltiple, hemorragia subaracnoidea no traumática de la arteria cerebral media y fibrilación ventricular.

9. DISCUSIÓN

En la literatura consultada, se ha reportado que la leucemia linfocítica aguda fue la leucemia más prevalente (85.35%), predominando el género masculino en todos los rangos de edad.⁽¹⁰⁾ Esto pudo corroborarse en la población encuestada, ya que la mayoría de los casos de LLA se presentó en hombres.

Durante 1998 a 2018 se detectó un incremento en el número de muertes por leucemia linfoblástica aguda (LLA) en menores de 20 años (0.3%-1.3%) a nivel nacional.⁽¹¹⁾ En contraste con esta mortalidad reportada en México, en el presente estudio se encontró una mortalidad mayor, reportada en un 27.8%, sin embargo, cabe resaltar que se trató de estudio con una muestra de 18 pacientes. Se deberían realizar estudios con una mayor cantidad de pacientes o de tipo multicéntrico para corroborar si la mortalidad estatal es mayor a la nacional.

A comparación de otros estudios llevados a cabo a nivel nacional, en este estudio no se valoró la supervivencia en los pacientes con LLA a lo largo de un periodo determinado. Existen estudios como el estudio retrospectivo de cohorte de 2005 a 2015 en 8,977 niños y niñas con LLA en México, atendidos en el Seguro Popular, la supervivencia de estos pacientes a cinco años fue del 61.8% y se mantuvieron constantes a lo largo del tiempo. También se observó un mayor riesgo de mortalidad en aquellos niños que recibieron un tratamiento en un hospital que no contara con especialidad de pediatría (OR 1.18, 1.09-1.26, IC 95%), sin especialista de oncología u hematología (OR 2.17, 1.62-2.90, IC 95%) o ser tratados en un hospital con bajo volumen de pacientes (OR 1.22, 1.13-1.32, IC 95%).⁽¹⁸⁾

Para ampliar los conocimientos acerca de la LLA en esta población, se pueden realizar más estudios para identificar variables que se relacionen con la supervivencia, así como los factores institucionales que puedan contribuir a la mortalidad o supervivencia, como la presencia de especialistas o el volumen de pacientes atendidos en dicha unidad médica.

Las complicaciones infecciosas se generan debido a la neutropenia y a la inmunosupresión en la LLA, así como diversos factores externos como la nutrición del paciente, la hospitalización y la presencia de catéteres para administración de medicamentos como quimioterapias.⁽²⁰⁾

Si bien las complicaciones hematológicas fueron las más prevalentes, entre ellas la neutropenia febril, no se investigó sobre otros parámetros de los pacientes, como la nutrición, la presencia de hospitalización o el uso de catéteres. Para estudios futuros se pueden investigar estas variables en los pacientes con LLA para identificar si existe alguna relación entre la neutropenia febril.

En un estudio retrospectivo donde se evaluaron a 110 niños y niñas con LLA de 1999 a 2014 en el servicio de Oncología-Hematología Pediátrica de la Universidad de Estambul, en Turquía con el objetivo de evaluar las complicaciones ocurridas durante su tratamiento⁽²³⁾ ocurrieron un total de 117 casos de infecciones en 93 pacientes; 14 durante la fase de inducción, 14 durante la fase de consolidación y otros 15 en la fase de mantenimiento. Las complicaciones gastrointestinales se presentaron en el 27.6% de los casos, mientras que las complicaciones neurológicas en 26.6%.

A comparación de este estudio, encontramos una mayor prevalencia de complicaciones hematológicas, siendo la más frecuente la neutropenia febril la más frecuente, seguidas de las complicaciones infecciosas como la mucositis y las infecciones urinarias (11.1%). La fase de tratamiento, en este estudio, donde más se presentaron complicaciones fue la de consolidación.

10. CONCLUSIONES:

Los pacientes pediátricos con LLA fueron en su mayoría mujeres, de Mexicali, con una edad promedio de 5.78 años.

La prevalencia de defunciones fue de un 27.8% de los casos. De las complicaciones más frecuentes fueron las hematológicas, específicamente la neutropenia febril. La fases de consolidación y mantenimiento fue donde más complicaciones se presentaron.

Estos hallazgos pueden permitir la realización de intervenciones preventivas o diagnosticas tempranas para evitar que las complicaciones hematológicas continúen aumentadas, así como coadyuvar a disminuir la prevalencia de mortalidad.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations International Children's Emergency Found (UNICEF). Convención sobre los Derechos del Niño. Sitio web en internet. 2006. Disponible en: <https://www.un.org/es/events/childrenday/pdf/derechos.pdf>
2. Amnistía Internacional. Derechos humanos de la infancia. Sitio web en internet. 2024. Disponible en: <https://www.amnesty.org/es/what-we-do/child-rights/#:~:text=Resumen,fijada%20en%20los%2018%20a%C3%B1os>.
3. United Nations International Children's Emergency Found (UNICEF). Niños y niñas en América Latina y el Caribe. Panorama 2020. <https://www.unicef.org/lac/media/21901/file/NNAenALC2020-a-una-pagina.pdf> Sitio web en internet. 2020. Disponible en:
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas a propósito del día del niño y de la niña (datos nacionales). Comunicado de prensa núm. 238/24. Sitio web en internet. 2024. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2024/EAP_Nino24.pdf
5. National Institute of Health (NIH). ¿Qué es el cáncer?. Sitio web en internet. 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). El cáncer infantil. Sitio web en internet. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
7. Organización Mundial de la Salud. La mortalidad infantil alcanzó un mínimo mundial histórico en 2022, según un informe de las Naciones Unidas. Sitio web en internet. 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/13-03-2024-global-child-deaths-reach-historic-low-in-2022---un-report>
8. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer en la niñez y la adolescencia. Sitio web en internet. 2024. Disponible en:

<https://www.paho.org/es/temas/cancer-ninez-adolescencia>

9. Organización Panamericana de la Salud. Salud del niño. Sitio web en internet. 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/salud-nino>

10. Dirección General de Epidemiología (DGE). Registro de cáncer en niños y adolescentes. Resultados 2019. Secretaría de Salud. Recurso en línea. 2019. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/632369/RNCA_2019.pdf

11. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). Síntesis sobre políticas de salud. Leucemia infantil. Recurso en línea. 2022. Disponible en: https://insp.mx/assets/documents/webinars/2021/CISP_Leucemia.pdf

12. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica. Actualización 2018. Diagnóstico y tratamiento leucemia linfoblástica aguda en el adulto. Evidencias y recomendaciones. Recurso en línea. 2018. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/142GER.pdf>

13. National Institute of Health (NIH), Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos (PDQ) - Versión para pacientes. Sitio web en internet. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-adultos-pdq>

14. Navarrete-Meneses MP, Pérez-Vera P. Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;745(4):243-264. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v74n4/1665-1146-bmim-74-04-00243.pdf>

15. Mancero-Rodríguez MJ, Arellano-Salinas KP, Santo-Cepeda KA, Rodríguez-Revelo ME. Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. RECIMUNDO. 2020;4(2):53-63. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/822>

16. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020;105(11):2524-2539. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604619/pdf/1052524.pdf>

17. Kato M. Recent progress in pediatric lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2023;117(2):155-161. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36456860/>
18. Muñoz-Aguirre P, Huerta-Gutiérrez R, Zamora S, et. al. Acute lymphoblastic leukaemia survival in children covered by Seguro Popular in Mexico: a national comprehensive analysis 2005-2017. *Health Systems & Reform.* 2021;7(1):e1914897. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/23288604.2021.1914897?needAccess=true>
19. Cisneros-Caicedo AJ, Urdánigo-Cedeño JJ, Solórzano-Arteaga YL. Leucemia linfoblástica aguda y su relación en el estado nutricional en niños de 5 a 10 años. *Rev Cient Dom Cienc.* 2021;7(3):101-1217. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8229754>
20. Espinoza-Díaz CI, Villacrés-Peñañiel L, Caicedo-Peñañiel G, et. al. Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Arch Venez Farm Clin y Terap.* 2019;38(6):762-771. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/559/55964142016/html/>
21. García-Rico OL, Sánchez-Medina JG, Sánchez-Becerra E, et. al. Impacto de la leucemia linfoblástica aguda en el microbioma y lesiones bucales: revisión de alcance. *Rev Cient Odontol (Lima).* 2023;10(4):e131. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10880714/>
22. Rahiman EA, Rajedan A, Sankhyan, et. al. Acute neurological complications during acute lymphoblastic leukemia therapy: A single-center experience over 10 years. *Indian J Cancer.* 2021;58(4):545-552. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34380827/>
23. Ozturk AP, Koc B, Zulfikar B. Acute complications and survival analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia: a 15-year experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(1):e39-e47. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046422/>

24. Ching-Hon P, Yang JJ, Bhakta N, Rodríguez-Galindo C. Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(6):440-454. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467529/pdf/nihms-1526208.pdf>

25. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(11):2606-2621. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092071/>

26. Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Peña-Lozano SP, Gómez-De León A, Ruiz-Delgado GJ, Ribeiro RC. Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in Latin America. *Hematology*. 2022;27(1):971-976. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36040187/>