



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**

**TESIS PROFESIONAL:
EFECTOS EN EL NEURODESARROLLO DEL USO DE QUIMIOTERAPIA
PRE Y POST CONSOLIDACIÓN EN EL PACIENTE CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLÁSTICA EN MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD.**

**PRESENTA:
DRA. DIANA RUIZ TORRES**

**DIRECTOR EXPERTO:
DRA. DANIELA OLVERA CARAZA
ONCÓLOGA PEDIATRA**

**DIRECTOR METODOLÓGICO:
DR. FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ
NEFRÓLOGO PEDIATRA**

**PUEBLA, PUEBLA
FEBRERO, 2025**



HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

San Andrés Cholula, Puebla a 13 de enero de 2025
Memorándum HNP IMSS BIENESTAR/ENS/012/2025
Asunto: Impresión de tesis.

DRA. DIANA RUIZ TORRES
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
P R E S E N T E

Por este medio le envié un cordial saludo y al mismo tiempo informo que se le autoriza imprimir su tesis titulada **"EFECTOS EN EL NEURODESARROLLO DEL USO DE QUIMIOTERAPIA PRE Y POST CONSOLIDACIÓN EN EL PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD"**; solicitando sean 4 juegos empastados y 4 CD's, teniendo como fecha límite para entregar en este Departamento el 20 de enero de 2025.

Sin más por el momento, quedo de Usted.



ATENTAMENTE
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. YANETH MARTÍNEZ TOVILLA

Archivo.
DRA YMT/*rirs



**HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Enseñanza e Investigación del Hospital Para el Niño Poblano, para informar que autorizo la impresión de Tesis denominada: Efectos en el neurodesarrollo del uso de quimioterapia pre y post consolidación en el paciente con leucemia aguda linfoblástica en menores de 5 años de edad.

Con número de registro: HNP-044-2024

De la Dra. Diana Ruiz Torres

Para la obtención del Diploma de la Especialidad de Pediatría.

Fecha: Febrero 2025

Asesor Experto:

DRA. DANIELA OLVERA CARAZA
ONCÓLOGA PEDIATRA

Nombre

Asesor Metodológico

DR. FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ
LARA GONZÁLEZ
NEFRÓLOGO PEDIATRA

Nombre

Se autoriza impresión de Tesis

DRA. YANETH MARTÍNEZ TOVILLA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Blvd del Niño Poblano 5307, Reserva Territorial Atlixáyotl,
Concepción la Cruz, 72190 San Andrés Cholula, Puebla.
Tel: (222) 404 0904 Ext. 193 Email: ensenanzahnp@gmail.com

Firma

Firma

FECHA: Febrero, 2025.





**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**

**TESIS PROFESIONAL:
EFECTOS EN EL NEURODESARROLLO DEL USO DE QUIMIOTERAPIA
PRE Y POST CONSOLIDACIÓN EN EL PACIENTE CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLÁSTICA EN MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD.**

**PRESENTA:
DRA. DIANA RUIZ TORRES**

**DIRECTOR EXPERTO:
DRA. DANIELA OLVERA CARAZA
ONCÓLOGA PEDIATRA**

**DIRECTOR METODOLÓGICO:
DR. FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ
NEFRÓLOGO PEDIATRA**

**PUEBLA, PUEBLA
FEBRERO, 2025**

Agradecimientos

Es para mí un orgullo el poder concluir esta etapa de forma tan satisfactoria gracias al apoyo que tuve por parte de mi asesora la Dra. Daniela Olvera, Dr. Froylan Hernández y el Dr. Alejandro Vera quienes me dedicaron parte de su tiempo, paciencia y esfuerzo para que este proyecto se lograra.

Agradezco profundamente a cada persona que estuvo a mi lado, que confió en mis capacidades y que no me soltó cuando más frágil estuve. Es claro que la residencia implica sacrificios, entrega, constancia, esfuerzo y mucho valor, por lo que me gustaría mencionar que me siento muy orgullosa de cada uno de mis compañeros que lograron llegar a la meta.

Gracias al Hospital para el niño poblano por darme la oportunidad de formarme como profesionalista y a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por brindarme las herramientas para mi desarrollo profesional.

“Ayuda a muchos niños, y acuérdate que estas cuidando lo más preciado que puede tener un padre” Alejandro Ruiz, 2023

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	2
2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	11
3. JUSTIFICACIÓN.....	17
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
5. OBJETIVOS.....	19
5.1 GENERAL.....	19
5.2 ESPECÍFICOS	19
6. MATERIAL Y MÉTODO.....	20
A) TIPO DE ESTUDIO.....	20
B) DISEÑO	20
C) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	20
D) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	20
E) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	20
F) ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
7. RESULTADOS.....	21
8. DISCUSIÓN	29
9. CONCLUSIONES	32
10. ASPECTOS BIOÉTICOS	33
11. ANEXOS.....	34
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1. Resumen

Introducción: Pacientes con leucemia linfoblástica aguda son sometidos a quimioterapéuticos que implican neurotoxicidad causando retraso y rezago en el neurodesarrollo condicionando secuelas a largo plazo. **Material y métodos:** Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal y prospectivo en menores de 5 años del Hospital para el niño Poblano en el mes enero a diciembre del 2023. **Resultados:** Se reporta en la población estudiada un neurodesarrollo normal 45.4%, rezago el 27.2% y retraso 27.2% con una afectación mayor en el sexo femenino presentando un retraso 37.5%. En la segunda valoración se reporta un neurodesarrollo 54.5%, rezago 9% y retraso 36% con un aumento del 12% de retraso en el sexo femenino. Se obtuvo que existe una relación de pacientes que se reportan con rezago o retraso y una estratificación de alto riesgo a su diagnóstico, así como el área con mayor afectación fue la del lenguaje. **Discusión:** La población mexicana tiene un porcentaje considerable de retraso y rezago en el neurodesarrollo. Los niños que presentan diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y son sometidos a quimioterapia tienen un alto riesgo de agravar el retraso que pudiesen tener que les condicione secuelas para su vida adulta. **Conclusión:** El rezago y retraso en el neurodesarrollo de pacientes sometidos a quimioterapia es una condición que es prevenible y se debe trabajar durante proceso a la remisión para evitar mermas en su calidad de vida en la etapa adulta

Palabras clave: Leucemia, neurodesarrollo, neurotoxicidad, secuelas, quimioterapia

Abstract

Background: Acute lymphoblastic leukemia's patients are subjected to chemotherapy that involves neurotoxicity, causing delay and lag in neurodevelopment, leading to long-term sequelae. **Material and methods:** An analytical, observational, longitudinal, and prospective study was conducted in children under 5 years of age at the Poblano Children's Hospital in the month of January to December 2023. **Results:** Normal neurodevelopment is reported in the studied population 45.4%, lag 27.2% and delay 27.2% with a greater affectation in the female sex presenting a delay 37.5%. In the second assessment, neurodevelopment was reported at 54.5%, lag at 9% and delay at 36%, with a 12% increase in delay in the female sex. It was found that there is a relationship of patients who report lag or delay and a high-risk stratification to their diagnosis, as well as the area with the greatest affectation was language. **Discussion:** The Mexican population has a considerable percentage of delay and lag in neurodevelopment. Children who were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and undergo chemotherapy have an elevated risk of aggravating delay that could result in consequences for their adult life. **Conclusion:** The lag and delay in the neurodevelopment of patients undergoing chemotherapy is a condition that is preventable and must be worked on during the remission process to avoid decreases in their quality of life in adulthood.

Keywords: Leukemia, neurodevelopment, neurotoxicity, sequelae, chemotherapy

2. Antecedentes

2.1 Antecedentes generales

El desarrollo infantil parte de dos componentes cruciales que abarca la diferenciación celular de los tejidos y órganos resultando en la adquisición de funciones específicas y el crecimiento, definido como el aumento de número de células y su tamaño que como consecuencia incrementa el volumen del organismo en cada una de sus etapas (1).

El neurodesarrollo implica un proceso dinámico de interacción entre el individuo y el medio, cursando por periodos críticos donde la velocidad de crecimiento se observa aumentada como son en etapa intrauterina y el primer año de vida (1).

Las etapas del desarrollo cerebral se dividen en proliferación, proceso que ocurre la primera mitad de la gestación dando origen a cien mil millones de neuronas. La segunda etapa es la migración a la corteza que ocurre en el segundo trimestre, siendo esta etapa una de las más afectadas por factores externos tanto de la madre como del medio ambiente. La tercera etapa es organización y laminación del cerebro que implica la aparición de millones de conexiones sinápticas entre neuronas y arborización, es decir aparición de dendritas, estructuras que se encargan de realizar la sinapsis según el modelamiento que tenga a la exposición de factores externos e internos. La última etapa, es la mielinización donde los axones de las neuronas son recubiertos con mielina para aumentar la velocidad de transmisión de los impulsos nerviosos, ocurriendo en la etapa final de la gestación (2).

Las áreas del neurodesarrollo se componen por cuatro áreas:

Desarrollo de motricidad gruesa

Implica la adquisición progresiva de habilidades motoras que permiten mantener adecuado control postural, desplazamiento y destreza manual. Este tipo de habilidad se produce en sentido cefalocaudal, se caracteriza el inicio del control cefálico, sedestación, gateo, marcha, correr y subir escaleras, de forma progresiva (2).

Desarrollo de motricidad fina

Se relaciona con la coordinación óculo-manual para realizar actividades específicas como desde manipular objetos hasta actividades de mayor complejidad como escribir. que involucra manos y ojos. Este proceso se da en sentido próximo distal (2).

Desarrollo del lenguaje

Para la adquisición apropiada del lenguaje se requiere la integridad de los órganos de la respiración, fonación como laringe y cuerdas vocales, resonancia que involucra la faringe, boca y fosas nasales que modulan el tono de sonidos y órganos de la articulación como son el paladar, lengua, mandíbula, labios y dientes (2).

Desarrollo social- afectivo

Implica las experiencias emocionales y tipos de apego que se establezca con su entorno que va directamente relacionado con las costumbres y tradiciones de cada comunidad (2).

Incidencia de retraso del neurodesarrollo

Estructuralmente, el cerebro se somete a diferentes etapas para lograr su adecuada diferenciación y función, con el objetivo de lograr una **interconexión de neuronas**, conocida como **plasticidad cerebral**, para obtener como resultado un adecuado neurodesarrollo. Existen diversos factores asociados los cuales pueden impedirlo, siendo uno de los más importantes la interacción del infante con su entorno, así como factores biológicos, sociales y ambientales (3).

El presentar una alteración en cualquier etapa causa una inhabilitación reflejándose como una desviación en funciones cerebrales causando merma en el aprendizaje, nutrición e incluso prevención de enfermedades a largo plazo (4).

Actualmente no existe un programa establecido que nos indique la prevalencia de la alteración del neurodesarrollo en la población mexicana, sin embargo, a partir del uso de **prueba de la evaluación del desarrollo infantil** (EDI) han realizado diversos estudios en diferentes estados que nos da un panorama del estatus a nivel nacional (4).

Es importante diferenciar los conceptos de rezago y retraso para conocer la manera más apropiada de detectarlos y trabajarlos (4).

El **rezago del neurodesarrollo** se refiere a la incapacidad para realizar funciones o adquisición de habilidades que están en proceso de desarrollo para su grupo de edad, comprendido desde el nacimiento hasta los 4 años 11 meses de edad, teniendo la oportunidad de **recuperarlas a través de estimulación**, por otro lado, el retraso es la incapacidad de adquirir las habilidades de forma permanente (5).

Durante el **2015** se realizó un estudio transversal de base poblacional en áreas rurales y urbanas en el **estado de Coahuila, localizado en la zona Norte de México**. Su finalidad era determinar la frecuencia de problemas en el desarrollo en etapas tempranas y el objetivo fue evaluar su nivel de desarrollo en menores de 5 años beneficiarios del **programa PROSPERA mediante la prueba EDI**. Se reportó la prevalencia de un adecuado neurodesarrollo en el 83.8%, **rezago** en el neurodesarrollo en **11.9%** y **de retraso en 4.3%**. Cabe destacar que en el análisis de resultados se observó una disminución de un adecuado neurodesarrollo y aumento de rezago y retraso en niños mayores de 16 meses; esto podría explicarse debido a que la prueba EDI presenta mayor sensibilidad y especificidad en este periodo de edad o podría sugerir una falta de estimulación (6).

Por otro lado, se destacó que en la **zona rural** se presenta **mayor rezago** debido a que ciertas **habilidades se alcanzan de forma tardía**. Un ejemplo en el área de motricidad gruesa y fina se representa con la costumbre que tienen los padres de cargar al recién nacido a cuestas enrollado en un rebozo, lo cual impide que el niño desarrolle esta destreza en el momento oportuno. Y en cuanto el **área social**, se observa **mayor afectación al sexo masculino** debido a la falta estímulo por el tipo de crianza y comportamiento social. El sexo **femenino** está

expuesto a labores hogareñas lo que favorece el desarrollo de motricidad fina, lenguaje y área social (6).

Similares son los resultados en la población rural de Oaxaca, zona Sur de México. Durante el 2023, se realizó un estudio transversal y prospectivo donde reportan prevalencia de las alteraciones del neurodesarrollo encontrando en dicho estudio que el 58% presentó un adecuado desarrollo, 18% rezago y 24% retraso. En cuanto al sexo, predominó el retraso en el sexo masculino, sobre todo en el área del lenguaje y en motricidad gruesa (7).

Según el autor Rizzoli- Córdoba *et al*, en el 2013, que incluyó un grupo de niños y niñas de 16 a 59 meses pertenecientes a zonas rurales y urbanas en el estado de Puebla, zona centro de México. Se identificó retraso y rezago en el neurodesarrollo mediante la prueba EDI, y se confirmó el diagnóstico mediante el Inventario del Desarrollo de Battelle (BID-2) donde se observa 80.8% con adecuado neurodesarrollo y 19.2% con retraso y rezago, destacando el dominio cognitivo, comunicación y el personal-social, así como al sexo masculino con un 65.9% (8).

Métodos diagnósticos del neurodesarrollo y formas de estimulación.

Existen dos tipos de evaluaciones que se pueden realizar para conocer el neurodesarrollo de los niños. La primera valoración se realiza comúnmente mediante un tamizaje el cual tendrá como objetivo el detectar señales de alarma y alerta logrando captar al niño con alteraciones en el neurodesarrollo y se emprendan conductas que logren su correcto desenvolvimiento y la segunda tiene el fin de confirmar del retraso o rezago de habilidades fundamentales del desarrollo, así como detectar las áreas donde existen carencias y enfatizar la estimulación en la misma (4).

Al captar a un niño con probable rezago o retraso del neurodesarrollo es importante realizar una prueba confirmatoria. Uno de los instrumentos que se utiliza es el Inventario de Desarrollo Battelle 2 (IDB2) que es una prueba capaz de evaluar habilidades fundamentales del desarrollo para pacientes de 0 a 8 años. La prueba evalúa 341 ítems agrupados en cuatro rubros que son Personal/social, adaptativa, motora, comunicación y el área cognitiva. Según la puntuación obtenida se realiza un programa individualizado donde se incluyen objetivos a corto y largo plazo para mejorar las habilidades del neurodesarrollo (9).

El objetivo de detectar alteraciones del neurodesarrollo es emplear estrategias para su corrección del rezago o evitar el progreso del retraso. La estimulación temprana se realiza desde que nace el recién nacido y toma en cuenta interacción que tiene con los estímulos exteriores. De esta forma, la respuesta es la integración de los reflejos que involucra al sistema nervioso central que conforme vaya madurando implica el logro de un mayor número de habilidades de complejidad creciente (10).

El concepto de estimulación temprana se planteó por primera vez en la reunión CEPAL – UNICEF, celebrada en Santiago de Chile en 1981, en donde se estableció que la intervención de estimulación temprana consiste en acciones deliberadas e intencionales dirigidas hacia grupos específicos de población, identificados por sus condiciones de riesgo, con el fin de prevenir un problema específico (prevención primaria), tratarlo para evitar un daño potencial

(prevención secundaria), o buscar la rehabilitación del individuo afectado, lo que implica la prevención terciaria. En esta reunión definieron a la estimulación temprana como: *“El conjunto de acciones tendiente a proporcionar al niño las experiencias que éste necesita desde su nacimiento, para desarrollar al máximo su potencial psicológico a través de la presencia de personas y objetos en cantidad y oportunidad adecuada en el contexto de situaciones de variada complejidad, que generen en el niño un cierto grado de interés y actividad, condición necesaria para lograr una relación dinámica con su medio ambiente y un aprendizaje efectivo.”* (10).

Leucemia aguda linfoblástica

Leucemia aguda linfoblástica es una neoplasia hematológica que se caracteriza por una proliferación incontrolada de precursores hematopoyéticos de linaje linfoide. La clasificación según el estadio de maduración se divide en aguda si es un estadio inmaduro y crónica si es maduro (11).

La leucemia es el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica, representando el 25% de las neoplasias. El 75% de los casos corresponde a leucemia linfoblástica aguda. El pico de incidencia se establece entre 2 y 5 años de vida. Siendo la edad de presentación, según estudios basados en Ciudad de México, es entre 1 y 3 años de edad (11).

Presenta un predominio en el sexo masculino en mayores de 1 año y en el sexo femenino en menores de 1 año. (5) Se estima que en México se presentan entre cinco y seis mil casos nuevos al año de cáncer en menores de 18 años (11).

Según el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) reporta que, en México, entre 2007 y 2010 se registró una incidencia de leucemia de 75.3 casos/millón por año para la población de 0 a 18 años, con un pico de incidencia en el grupo de 0 a 4 años. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representó el 83% de los casos, lo que implica una de las tasas más altas a nivel mundial. De acuerdo con la distribución geográfica por estados se puede observar que en la zona norte del país se encuentran las tasas más altas (10 casos por 100.000 habitantes) destacando el estado de Sonora (12).

Etiología

Múltiples factores de riesgo se han descrito como parte de la leucemogénesis. En la etapa prenatal se considera que las alteraciones genéticas “in útero” representan el primer “golpe” mientras que la exposición a factores ambientales condiciona el segundo “golpe” para desencadenar la enfermedad. Algunos ejemplos de segundos desencadenantes son exposición a infecciones, estatus socioeconómico, exposición a radiación o campos electromagnéticos, consumo de drogas en ambos padres, siendo de mayor relevancia la madre, como el alcohol, que condiciona un metabolismo pre-cancerígeno, antecedentes heredofamiliares de leucemia e incluso se ha asociado que el peso alto al nacimiento incrementa el riesgo de leucemia aguda linfoblástica antes de los 2 años de vida (13).

Presentación clínica

Las características clínicas de leucemia aguda linfoblástica dependen de la infiltración a médula ósea y sitios extramedulares. Dentro de los hallazgos clínicos más comunes: hepatomegalia se encuentra en el 64% de los casos, esplenomegalia en 61%, seguido de dolor abdominal (13).

Uno de los síntomas más frecuentes a la presentación es la linfadenopatía persistente o progresiva, que ocurre en un 75%. Tienen la característica de ser indoloras, firmes y de consistencia renitente. Se considera adenomegalia a un ganglio linfático que mide 10 mm o más, así como la aparición de ganglios palpables en sitios que se consideran anormales: epitroclear (mayor a 5 mm), inguinal (mayor a 15 mm) y cervical (mayor a 20 mm) (14).

Un síntoma comúnmente identificado en el paciente con leucemia aguda linfoblástica es fiebre que ocurre en 61% de los pacientes. Se considera fiebre recurrente a la presencia de 3 o más episodios de temperatura mayor de 38°C en la toma rectal, mayor a 37.8°C al tomarlo en la cavidad oral y axilar mayor a 37.5°C (15) que se alternan en diferentes intervalos durante al menos 2 semanas y por un periodo igual o mayor de 6 meses (14).

Los síntomas sistémicos se acompañan de alteraciones hematológicas, de las cuales la más común es el síndrome purpúrico, ya que 75% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica presentan trombocitopenia al diagnóstico. El síndrome anémico se presenta en el 50% de los pacientes, mientras que se encuentra leucopenia en el 80% y leucocitosis en 20% (14).

El dolor óseo es un síntoma de presentación en el 43% de los casos. Debido a la edad de presentación es posible que este síntoma no se comunique a los padres y se identifique por incapacidad para la deambulación (14).

Algunos datos clínicos de infiltración en sistema nervioso central son el resultado de aumento de presión intracraneal, y se manifiesta como cefalea, vómito, letargo, y rigidez de nuca. Existen ciertos casos donde presenta compromiso de pares craneales (14).

Diagnóstico

El diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica se establece con la presencia de 25% de blastos del total de la cuenta celular no eritrocitaria en médula ósea. En ciertos casos puede considerarse que la presencia de blastos en sangre periférica o líquido cefalorraquídeo son indicativos de la enfermedad, pero requiere confirmación con aspirado de médula ósea (13).

Para diagnosticar infiltración en sistema nervioso central se consideran 3 estadios:

- SNC1 que representa negatividad a infiltración a este sitio santuario, es decir la presencia de menos de 5 células/ μ L en el líquido cefalorraquídeo, sin linfoblastos (13).
- SNC-2 ocurre cuando se detecta menos de 5 células/ μ L en el líquido cefalorraquídeo, con la presencia de linfoblastos (13).
- SNC-3 cuando hay una cantidad mayor de 5 células/ μ L en el líquido cefalorraquídeo, sin haber contaminación de sangre a la muestra, con presencia de linfoblastos o evidencia de infiltración documentada por estudio de imagen, así como afección a pares craneales (13).

De acuerdo con su morfología, leucemia linfoblástica aguda se clasifica por parte del Grupo cooperativo Franco- americano- británico (FAB) de acuerdo con características citológicas de blastos describiendo 3 tipos, el primer grupo se le denomina L1, se conforma por blastos pequeños con escaso citoplasma y poca diferencia de tamaño entre éstos, el núcleo es redondo con nucleolo pequeño. El segundo grupo, L2, son células blásticas de mayor tamaño, con abundante citoplasma, núcleo irregular y múltiples nucleolos y el último grupo, L3 son células grandes con citoplasma basófilo y vacuolado, a nivel nuclear se observa cromatina fina y núcleo basófilo (13).

La introducción de tecnología de anticuerpos monoclonal abrió paso a nuevas clasificaciones basadas en el linaje celular y la diferenciación de los linfocitos según el estadio que se encuentran al diagnóstico, con ello se obtuvo mucha mayor especificidad para dirigir tratamiento que se adapten a las características de la leucemia del paciente. Un ejemplo de estos avances es el inmunofenotipo, uno de sus principales objetivos es confirmar o establecer el linaje. Es una técnica rápida y sensible para detectar números reducidos de blastos en médula, sangre y sitios extramedulares posterior al tratamiento (13).

Dos tercios de los casos de leucemia aguda linfoblástica pertenecen al linaje B CD10 negativo, que es un antígeno común en leucemia linfoblástica aguda, también descrito como pro-B, pre-B temprano o pre B. Existen ciertos casos que son de difícil clasificación por la falta de marcadores en el linaje celular o por la expresión mutua de linaje mieloide y linfoide (13).

Otro método que se determina con citometría de flujo es el índice de ADN, que permite definir la proporción de ADN en células leucémicas en fase G0/G1 comparado con los linfocitos diploides normales. Según el punto de corte que se utilice, se da información acerca del número de cromosomas que se posee (13).

Por otro lado, se ha demostrado que las anomalías genéticas representan un gran impacto relacionado con la respuesta al tratamiento. Las aberraciones que se han relacionado con mayor frecuencia involucran al cromosoma 11 banda q23 representando el 50% de LLA, y la más frecuente es t (4;11) (q21; q23) en un 60-70%. Como ejemplo de ello, se ha relacionado que la hiperdiploidía, células con más de 50 cromosomas, representa una excelente respuesta al tratamiento mientras que las células con hipodiploidía, es decir menos de 45 cromosomas representa una población con mala respuesta. El conocer estas características permite planear el tratamiento con la intención de intensificar aquellos pacientes que presentan posibilidades de mala respuesta (13).

El conjunto de herramientas diagnósticas brinda la oportunidad de realizar una estadificación del riesgo para recaída previo al inicio al tratamiento. En las últimas dos décadas, se ha identificado que los factores pronósticos que incluye la respuesta a tratamiento y se han convertido en un elemento fundamental para la planeación del tipo de régimen quimioterapéutico que se emplea en cada subgrupo (13).

Fases del tratamiento

El tratamiento con quimioterapia brinda una tasa de curación del 65% hasta el 80% con la aplicación de múltiples regímenes quimioterapéuticos de acuerdo con el estrato de riesgo y el sitio donde se trate (13).

Se emplean diversos regímenes quimioterapéuticos, que no se encuentran totalmente unificados debido a que se requiere estudiar el tipo de población, diagnóstico y riesgo de recaída pero que se basan en concepto general estandarizado. El conocimiento de los efectos relacionados con la toxicidad y secuelas a largo plazo, la tasa de supervivencia y recaídas, son algunos puntos para considerar al elegir un esquema de quimioterapia cuya finalidad será aumentar la tasa de supervivencia sin disminuir la calidad de vida de los pacientes (13).

Uno de los primeros grupos en diseñar tratamiento multimodal fue el grupo alemán conocido como Berlín- Frankfurt- Münster (BFM) que utilizó en su régimen la aplicación de esteroide, prednisona, como monoterapia por siete días, al igual que administración de una dosis de terapia intratecal con metotrexato, con el objetivo de evitar complicaciones de lisis celular en la enfermedad extensa (13).

Para establecer la respuesta a tratamiento se toma en cuenta en el día ocho, el número de blastos en sangre periférica, esperando encontrar menos de 1000 blastos / μ L para categorizar como adecuada respuesta al tratamiento, en caso contrario se le denomina mala respuesta e implica mal pronóstico debido a que existen altas probabilidades de fracaso en el tratamiento (13).

En cuanto a la evaluación de la médula ósea se realizará en el día 7 y 14 mediante un aspirado de médula ósea donde el puntaje (13):

- M1 representa presencia de menos 5% de blastos y signos de recuperación hematopoyética
- M2 presencia de blastos 5-25%
- M3 con mayor 25% de blastos.

El primero se cataloga como factor de buen pronóstico, y los posteriores se catalogan como pronóstico intermedio o malo de acuerdo con el momento de evaluación, por ello de acuerdo con el protocolo, se repite la evaluación en médula ósea en el día 14, en caso de volver a obtener un puntaje M2 o M3 se considera que el paciente presenta un mal pronóstico porque ha fallado a la inducción (13).

Existen factores pronósticos ya establecidos para evaluar al paciente con LLA, el grupo BFM 95 realizó criterios para estratificar a los pacientes según los riesgos (13):

- Riesgo estándar: Adecuada respuesta a la prednisona, conteo celular menor $20 \times 10^9/L$, edad mayor a 1 año y menor 6 años, no características citogenéticas de alto riesgo y que no presente linaje de células T. (Debe cumplir con todos los criterios) (13).
- Riesgo intermedio: Adecuada respuesta a la prednisona, no características citogenéticas de alto riesgo y tener uno de los siguientes dos: conteo celular mayor $20 \times 10^9/L$, edad menor a 1 año y mayor 6 años (13).

- Riesgo alto: Mala respuesta a la prednisona, adecuada respuesta a la prednisona, pero mayor 5% de blastos en médula ósea en el día 33 (estadio M2 o M3), t (9;22) o BCR/ABL positivo, t (4;11) o MLL/AF4 positivo (13).

Para comprender las metas que se quieren alcanzar en cada fase del tratamiento es importante explicar la definición de remisión completa y recaída (13).

- Remisión es la ausencia de blastos en sangre y líquido cefalorraquídeo, menos 5% de linfoblastos en el aspirado de médula ósea y que no exista evidencia de infiltración en la exploración física (13).
- Recaída es la recurrencia de linfoblastos o detección de infiltración leucémica en cualquier sitio después de que se ha alcanzado la remisión (13).

La mayoría de los regímenes actuales incluyen cuatro elementos (13):

1. **Inducción a la remisión.** Tiene una duración de aproximadamente 4 a 6 semanas. Se realiza de forma sistémica mediante tres fármacos base: glucocorticoides, vincristina y L-asparagina, en ciertos casos se agrega un cuarto fármaco dentro de los que destaca la antraciclina. Las estadísticas reportan que alrededor del 95% alcanzará la remisión. En algunas ocasiones se complementa con la Fase de intensificación la cual incluye la utilización de ciclofosfamida, citarabina, metotrexato intratecal y 6-mercaptopurina (13).
2. **Fase de consolidación.** Se enfoca en erradicar cualquier blasto residual en pacientes que ya hayan logrado la remisión. Incluyen 6-mercaptopurina y metotrexato (13). Ciertos protocolos utilizan altas dosis de metotrexato sistémico, al igual que la radioterapia al sistema nervioso central como terapia preventiva de infiltración, de acuerdo con el grupo de alto riesgo. Actualmente los esquemas terapéuticos buscan eliminar el uso de radioterapia o acotarlo a pacientes con infiltración a sistema nervioso central que no responde a tratamiento ya que el someterse a este tipo de tratamiento presenta mayor riesgo a secuelas a nivel neurológico y probables neoplasias secundarias, como gliomas (13).
3. **Reinducción o intensificación tardía.** Representa la tercera fase de tratamiento y su empleo, ha demostrado que aumenta la supervivencia libre de recaída en 70% comparado con quienes no la recibieron representando un 60%. Se divide en dos fases, la primera incluye la aplicación de glucocorticoide, vincristina, L-asparaginasa y doxorubicina y la segunda fase se comprende por ciclofosfamida, 6- thioguanina y citarabina. Esta fase se aplica de 2 a 4 semanas posterior a la consolidación y a pacientes que presenten 10 o más años (13).
4. **Fase de mantenimiento.** En esta última etapa se logra mantener la remisión mediante la eliminación de células resistentes. Comprende una duración de 2 a 3 años, incluye en su régimen mercaptopurina diaria y metotrexate semanal + pulsos mensuales de esteroide y vincristina (13).

Es importante mencionar que el someterse a un tratamiento con quimioterapéutico aumenta el riesgo de presentar neoplasias secundarias como leucemia mieloide por la exposición a los inhibidores de topoisomerasa, cardiomiopatías por las antraciclinas, tumores del sistema nervioso central asociado a la radioterapia, secuelas neurofisiológicas por el metotrexato sistémico e intratecal, así como déficit endocrinológico (13).

El uso de radioterapia como estrategia profiláctica para evitar infiltración del sistema nervioso central, se ha involucrado con un aumento de leucoencefalopatía, deterioro neurológico progresivo, demencia asociados a cambios registrados mediante tomografías computarizadas en materia blanca (13).

2.2 Antecedentes específicos

Leucemia y el neurodesarrollo

Como se ha mencionado, la pieza fundamental del tratamiento contra la leucemia es la quimioterapia sistémica, la cual se ha relacionado con secuelas a largo plazo en el neurodesarrollo de los supervivientes (16).

La literatura menciona que la aplicación de quimioterapia sistémica ocasiona cambios a nivel de la sustancia blanca y gris del encéfalo. Se ha reportado déficit en el proceso visual, en funciones superiores como atención, concentración, memoria y ejecución. A pesar de que aún es desconocido el mecanismo de acción de su efecto neurotóxico, se ha documentado mediante resonancia magnética una disminución de anisotropía en diversas regiones que coinciden con una puntuación baja en escala de IQ en pacientes sobrevivientes de la leucemia linfoblástica aguda (16).

Es importante recordar que la sustancia blanca, es la región conformada por prolongaciones nerviosas que se encargan de realizar las funciones de conexión con el soma neuronal. Las zonas involucradas identificadas han sido lóbulo frontal, temporal, hipocampo y tálamo con disminución de volumen y se ha demostrado una alteración en las fibras nerviosas en región parietal, frontal, hipocampo, amígdala, tálamo y occipital ocasionando alteración en el procesamiento de la información, y la reserva cognitiva (16).

Por otro lado, la sustancia gris está conformada por los somas neuronales y células de la glía, portando como función la producción de neurotransmisores, neurogénesis, producción de mielina, entre otras. La zona que presenta disminución de volumen de forma bilateral es en lóbulo frontal, temporal, región cerebelar, hipocampo, amígdala, tálamo y núcleo accumbens, incluyendo regiones específicas como giro calcarino y lingual donde afectan a funciones superiores como son la atención, ejecución y memoria (16).

A nivel celular se ha evidenciado mediante biomarcadores neuroquímicos en el líquido cefalorraquídeo con niveles elevados de enolasa neuronal, proteína ácida fibrilar glial y cadena ligera de proteína de neurofilamento como consecuencia de la administración de quimioterapéuticos en la fase de inducción, específicamente relacionado con metotrexato. En fase de inducción y consolidación se ha presenciado el aumento de factor de crecimiento neuronal y factor neurotrófico derivado del cerebro interpretado como mecanismo de neuroprotección (16).

La proteína Tau se ha involucrado en la fase de inducción con una elevación y disminución de proteína Tau fosforilada y neuromodulina induciendo a la neurotoxicidad. La elevación de beta glucuronidasa va en aumento directamente proporcional con dicho quimioterapéutico a nivel sérico. Y ésta se presenta como consecuencia de la fuga de enzimas a través de las membranas celulares que han sido dañadas por los efectos tóxicos de dichos fármacos (16).

Los quimioterapéuticos que tienen la propiedad citostática, cuentan con diversos mecanismos para atacar a las células neoplásicas. Los agentes alquilantes provocan inactividad en las bases del ADN e interrumpen la separación, replicación y transcripción del ADN. Ejemplos de estos fármacos son cisplatino, ciclofosfamida, carboplatino, por mencionar algunos (16).

En el grupo de antimetabolitos altera la biosíntesis y función de los ácidos nucleicos, por lo cual altera la síntesis de DNA y RNA, un ejemplo de estos fármacos son citarabina, 6-mercaptopurina, metotrexato (16).

Los inhibidores de topoisomerasa presentan un mecanismo de ruptura a nivel de las hebras en la doble hélice del ADN, por lo que la acumulación de este ADN deformado interfiere en los procesos celulares vitales causando detención celular, apoptosis o necrosis con es el caso de etopósido (16).

Independiente del mecanismo de acción que se emplee, la alteración del DNA causa una disrupción mitocondrial que lleva a la formación de especies reactivas de oxígeno las cuales causan daño e inflamación celular (16).

Según el autor Ikonomidou, hay una disrupción de la neurogénesis dentro del hipocampo en los pacientes que son tratados con agentes alquilantes. También se documenta un mecanismo que causa muerte neuronal mediante excitotoxicidad, siendo una estimulación excitatoria excesiva de los receptores de aminoácidos, como es el receptor de glutamato que al aumentar su activación causa muerte neuronal. Al presentar apoptosis, se activan las caspasas donde realizan una degeneración paulatina de las células. Mismo mecanismo que se presenta en la hipoxia y el trauma craneoencefálico (16).

La inflamación sistémica que se presenta se debe a la liberación de las citocinas, que son producidas durante procesos infecciosos como mucositis por la misma enfermedad de base y/o como consecuencia del efecto quimioterapéutico. Esa condición repercute a nivel neuronal ocasionando inflamación, lo cual lleva a la activación de la microglía y supresión de la neurogénesis (16).

Otra estructura involucrada, es la barrera hematoencefálica, compuesta de células capilares endoteliales no fenestradas con uniones estrechas para impedir el paso de moléculas al encéfalo. Las características con las que debe contar una molécula para lograr atravesar la barrera hematoencefálica incluyen, tamaño menor a 500 Da y tener propiedad lipofílica para poder penetrar por difusión pasiva. Existen diferentes transportadores de flujo como glicoproteína-P que funciona como bomba expulsora que controla y limita el paso de fármacos. También cuenta con pericitos que inhiben la expresión de moléculas que aumentan la permeabilidad vascular y la inflamación a nivel de sistema nervioso central (16).

A pesar de estos mecanismos, algunos quimioterapéuticos tienen la propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica por lo que incrementa el riesgo de complicaciones neurológicas al ayudar al control intracraneal de la enfermedad (16).

Existe una complicación llamada leucoencefalopatía, que se presenta posterior a la aplicación de quimioterapéuticos, como melfalan, fludarabina, citarabina y cisplatino. Al combinar la terapia sistémica y radioterapia existe mayor riesgo de lesiones en la sustancia blanca (16).

Según un estudio realizado en España, mencionan que tras la administración de la quimioterapia hay daño en la sustancia blanca causando alteraciones en las funciones ejecutivas que son fundamentales para la conducta y autorregulación en la vida cotidiana. Esta disfunción ejecutiva, es uno de los síntomas del trastorno de déficit de atención con

hiperactividad (TDAH), sin embargo, hay factores que logran contribuir en la gravedad del déficit, por ejemplo, los niños menores de tres años, sexo femenino, antecedentes heredofamiliares relacionados al TDAH, el uso de radiación superior a 24GY, la combinación de quimioterapia sistémica a alta dosis con terapia intratecal y radiación es un conjunto de factor de riesgo para daño neurológico (17).

Se ha reportado los siguientes quimioterapéuticos como altamente neurotóxicos: Arabinósido de citosina, metotrexato, L- asparaginasa, cisplatino y 5-fluorouracilo. Se conoce que 30% de pacientes pediátricos oncológicos pueden padecer TDAH secundario al uso de estos fármacos (18).

En el 2015 en Chile, se realizó un estudio con la finalidad de caracterizar el desarrollo psicomotor de niños con cáncer mediante la realización de “Test cognitivos” reportando que presentan casi cuatro veces más déficit en el neurodesarrollo, siendo más predominante entre 13 a 18 meses. También reportan que el rezago del neurodesarrollo se estima en un 45.5% durante la fase de mantenimiento y que incrementa a medida que avanza el tratamiento (18).

La toxicidad de la quimioterapia entre hombres y mujeres es un tema observado desde hace décadas. En el 2018, Journal of Clinical Oncology presentó un estudio donde reportaron que las mujeres sufren más efectos adversos por el uso de quimioterapéuticos que los hombres. Se realizó un estudio retrospectivo donde observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento por sexo de forma cualitativa y cuantitativa. Se informó que las mujeres presentan mayor susceptibilidad a presentar toxicidad. Dicho estudio fue con adultos, sin embargo, reportan que existen tasas más altas de efectos adversos en la población femenina en niños con leucemia linfoblástica aguda (19).

Destacan la importancia crítica de las diferencias de sexo como modulador de respuesta al tratamiento involucrando la anatomía debido al mayor porcentaje de grasa corporal, volumen plasmático y la perfusión de órganos en las mujeres que pueden influir de forma negativa en la farmacocinética en cuanto su distribución y el inicio de acción de los fármacos. Otra diferencia, es que el sexo masculino tiene una alta capacidad de eliminación a comparación del femenino (19).

Otra diferencia que contribuye a presentar mayores efectos adversos y que es poco conocida, son los mecanismos que existen en la actividad de las enzimas metabolizadoras de los fármacos que involucran polimorfismos genéticos (19).

El conocer el metabolismo de los fármacos relacionado con los cromosomas y hormonas sexuales es un tema de interés para la oncología de precisión ya que permitiría el indicar terapias individualizadas para cada sexo causando la menor toxicidad posible (19).

Desarrollo de la prueba EDI y resultados de la tesis de neurodesarrollo

La prueba de Evaluación del Desarrollo infantil (EDI) es una herramienta diseñada para realizar tamizaje en detección temprana de problemas del neurodesarrollo cuenta con una **sensibilidad del 81% y una especificidad del 61%**. La población de tamizaje son niños de 1 mes hasta 5 años 11 meses 29 días, la cual se organiza en 15 grupos de edad (20).

Dicho instrumento puede ser aplicado por personal de salud capacitado por instituciones y organismos avalados por el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA) y el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) con la finalidad de tener un instrumento confiable (20).

Para la aplicación de la prueba se pueden utilizar dos modalidades, con preguntas dirigidas al adulto que sea el cuidador primario o mediante la observación del niño con las pruebas que corresponde según el periodo de edad (20).

La prueba está dividida en diferentes rubros con el fin de valorar el neurodesarrollo según la edad. En el primer bloque se capturan los datos personales del paciente, esto incluye edad del niño con precisión en años y meses, edad corregida cuando se reúnan criterios para su aplicación, datos de la persona a las que se le realizarán las preguntas dirigidas. Se debe indagar si el paciente pertenece a algún grupo de población indígena y no hispano hablante para consignar a un traductor para la aplicación (20).

En el segundo bloque se encuentra la evaluación de los 5 ejes. (21)

1. **Factores biológicos**: Se define como cualquier situación conocida que ha cursado el niño y esto predisponga un retraso en el desarrollo. Se incluyen los siguientes factores de riesgo biológicos:

- Asistencia a dos o menos consultas prenatales
- Presencia de sangrados, infecciones de vías urinarias o cervicovaginitis, presión alta y enfermedades sistémicas durante el embarazo.
- Gestación menor a 34 semanas.
- Peso del niño al nacer de 1500 g o menor.
- Retardo en la respiración y circular de cordón a cuello durante el parto o cesárea.
- Hospitalización del niño en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) al nacimiento o antes del primer mes de vida con duración mayor a cuatro días.
- Madre menor de 16 años al momento del parto.

2. **Señales de alerta** que se definen como el conjunto de signos o síntomas que en ausencia de otra alteración pueden sugerir una desviación del patrón normal del desarrollo. Indicador de seguimiento más cercano del niño (21).

3. **Áreas del desarrollo**: Conjunto de habilidades relacionadas con funciones cerebrales con las cuales al valorarlas se evidencia un progreso o evolución a lo largo del tiempo. Se agrupan en: motor grueso, motor fino, lenguaje, social y conocimiento (21).

4. Exploración neurológica: Sección conformada por un grupo de preguntas, observaciones y maniobras con el fin de valorar grosso modo la integridad y madurez del sistema nervioso (21).

- ¿Presenta alteración en la movilidad de alguna parte del cuerpo?
- ¿Presenta alteración o asimetría en la movilidad de ojos o expresión facial?
- ¿Presenta perímetro cefálico por arriba o debajo de 2 desviaciones estándar para su edad?

5. **Señales de alarma**: Expresión clínica de un probable retraso o desviación del patrón normal de desarrollo. Es un indicador de valoración más profunda del niño en un siguiente nivel de atención en búsqueda de retraso neurológico o del desarrollo (21).

En el tercer bloque se presenta la calificación global de la prueba EDI, siendo del tipo cualitativa partiendo de los 5 ejes previamente mencionados. Se pueden obtener 3 diferentes resultados (21):

- Verde (Desarrollo normal): El niño ha alcanzado los hitos del desarrollo correspondientes a su grupo de edad, no hay señales de alarma ni alteración en el eje de exploración neurológica (21).
- Amarillo (Rezago en el desarrollo): Es cuando no se ha alcanzado los hitos del desarrollo correspondientes a su grupo de edad, pero sí cumple con los hitos de la edad anterior; no tiene señales de alarma y la exploración neurológica es normal (21).
- Rojo (Riesgo de retraso en el desarrollo): Se considera al niño(a) que no ha alcanzado los hitos del grupo de edad al que pertenece o del grupo inmediato anterior, o porque presenta alteración en la exploración neurológica o tiene señales de alarma (21).

Si el paciente se encuentra en el color amarillo se recomienda dar indicaciones de estimulación temprana y realizar una nueva evaluación dentro de los siguientes 3 meses; en caso de que se documente nuevamente la clasificación de amarillo entonces se deben reclasificar dentro del grupo rojo. Por su parte, se clasifica como rojo a aquel paciente que necesita de una evaluación subsecuente de manera inmediata para determinar la posible causa de la alteración (21).

Cabe destacar que los pacientes **menores de 16 meses** clasificados en color rojo deberán ser referidos a un pediatra para descartar que exista una condición médica (como déficit auditivo, visual, enfermedad neurológica, genética, entre otras). En el caso de los mayores de 16 meses de edad, es necesario confirmar o descartar el retraso en el desarrollo con una de las pruebas consideradas como estándar de referencia, como es el inventario de Desarrollo de Battelle 2º edición (IDB-2) siendo una prueba diagnóstica donde se evalúan niños de 0 meses a 7 años 11 meses de edad y es utilizada para cuantificar el nivel de desarrollo infantil a nivel adaptativo, personal-social, comunicación, motor y cognitivo (22). Tras su aplicación, al confirmar retraso en el desarrollo o detectar alguna enfermedad específica, el niño(a) será derivado al especialista correspondiente. Finalmente, todos los niños clasificados como verde no requieren de intervención alguna ya que su desarrollo es adecuado para la edad de presentación (22).

Evaluación del neurodesarrollo en el Hospital para el Niño Poblano

Durante el periodo de noviembre del 2019 a noviembre del 2020, se realiza un protocolo de investigación con el objetivo de conocer la prevalencia de retraso o rezago en el neurodesarrollo en pacientes menores de 5 años al diagnóstico de cáncer en el Hospital para el Niño Poblano (23).

Se reporta que el principal diagnóstico en este estudio fue leucemia linfoblástica aguda con un 56.3% seguida de leucemia mieloblástica aguda 12.5% y tumor de Wilms 12.5%. La edad promedio fue de 33 meses (2.7años) con un mínimo de 2 meses y un máximo de 59 meses (4.9 años) (23).

En cuanto a los resultados reportando que el 87.5% de la población presenta rezago en el desarrollo, 57.1%, siendo 57.1% niños con edad promedio de 33 meses. Se observan alteraciones en el área de desarrollo de lenguaje y motricidad gruesa con 62.5% respectivamente y con un predominio el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda 56.2 % (23).

3. Justificación

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia hematológica más frecuente en la población pediátrica, y el rango de edad de mayor presentación son los preescolares. Dicha etapa, es crucial para la formación del sistema nervioso central y periférico para un adecuado neurodesarrollo.

En diversos hospitales se han implementado estrategias para evaluar el desarrollo infantil en el paciente oncológico con el objetivo de continuar la vigilancia del neurodesarrollo, así como obtener la curación de su enfermedad oncológica y que logre reinsertarse en la sociedad como un ser pleno en sus capacidades.

Los programas de detección de retraso en el neurodesarrollo representan un apoyo para el niño con cáncer con la finalidad de detectar el rezago y planificar una intervención para favorecer el desarrollo infantil, así como dar apoyo de forma integral a la familia.

Se desconoce si estas intervenciones podrán ayudar a equiparar el desarrollo en el niño con cáncer en relación con el paciente sano.

La presente investigación se enfocará en la detección del rezago o retraso del neurodesarrollo infantil en pacientes menores de 5 años en tratamiento con quimioterapia de inducción y consolidación así como identificar si hay alteraciones en el desarrollo a lo largo de las fases de tratamiento, detectar el área del desarrollo más comprometida a lo largo del tratamiento y con ello implementar medidas de rehabilitación en el neurodesarrollo con la finalidad que no presente dificultades en su inclusión y competencia psicosocial en un futuro.

El trabajo multidisciplinario con terapia ocupacional, neurología, psicología, rehabilitación, es de gran utilidad para todo paciente que presente rezago en el neurodesarrollo con la finalidad de detectar y prevenir secuelas a largo plazo que perjudiquen el crecimiento de un futuro adulto, y con ello disminuir costos socioeconómicos que implica a la familia, pero también a nivel estatal y federal.

4. Planteamiento del problema

Las leucemias agudas constituyen las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. En México se presentan seis mil casos nuevos al año de leucemia aguda linfoblástica en menores de 18 años anualmente, afectando con mayor frecuencia a la población menor a 5 años. El uso de quimioterapia sistémica e intratecal ha aumentado la supervivencia de estos pacientes en los últimos años, sin embargo, se ha documentado la repercusión que tiene en el neurodesarrollo, aun sin conocer con claridad cuáles son los mecanismos que la afecta. El detectar la incidencia de rezago o retraso en la quimioterapia nos brinda la oportunidad de dar atención oportuna y con ello implementar intervenciones necesarias para evitar secuelas a largo plazo que merman las capacidades del futuro adulto.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los efectos en el neurodesarrollo del uso de quimioterapia de inducción a la remisión y consolidación en el paciente con leucemia aguda linfoblástica en el paciente menor de 5 años en el Hospital para el Niño Poblano durante 2023?

5. Objetivos

5.1 General

Determinar los efectos en el neurodesarrollo del uso de quimioterapia pre y post consolidación en el paciente con leucemia aguda linfoblástica en menores de 5 años en el Hospital para el Niño Poblano durante enero a diciembre del 2023.

5.2 Específicos

- ✓ Reportar la incidencia anual de la leucemia linfoblástica aguda en menores de 5 años.
- ✓ Describir los componentes sociodemográficos de los pacientes menores de 5 años con leucemia aguda linfoblástica.
- ✓ Comparar el estado del neurodesarrollo en el paciente con leucemia aguda linfoblástica pre y post consolidación.
- ✓ Identificar si existe un rezago o retraso en el neurodesarrollo en menores de 5 años durante la pre y post consolidación
- ✓ Localizar el área del neurodesarrollo que presenta mayor afectación durante pre y post consolidación.

6. Material y método

A) Tipo de estudio

Observacional, analítico, unicéntrico, analítico, longitudinal y prospectivo

B) Diseño

Analítico

C) Criterios de inclusión

- Todos los menores de edad que cumplieron 1 mes hasta 59 meses o un día antes de haber cumplido 60 meses durante el mes de enero a diciembre 2023.
- Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda durante 2023.
- Cualquier sexo
- No haber recibido tratamiento quimioterapéutico previo.

D) Criterios de exclusión

- Infiltración de células blásticas en el sistema nervioso central.
- Paciente que por cualquier afectación o patología de base haya presentado alteraciones neurológicas previo al tratamiento.

E) Criterios de eliminación

- Pacientes que abandonaron el tratamiento durante el periodo de estudio.
- Pacientes que iniciaron tratamiento paliativo antes de completar la fase de consolidación.
- No concluyeron la etapa de consolidación.

F) Análisis estadístico

En este estudio se empleó un análisis estadístico con el programa SPSS donde se utilizó tablas de frecuencia, análisis estadístico con chi cuadrada y diagramas de dispersión

7. Resultados

Se incluyeron en este estudio un total de 11 pacientes los cuales representan 13% de la población con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda menores de 5 años de edad durante enero a diciembre del 2023.

Como se observa en el gráfico 2, el sexo con mayor prevalencia fue el femenino.

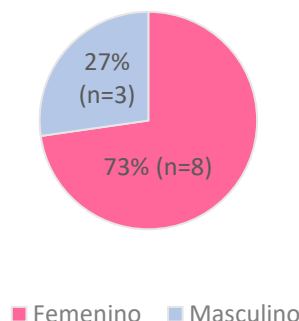


Gráfico 2 Distribución de la población por sexo

La edad promedio que presentaron los pacientes al diagnóstico de LLA fue en el sexo femenino de 33 meses con una desviación estándar de ± 11.4 meses, siendo la edad mínima de 9 meses y máxima de 48 meses. En el sexo masculino, la edad promedio fue de 37 meses con desviación estándar de ± 18 meses, siendo la mínima de 19 meses y máxima de 56 meses, como se observa en la tabla 1.

En el gráfico 3, se observa que la media en el sexo femenino es menor a 35 meses a comparación del sexo masculino.

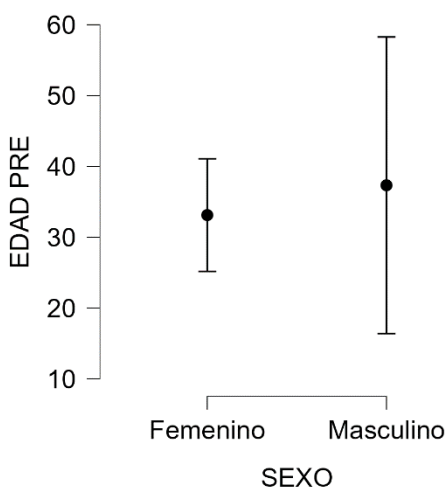


Gráfico 3. Rango de edad del sexo femenino y masculino.

En cuanto a la distribución sociodemográfica tuvo mayor prevalencia el municipio de Puebla, como se muestra en el gráfico 4.

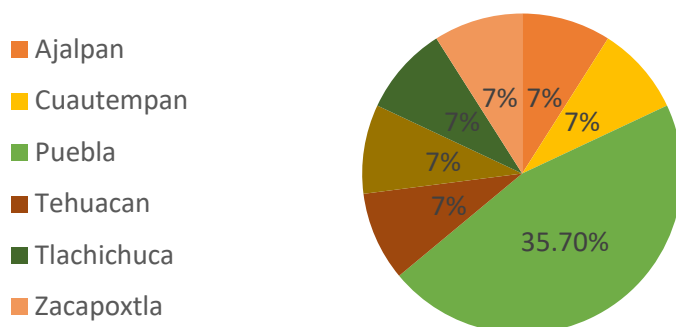


Gráfico 4. Distribución geográfica

En la primera valoración realizada al diagnóstico de LLA mediante la prueba EDI se reportó un **neurodesarrollo normal 45.4%** (n=5), **rezago el 27.2%** (n=3) y **retraso 27.2%** (n=3) como se evidencia en el gráfico 5.

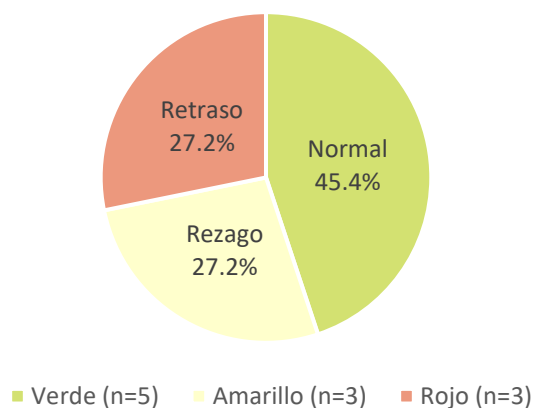


Gráfico 5. Primera evaluación con prueba EDI al diagnóstico de LLA

Los resultados de la primera valoración se observa diferencia del neurodesarrollo entre el sexo masculino y femenino. Presentando un adecuado neurodesarrollo en el sexo masculino 66.6% vs 37.5% femenino y un retraso 37.5% solo en el sexo femenino, como se evidencia en la Tabla 2

Sexo	Prueba EDI	Frecuencia	Porcentaje %
Femenina	Verde	3	37.5
	Amarillo	2	25
	Rojo	3	37.5
	Total	8	100
Masculino	Verde	2	66.6
	Amarillo	1	33.3
	Rojo	0	0
	Total	3	100

Tabla 2. Primera valoración EDI con respecto al sexo

Como se observa en el gráfico 5, existe una proporción inversamente proporcional entre meses de edad y un retraso en el neurodesarrollo.

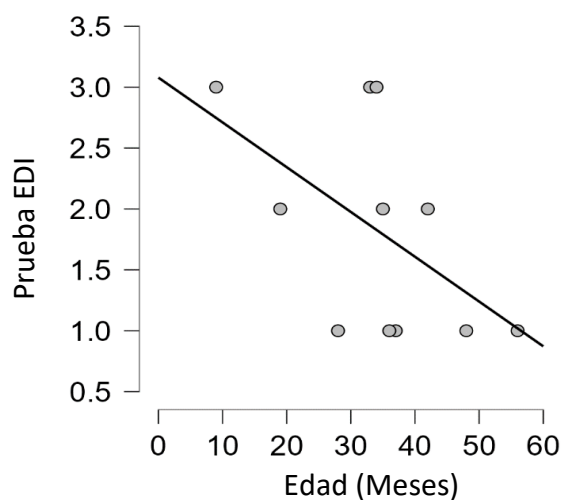


Gráfico 5 Diagrama de dispersión de primera prueba EDI y meses de edad En el eje vertical se encuentra representado el semáforo EDI donde 1= Verde, 2= Amarillo y 3= Rojo.

Al concluir la fase de la consolidación se valoraron a los pacientes con una segunda prueba EDI donde se reportaron 54.5% (n=6) con adecuado neurodesarrollo, 9% (n=1) con rezago y 36% (n=4) con retraso, se anexan resultados en el gráfico 6.

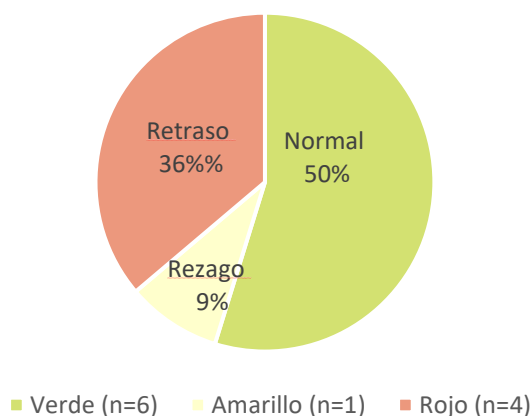


Gráfico 6. Segunda evaluación con prueba EDI al finalizar la fase de consolidación

Se reporta que el sexo femenino presentó un aumento del 12% de retraso en el neurodesarrollo comparado con la primera prueba como se muestra en la tabla 3.

Sexo	Prueba EDI	Frecuencia	Porcentaje %
Femenina	Verde	4	50
	Amarillo	0	0
	Rojo	4	50
Total		8	100
Masculino	Verde	2	66.6
	Amarillo	1	33.3
	Rojo	0	0
Total		3	100

Tabla 3. Segunda prueba EDI clasificada por sexo.

Se realizó un análisis estadístico con la prueba chi cuadrada entre el riesgo de estratificación que se le otorgó a los pacientes previo al inicio de quimioterapia y la segunda prueba de EDI donde se reporta un valor estadístico 5.95 y con un valor de p significativo de 0.051 por lo que se demuestra que existe una relación en la estratificación de alto riesgo y un rezago o retraso en el neurodesarrollo, se anexa la tabla 4

Riesgo	Prueba EDI posterior a la consolidación			
	Verde	Amarillo	Rojo	Total
Estándar	6	0	3	9
Alto	0	1	1	2
Total	6	1	4	11

Tabla 4. Frecuencia de estratificación de riesgo y segunda evaluación de Prueba EDI

En el siguiente apartado se presentan los resultados de cada área del desarrollo en ambas pruebas realizadas clasificadas por sexo:

En la primera valoración de la prueba EDI se reporta que en el área del desarrollo motor grueso ambos sexos presentan un adecuado neurodesarrollo, sin embargo, posterior a la exposición a la quimioterapia en el sexo femenino se reportó que el 87.5% presentó un adecuado neurodesarrollo y 12.5% un rezago mientras que el sexo masculino se mantuvo sin alteración en la motricidad gruesa como se muestra en el gráfico 7.

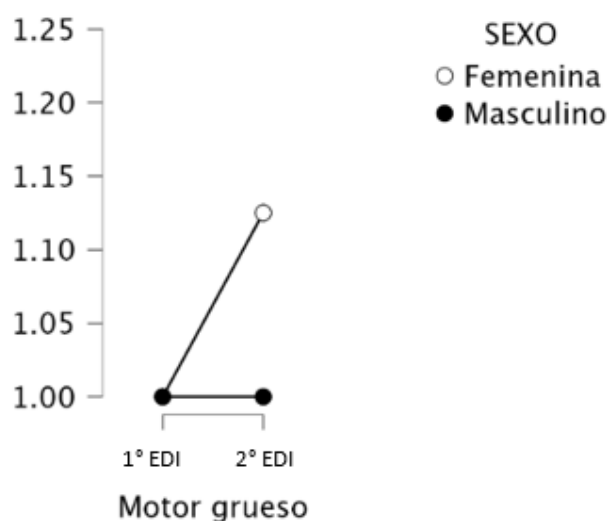


Gráfico 7. Se observa que en el sexo femenino se presentó un rezago en la segunda evaluación a comparación del sexo masculino que se mantuvo constante en ambas valoraciones.

En el área del desarrollo de motricidad fina se obtuvo que en la valoración inicial el sexo femenino reportó que el 87.5% presentó un adecuado neurodesarrollo y 12.5% un rezago. En el sexo masculino, 66.6% presentó adecuado neurodesarrollo y 33.3% rezago. En la segunda valoración, se observa diferencias entre ambos grupos debido a que el sexo femenino persistió con el rezago y el sexo masculino presentó un adecuado neurodesarrollo como se observa en el gráfico 8.

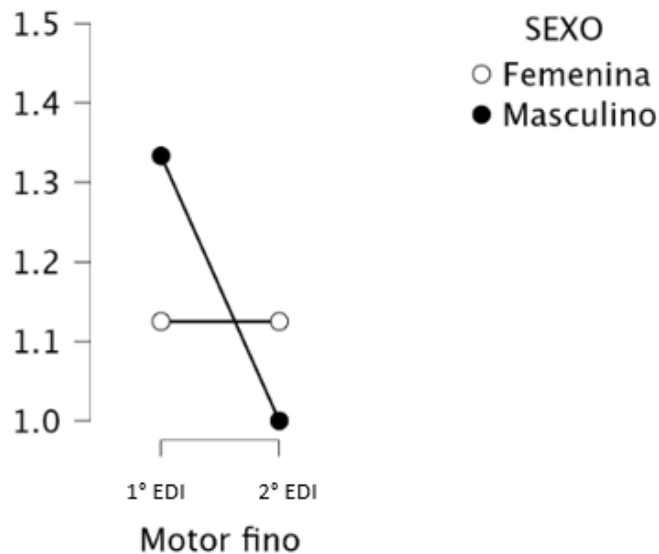


Gráfico 8. Se observa el comportamiento del sexo femenino quien se mantuvo constante en el rezago diferencia del sexo masculino quien presentó un adecuado neurodesarrollo en la segunda valoración

En el área del lenguaje, en la primera valoración se reportó que el sexo femenino presentó que el 37.5% un adecuado desarrollo en el ,12.5% un rezago y 50% un retraso.

En el sexo masculino, se reportó en el 66.6% un adecuado neurodesarrollo y 33.3% con rezago.

Comparado con la segunda prueba, el sexo femenino presentó recuperación en el desarrollo del lenguaje con un adecuado del neurodesarrollo 75% y 12.5 % tanto de rezago como de retraso a diferencia del grupo varonil que se mantuvo con la misma tendencia, como se evidencia en el gráfico 9

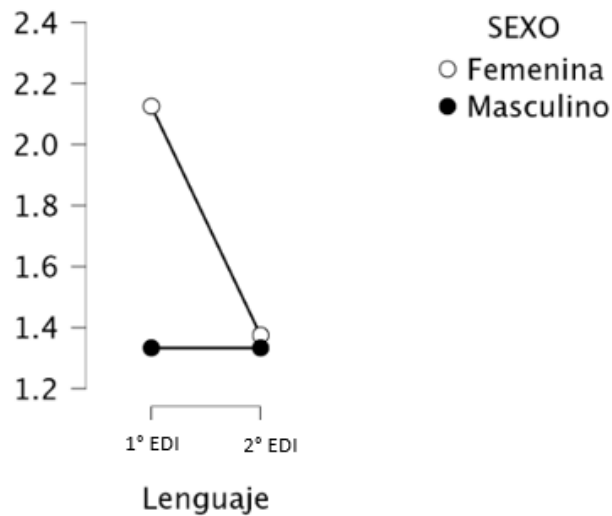
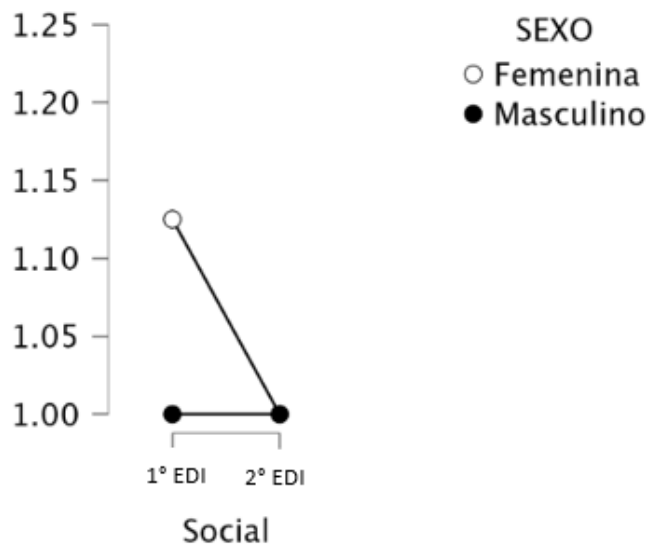


Gráfico 9. Se observa que en el sexo femenino presenta una recuperación en el lenguaje.

En el área social, la primera valoración reportó en el sexo femenino 87.5% con adecuado desarrollo y 12.5% con rezago. En el sexo masculino, se reportó 100% con adecuado neurodesarrollo.

En la segunda valoración se observó una recuperación en ambos grupos presentando un adecuado neurodesarrollo, como se demuestra en el gráfico 10

+



Grafica descriptiva 10. Se observa progreso del desarrollo del área social en el sexo femenino a comparación del sexo masculino que se obtuvo constante.

Se realizó un análisis estadístico en base a la prueba de chi cuadrada solo a los pacientes menores de 35 meses. Se comparó el riesgo de estratificación que se le otorgó previo al inicio de quimioterapia y la valoración que obtuvieron en el área del lenguaje posterior a la exposición al tratamiento. Se reportó un valor de p significativo de 0.014, por lo que existe relación entre presentar enfermedad de alto riesgo y riesgo de retraso en el área del lenguaje.

8. Discusión

La evaluación de los efectos en el neurodesarrollo del uso de quimioterapia pre y post consolidación en el paciente con leucemia aguda linfoblástica en menores de 5 años de edad reporta un rezago del 9% y retraso del 36%. Con mayor afectación en el área de motricidad gruesa y fina con 12.5%, respectivamente. El área que prevaleció con mayor alteración fue el lenguaje con 37.5%.

El neurodesarrollo infantil ha sido objeto de estudio en el ámbito pediátrico debido a que representa el punto partido para que el ser humano desarrolle exponencialmente las habilidades que le den la capacidad de interactuar con su entorno en la etapa adulta.

La incidencia de leucemia linfoblástica aguda en menores de 5 años de edad fue del 35%, en la unidad donde se impartió el estudio, siendo la edad media del sexo femenino de 33 meses y del sexo masculino de 48 meses. Según Bernáldez Ríoz y colaboradores, este tipo de neoplasia hematológica representa el 25% de cáncer más frecuente en la edad infantil, siendo de predominio el sexo masculino en mayores de 12 meses y femenino en menores de 12 meses, similar a los resultados obtenidos.

En el hospital para el niño poblano, unidad de referencia de este tipo de patologías, se observó una predominancia en el municipio de Puebla. Se relacionan múltiples factores de riesgo que contribuyen a la leucemogénesis. Según un estudio de Journal of pediatric hematology/oncology, se considera que existen dos etapas para originar este proceso siendo el primero la etapa “in útero” y la segunda la exposición a factores ambientales que condicionan un metabolismo pre- cancerígeno. Mencionando lo anterior, existe la relación de que la exposición ambiental en el estado de Puebla contribuya al origen de esta patología, sin embargo, se requieren mayor investigación para detectar los factores asociados.

La prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) es una herramienta útil para la detección temprana de alteraciones del neurodesarrollo que por Norma Oficial Mexicana 031 se debe aplicar en la evaluación del neurodesarrollo en el seguimiento del niño sano.

En este estudio prospectivo, se realizaron dos valoraciones con la prueba EDI para contrastar el neurodesarrollo basal contra el que obtuvieron posterior a la quimioterapia. Su neurodesarrollo inicial fue un adecuado neurodesarrollo en el 45.4%, rezago y retraso en el 27.2 %, respectivamente. Dichos resultados, se compararon con el estudio del Dr. Rizzoli, realizado en el 2013 en las zonas rurales y urbanas del estado de Puebla y zona centro de Ciudad de México, donde identificó que el 80.8% presenta un adecuado neurodesarrollo y 18.2% un retraso y rezago. Similares son los resultados que se realizaron en la población rural de Oaxaca, durante el 2023 por Alonso L. y colaboradores donde reportan 58% con adecuado neurodesarrollo, 18% rezago y 24% con retraso, siendo la predominancia el adecuado neurodesarrollo, sin embargo, con porcentaje significativo de rezago y retraso.

En cuanto al sexo que presentó mayor afectación, fue el femenino con 25% de rezago y 37.5% de retraso VS 33.3% de rezago y ninguno de retraso en el sexo masculino, en el cual intervienen múltiples factores. El primero a mencionar es la superioridad en el número de mujeres que existen en la población, al igual que hay mayor número de pacientes femeninas que son menores de 35 meses, siendo este rango de edad vulnerable para presentar mayor

rezago y retraso por la falta de estimulación. Otro factor que se ha relacionado son los polimorfismos genéticos. Según el autor Uner, J y colaboradores en el 2018, reportaron que la farmacodinamia y farmacocinética es diferente en ambos sexos debido a la relación que pueda existir entre los cromosomas y hormonas sexuales. El estudio arrojó que las mujeres presentaban mayores efectos adversos durante el tratamiento con quimioterapéuticos a diferencia de los hombres, a pesar de que dicho estudio se basó en población adulta, se reporta una alta tasa de mayores efectos adversos en la población femenina con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. El profundizar en el metabolismo de los quimioterapéuticos y las diferencias biológicas que existen entre ambos sexos, permitirá realizar medicina oncológica de precisión e individualizada evitando un insulto al neurodesarrollo en la población femenil.

En cuanto a los resultados por área del desarrollo, predomina una alteración en el lenguaje con 12.5% de rezago y 50% de retraso en el sexo femenino y 33% de rezago en el sexo masculino. Según el tratado de pediatría, un adecuado desarrollo del área del lenguaje se debe iniciar alrededor de los 12 meses de edad para concretarlo a los 24 meses, por lo que se puede presumir que los pacientes valorados presentaban falta de estimulación en este ámbito que al exponerlos a mayor estímulo en el ambiente hospitalario mejoró en su neurodesarrollo.

Según Alonso y colaboradores, en un estudio realizado con la prueba EDI reportó que los pacientes que presentaron mayor retraso en el área de lenguaje y motricidad gruesa fue el sexo masculino, atribuyéndolo a que las habilidades se alcanzan de forma tardía por los usos y costumbres de cada comunidad, por lo que el sexo femenino se muestra favorecido en el área de motricidad fina, lenguaje y social por la exposición a labores hogareñas. En este estudio, no se observa predominancia de un adecuado neurodesarrollo en el sexo femenino, probablemente se relacione que la mayoría de las pacientes son menores de 35 meses por lo que aún no tienen la capacidad de colaborar en las labores hogareñas ni la estimulación de un grado preescolar.

Posterior al diagnóstico de LLA se estableció la estratificación de riesgo, la cual es útil para saber el pronóstico del paciente y la respuesta que tendrá a los quimioterapéuticos. Posterior a la segunda fase del tratamiento, se realizó la segunda prueba EDI con la finalidad de valorar el neurodesarrollo posterior a la exposición a la quimioterapia sistémica e intratecal. Se reportaron 54.5% con adecuado neurodesarrollo, 9% con rezago y 36% con retraso. Presentando un 50% de retraso en el sexo femenino vs 33.3% de rezago en el sexo masculino.

Se reportó una relación entre la estratificación de alto riesgo y presentar un rezago y retraso en el neurodesarrollo. Esta relación se puede establecer por múltiples factores como el hecho de que en la estratificación de riesgo se incluye en pacientes menores de 12 meses, siendo el sexo femenino el que mayor presenta este rango de edad y por ende en las que mayor retraso se reportó. También es importante destacar, que los pacientes que se catalogan en alto riesgo son incluidos en diferentes protocolos quimioterapéuticos, en donde los regímenes que se establecen son dosis altas a los que se exponen a los de riesgo estándar, por lo que se puede inferir que el daño a sistema nervioso central podría ser mayor. Otro factor que explicaría que el sexo femenino se encuentre con mayor afectación es la implicación de los polimorfismos genéticos, siendo características del tipo biológica en la cual aún no hay la suficiente evidencia que permita dar manejo dirigido.

Hablando acerca de la fisiopatología, en la universidad de Wisconsin, se evidenció mediante biomarcadores neuroquímicos un aumento de enolasa neuronal, proteína ácida fibrilar glial y cadena ligera de proteína de neurofilamento, resultado del daño neuronal posterior a la administración de quimioterapéuticos desde la primera de fase y específicamente relacionado con el metotrexate. Por otro lado, Hernández, M y colaboradores informan que los quimioterapéuticos que son altamente neurotóxicos incluyen al metotrexato y L-asparaginasa que condicionan que el 30% de los pacientes que se exponen a este tipo de tratamiento puedan padecer TDAH secundario. Comparado con el estudio realizado, los pacientes que presentan estratificación estándar se expusieron a L- asparaginasa en la fase de inducción y metotrexate en fase de consolidación presenta rezago y retraso que si no es intervenido permanecerá como secuela.

En el mismo estudio se reportó un aumento de la proteína Tau y neuromodulina en la fase de inducción como consecuencia de neurotoxicidad, es interesante mencionar que dicha proteína también está involucrada en la enfermedad de Alzheimer. Se menciona que la inflamación y apoptosis que ocasiona a nivel neuronal presenta una fisiopatología similar en los eventos de hipoxia y trauma craneoencefálico. Otro estudio realizado en España describe que posterior a la administración de quimioterapia hay daño en la sustancia blanca causando alteraciones en las funciones ejecutivas.

En cuanto a la descripción del área del desarrollo se evidenció un rezago en la motricidad gruesa, fina, lenguaje en el 12.5%, respectivamente. Y un retraso en el 12.5% solo en el área del lenguaje en el sexo femenino. Contrastado con el sexo masculino, que solo se evidenció rezago del 33.3% en el lenguaje. La alteración de esta última área en ambos grupos se puso a prueba mediante un análisis estadístico donde se evidenció una relación dependiente entre la estratificación de alto riesgo y la presencia de rezago y retraso en esta misma.

El área del lenguaje está situada en la región prefrontal, siendo una de múltiples estructuras que son afectadas por los agentes quimioterapéuticos. En el 2015 en Chile, se evaluó el neurodesarrollo de pacientes oncológicos donde se reportó que hay cuatro veces más déficit en el neurodesarrollo, predominante entre los 13 a 18 meses de edad con un aumento en el rezago del 45.5% durante la fase de mantenimiento, coincidiendo con los resultados de la investigación presente. Otro estudio que presentó resultados similares es el estudio chileno elaborado por Uribe, E y colaboradores donde reporta que los pacientes pediátricos oncológicos presentan el 50% rezago en el área motora y el otro 50% en el lenguaje.

Durante el 2019, se realizó una tesis en esta unidad, donde se investigó la prevalencia de retraso o rezago en el neurodesarrollo al diagnóstico de cáncer obteniendo resultados similares a los del estudio presente con 57.1% de rezago y con alteración en el desarrollo de lenguaje y motricidad gruesa del 62.5%.

El emplear tamizajes de detección de retraso en el neurodesarrollo representan un apoyo para el niño con leucemia linfoblástica aguda con la finalidad de detectar el rezago y planificar una intervención para una adecuada interconexión neuronal y evitar dificultades en su inclusión y competencia psicosocial en un futuro.

9. Conclusiones

Las alteraciones que presenta el neurodesarrollo secundario a los tratamientos quimioterapéuticos empleados en el paciente con leucemia linfoblástica aguda menor de 5 años de edad tienen un impacto negativo en la plasticidad cerebral disminuyendo las habilidades funciones superiores y cognitivas.

Se requieren mayores estudios con respecto a la alteración del neurodesarrollo en el paciente oncológico, sin embargo, se encuentra documentado la neurotoxicidad que esta causa, por lo que es de vital importancia el tamizaje de forma preventiva al diagnóstico de la enfermedad para detectar el rezago y retraso de forma oportuna y planificar intervenciones que ayuden a la estimulación antes, durante y posterior a la quimioterapia.

10. Aspectos bioéticos

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BCP) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el reglamento de la ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la declaración de Helsinki, Adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, este protocolo se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto por la integridad física de los pacientes involucrados para la obtención de resultados válidos y aplicables a nuestra población de estudio para detectar la presencia de retraso o rezago en el neurodesarrollo con lo cual mejorará la calidad de vida de pacientes sobrevivientes de cáncer .

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Informará a los padres o tutores de los pacientes sobre la evaluación a realizar, con el objeto de obtener el Consentimiento Informado debidamente firmado. (Anexa a este protocolo)
2. Se comunicará a los comités de ética, de investigación y al jefe del servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
3. Se pondrá a disposición del comité de ética, de investigación, y del jefe de servicio toda la información que le sea requerida para el seguimiento de los pacientes.
4. Asegurará la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes incorporados al mismo.
5. Notificar y solicitar valoración con el área pertinente para pacientes en los que se haya detectado alteración en el neurodesarrollo.

Anexo 1. Formato de aplicación de prueba EDI

Anexo 2. Consentimiento informado para protocolo: Efectos en el neurodesarrollo del uso de quimioterapia pre y post consolidación en el paciente con leucemia aguda linfoblástica en menores de 5 años de edad.

México D.F. a _____ de _____ del 20 _____

PADRE Y/O TUTOR DEL PACIENTE: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

SEXO: (M) (F)

CON FECHA DE NACIMIENTO: DIA _____ MES _____ AÑO _____

EDAD: _____.

NÚMERO DE PACIENTE: _____

El presente consentimiento hace referencia a las intervenciones a realizar a su hijo dentro de las instalaciones del Hospital para el niño Poblano

La evaluación del Neurodesarrollo es una herramienta que permite conocer el nivel de desarrollo con el que cuenta un niño o niña en el momento en que se realizan las pruebas y toma en cuenta diversos ámbitos de éste: inteligencia, capacidad de desarrollar movimientos de distinta complejidad, lenguaje y adaptación, así como sus características físicas y del ambiente en donde se desarrolla. Debido a ello, es importante una evaluación que permita a un equipo multidisciplinario (médico oncólogo pediatra, pediatra, neurólogo, fisioterapeuta y/o psicólogo) conocer dichas características con la finalidad de ofrecer recomendaciones, conformar un diagnóstico y, en caso necesario iniciar el tratamiento que requiera el menor y así poder identificar áreas de oportunidad que permitan potenciar el desarrollo del niño o la niña.

En caso de autorizar las actividades que se realizarán con su hijo, el participante (paciente) y su padre (y/o tutor) acudirán a las instalaciones de Hospital para el niño poblano (HNP), las veces que se les solicite, previa cita y confirmación de esta, con la finalidad de poder completar las pruebas y tener un perfil completo de su hijo que nos permita establecer un tamiz.

Durante las pruebas se verificará la capacidad del paciente para desarrollar distintos movimientos, identificar formas y colores, números, manejo adecuado de los objetos de uso cotidiano y habilidades más complejas como el dibujo o manejo de algunos materiales de acuerdo con el momento del desarrollo de su paciente.

Al inicio de cada una de las pruebas, se explicará y se aclararán sus dudas previas al inicio de la prueba. Si decide participar se le solicitará que firme este consentimiento informado. Por medio de dicha firma usted acepta seguir las instrucciones que le proporcione el personal del HNP, pero no significa la renuncia a sus derechos y firma voluntariamente este formulario como prueba de su decisión de participar en las actividades que aquí se realizarán.

Médicos Responsables:

Dra. Daniela Olvera Caraza/Médico adscrito al servicio de Oncología pediátrica/Hospital para el niño poblano

Firma del Médico Responsable _____

Teléfono: 2222140300 ext 2202

Dra. Diana Ruiz Torres/ Residente de tercer año de pediatría en el Hospital para el niño poblano

Firma _____

Nombre, firma, dirección y teléfono del padre, madre o tutor

Nombre y firma del Testigo 1

Nombre y firma del Testigo 2

12. Referencias bibliográficas

1. Mas-Salguero, MJ. Detección de trastornos del neurodesarrollo en la consulta de atención primaria. AEPap. 2019; Edición 3. 143-147p
2. Medina-Alva, MP et al. Neurodesarrollo infantil: Características normales y signo de alarma en el niño menor de cinco años. Rev. Perú Med Exp Salud Publica. 2015; Volumen 32 (3): p 565-573
3. Kliwgan- Robert, et al. Tratado de pediatría. Nelson. Elsevier. 2021; Edición 9: p. 41-48.
4. Orcajo-Castelán, R. et al. Análisis comparativo de pruebas de tamiz para la detección de problemas en el desarrollo diseñadas y validadas en México. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2015; volumen 72(6): p 277-285
5. Catalan, V. et al. Tamizaje de alteraciones del desarrollo psicomotor en Chile. UC PUC. 2020.; UC PUC, 30p
6. Rizzoli-Cordoba, A. et al. Escrutinio poblacional del nivel de desarrollo infantil en menores de 5 años beneficiarios de PROSPERA en México. Bol Med Hosp Infant. 2015; Vol 72 (6): Coahuila, México. 2015: p 409-419.
7. Alonso-López, N. et al. Prevalencia de alteraciones en el neurodesarrollo en niños de población rural de Oaxaca evaluados mediante la prueba Evaluación de Desarrollo Infantil. Rev neurol.2023; Vol 76 (2): p 41-46.
8. Rizzoli-Córdoba, A. et al. Evaluación diagnóstica del nivel de desarrollo en niños identificados con riesgo de retraso mediante la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil. Bol Med Hosp Infant. 2015. Vol 72 (6). p277-285
9. Newborg, J. et al Battelle: Inventario de desarrollo. TEA ediciones. 2011; cuarta edición: p 8-15
10. Márquez-Jiménez, J. et al. Neurodesarrollo y estimulación temprana en pediatría. Confederación nacional de pediatría de México. 2012; p 13-35
11. Bernáldez-Rios, R. et al. The age incidence of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Mexico City. J Pediatric Hematol Oncol. 2008; Vol 30 (3): 199-203p.
12. Palacio Mejía, LS. Álvarez Aceves, M. Morales Carmona, E. et al. Distribución geográfica y temporal de las tasas de mortalidad por Leucemia Linfoblástica Aguda, por municipio y grupo etario, México 2000 – 2020. CONACYT e Instituto Nacional de Salud pública. 2020.
13. Pui Ching, H. et al. Treatment of acute leukemias: New Directions for clinical research. N Engl J med. 2006; VOI 54 (2): pág. 155-78.
14. Terzah- Horton, M. et al. Descripción general de la presentación clínica y el diagnóstico de la leucemia/linfoma linfoblástico agudo en niños. Uptodate. 2022. [Consultado el 08 de agosto del 2023]
15. Toledo-Aguirre, M. et al. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Manejo de la Fiebre en el Paciente Pediátrico. Ministerio de salud Perú. Instituto Nacional de salud del niño San Borja. 2019: 16 2-20p
16. Ikonomidou, C. Chemotherapy and the pediatric brain. Mol Cell Pediatr. 2018; Vol 5 (8): p. 1-10.18.
17. Hernández-Martínez, M. et al. Afectación neuropsicológica como secuela del tratamiento oncológico. Rev Pediatr Aten Primaria. 2020; Vol22 (85): 27-29p.
18. Uribe-Echeverria, L. et al. Caracterización del desarrollo psicomotor de niños y niñas con cáncer. Rev Chil ter ocup. 2015; Vol 15 (1): p 97-108

19. Unger, J. et al. Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2022; Vol 40 (13): p 1474-1486
20. Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Manual para la evaluación de menores de cinco años con riesgo de retraso en el desarrollo. Primera edición. 2013: 88p.
21. Rizzoli-Córdoba, A. et al. Confiabilidad de la detección de problemas de desarrollo mediante el semáforo de la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil: ¿es diferente un resultado amarillo de uno rojo? *Bol méd del Hosp Infant*. 2014; Vol. 71 (5): 277-285p.
22. Rizzoli-Córdoba, A. Evaluación diagnóstica del nivel de desarrollo en niños identificados con riesgo de retraso mediante la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil. *Bol méd del Hosp Infant*. 2015; Vol. 72 (6): 277-285p.
23. Hernández-Hernández, CA. Tamizaje del neurodesarrollo en pacientes menores de 5 años al diagnóstico de cáncer a través de la Prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) en el Hospital para el Niño Poblano. [Tesis].: Hospital Para el Niño Poblano; 2020. 49p.

