

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”



**CONTINUIDAD DE ATENCIÓN A PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LA
PANDEMIA COVID-19 EN MÉXICO.**

Tesista:

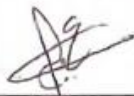
Dra. Alejandra Pérez Villar

**Como requisito para obtener el Grado de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

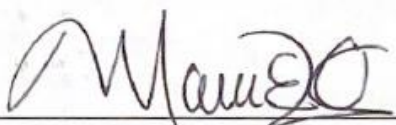
Aprobación de la tesis:



Dr. Med. Oscar González Llano
Director de la tesis



Dra. Julia Esther Colunga Pedraza
Co- directora de tesis



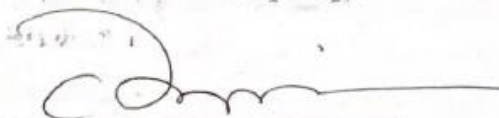
Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe del Servicio de Pediatría



Dr. med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de enseñanza



Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Protocolo de Investigación

TÍTULO

Continuidad de atención a pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda durante la pandemia COVID-19 en México.

Antecedentes

La rápida expansión de la pandemia por la enfermedad COVID-19 representa un desafío importante para la salud pública mundial [1]. América Latina (AL) ha registrado una de las tasas de mortalidad por COVID-19 más altas del mundo [2], la pandemia ha afectado negativamente el acceso a los servicios de salud y la continuidad en la atención de muchas enfermedades, incluida la leucemia linfoblástica aguda (LLA) [3].

En México, el acceso a una atención de calidad para los niños con leucemia antes de la pandemia de COVID-19 ya era deficiente, con tasas de supervivencia a 5 años del 40-60% en comparación con el 90-95% en los países desarrollados [4,5]. El impacto de la pandemia se vio agravado por los desafíos y debilidades preexistentes en el sistema de salud nacional, incluido el desmantelamiento a fines de 2019, del programa financiero del gobierno que cubría los gastos catastróficos en salud ("Gastos Catastróficos") como parte del programa denominado "Seguro Popular". Además, antes de la pandemia de COVID-19, las instituciones de salud mexicanas ya habían experimentado desabasto de quimioterapia (incluidas vincristinas, ciclofosfamida, citarabina y metotrexato), lo que afectaba la continuidad de la atención de los pacientes [6].

Organizaciones internacionales han identificado factores que afectan la adherencia al tratamiento y la continuidad de la atención de los niños con LLA durante esta pandemia, y han emitido recomendaciones para garantizar el acceso a servicios de atención de salud de alta calidad [7-9].

Nuestra institución es un hospital universitario de tercer nivel que ofrece servicios a la población abierta en el noreste de México. Desde el inicio de la pandemia COVID-19, adaptamos los protocolos de atención a nuestros pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas. El objetivo de este estudio es evaluar la continuidad (puntualidad y cumplimiento) de la atención en los pacientes con diagnóstico de LLA de nuestro centro.

Originalidad

Se desconoce a nivel mundial el impacto a mediano y largo plazo de la pandemia por Covid-19 en los desenlaces clínicos de pacientes pediátricos con LLA en México.

Justificación

Hay pocos estudios en América Latina que hablen de la adherencia al tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en esta pandemia por Covid 19, asimismo de la escasez de medicamentos quimioterapéuticos secundario a la situación actual de pandemia. Es de vital interés documentar la continuidad del tratamiento en estos pacientes. Además al realizar el estudio detectamos áreas de oportunidad para planificar la atención oportuna al paciente.

Hipótesis

La pandemia por Covid-19 impactó negativamente la adherencia al tratamiento en los niños con LLA tratados en el centro disminuyendo un 10% o más de nuestra adherencia basal.

Hipótesis nula

La pandemia por Covid-19 no tuvo un impacto significativo en la adherencia al tratamiento en niños con LLA en nuestro centro

Objetivo principal

Documentar la adherencia al tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda durante la pandemia por covid-19.

Objetivos secundarios

1. Documentar las causas de no adherencia al tratamiento y clasificarlas
2. Incidencia de enfermedad covid 19 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda
3. Complicaciones de la enfermedad covid 19 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda
4. Documentar el desabasto de medicamentos quimioterapéuticos en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda durante la pandemia por covid-19.
5. Establecer el impacto a mediano y largo plazo den la pandemia por covid 19.

Material y métodos

Se realizará un estudio observacional, descriptivo y ambispectivo mediante la revisión de los casos de LLA en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Se incluirán pacientes menores de 16 años con leucemia linfoblástica aguda que estuvieran en tratamiento activo desde marzo 2020. Las características demográficas, datos clínicos y resultados se obtendrán de los expedientes clínicos. Para proteger la confidencialidad de esta población vulnerable, se les asignará un número de folio a cada sujeto de investigación. Se utilizará el número de registro del expediente del hospital para tener un control de los datos del paciente. El manuscrito del estudio de investigación que se enviara a publicación no contendrá ningún tipo de información que pudiera comprometer o identificar a los sujetos de investigación.

Se excluirán a todos los pacientes que contaran con un expediente clínico incompleto: historia clínica incompleta, que no se hayan registrado el día, dosis y que quimioterapia se le administro, así como pacientes que no presentaran LLA y que fueran mayores de 16 años.

Para la obtención del consentimiento informado verbal de los pacientes prospectivos enrolados, se les explicará al padre o tutor encargado del paciente que está participando en un estudio de investigación, describiendo que se registrará el seguimiento de su padecimiento durante la pandemia con fines exclusivos para la investigación, dejando en claro que su participación es voluntaria, así como el asentimiento verbal del paciente. Dejando claro que su participación es voluntaria, proporcionándole el tiempo necesario para explicarle lo antes señalado.

Para el cálculo de la muestra se utilizó una fórmula de estimación de una proporción en una población infinita con el objetivo de calcular un tamaño de muestra donde se quiere describir la adherencia al tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda durante la pandemia por covid-19. Con una confianza del 95%, una significancia estadística de 0.05 para una hipótesis unilateral y un poder del 95%, esperando una amplitud del intervalo aceptable del 0.10 . Con lo antes descrito se requieren al menos 61 sujetos de estudio.

ESTIMACIÓN DE UNA PROPORCIÓN EN UNA POBLACIÓN INFINITA				
$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$				
		al cuadrado		
valor Z	1.64	2.6896		
valor p	0.34		n=	60.354624
valor q	0.66			
valor δ	0.10	0.01		

Criterios de inclusión:

- Pacientes en edad de 0 – 16 años
- Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de Enero de 2018 a Diciembre de 2021
- Reciben tratamiento en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González “

Criterios de exclusión:

- Pacientes mayores de 16 años.

Criterios de eliminación:

- Registros y expedientes incompletos.
- Pacientes que se trasladan a otro centro al establecer el diagnóstico

Fuente de datos:

Expediente electrónico, expediente físico, agenda electrónica.

Variables que se recolectarán y definiciones operacionales:

Se recolectarán los datos demográficos de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (sexo, edad) así como la adherencia al tratamiento de acuerdo con nuestras definiciones operacionales.

Tipo de tratamiento curativo planeado asociado con la cita	Se refiere al tipo de tratamiento curativo que fue planeado en asociación con la cita correspondiente. Las opciones incluyen: Quimioterapia, Radioterapia. Cirugía, Trasplante y Otros. <i>Si el tipo de tratamiento curativo asociado con la cita no corresponde con ninguna de las opciones proporcionadas, seleccione la opción "Otro"</i>
Fecha en que se llevó a cabo la última cita para tratamiento	Se considera fecha en que se lleva a cabo la cita para tratamiento curativo la fecha en formato DD/MM/AAAA en que ocurre la consulta para tratamiento curativo del paciente. Ésta puede diferir

curativo (DD/MM/AAAA)	de la fecha programada por diferentes motivos que tendrán que ser especificados en columnas subsecuentes.
Fecha en la que debió ocurrir la última cita para tratamiento curativo (DD/MM/AAAA)	Se considera fecha en que debió ocurrir la cita para tratamiento curativo la fecha en formato DD/MM/AAAA en la que se programó la cita para que el paciente reciba tratamiento curativo. Esta fecha puede ser la misma en la que se administra dicho tratamiento si aplica el caso..
Fecha en que inicia la administración de tratamiento asociado a la última cita (DD/MM/AAAA)	Se considera fecha en que se inicia la administración de tratamiento curativo asociado a la cita programada a la fecha en formato DD/MM/AAAA en que ocurre el inicio de administración de tratamiento curativo que fue estipulado en las indicaciones de la consulta programada. Es decir, si el médico tratante consigna que se inicie Quimioterapia el día 01/01/2020 este rubro puede cumplir o no con la definición de puntualidad según el día que se haya iniciado la administración de dicha quimioterapia.
Nuevo diagnóstico	Se considera que un paciente es de nuevo diagnóstico cuando se acaba de realizar la confirmación del diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda al momento de la evaluación de su cita en el centro.
Tipo de tratamiento curativo planeado asociado con la cita	Se refiere al componente del tratamiento específico asociado a la cita . Las opciones incluyen quimioterapia, radioterapia, cirugía o trasplante

<p>Rangos de tiempo recomendados según tratamiento</p>	<p>1. Inicio del tratamiento - se recomienda iniciar tratamiento para leucemias lo antes posible (a <72hrs del presentación al centro y <24hrs del establecimiento del diagnóstico)</p> <p>2. Quimioterapia - se recomienda iniciar cada ciclo de quimioterapia a +/- 72 hrs de la fecha establecida en el protocolo, siempre y cuando se cumplan los criterios clínicos para el inicio del ciclo y se hayan cumplido los días mínimos recomendados entre dosis. Retrasos por toxicidad deben ser monitoreados cada 72 hrs (2 veces por semana) inicialmente y por lo menos cada 7 días si son persistentes, crónicos o recurrentes.</p> <p>3. Radioterapia - se recomienda iniciar radioterapia a <7 días de la fecha establecida en la guía institucional (o plan de tratamiento del paciente)</p> <p>4. Trasplante de médula ósea (TMO) - el proceder a TMO depende de múltiples variables biológicas y no-biológicas, si un trasplante es indicado como parte del tratamiento curativo del paciente se recomienda proceder al mismo lo antes posible (usualmente a <14 días de la recuperación hematológica del ciclo anterior); una vez un trasplante es programado, se recomienda admitir al paciente durante la semana subsiguiente, después del trasplante, se recomienda evaluar continuidad de tratamiento tomando en cuenta puntualidad de citas y cumplimiento de los medicamentos para evitar complicaciones (infecciosas y de injerto contra huésped).</p>
<p>Retraso nuevo o pre-existente</p>	<p>Se refiere a si el retraso en la administración del tratamiento es nuevo o pre-existente (en curso, acumulativo). Se considera retraso nuevo cuando ocurre por primera vez en ese caso en particular. Retraso preexistente puede ser acumulativo o en curso, lo cual se define como retraso que lleva tiempo ocurriendo en el paciente de manera regular o repetitiva en citas anteriores. Ejemplo de retraso preexistente: que el paciente no ha recibido un elemento de su quimioterapia a tiempo por desabasto de medicamento en varias citas.</p>

<p>Tratamiento curativo puntual</p>	<p>Se considera que un paciente recibe tratamiento curativo puntual cuando la fecha en la que debió ocurrir la última cita para tratamiento curativo coincide +/- 3 días calendario con la fecha propuesta en la nota previa (o en el plan de tratamiento del paciente) y la administración del tratamiento asociado a la cita inicia a mas tardar al día siguiente a la cita. Si el paciente presenta con una toxicidad que amerita suspensión o modificación (no electiva) del tratamiento, el criterio de puntualidad se otorga si: 1) la fecha programada de tratamiento coincide con la fecha propuesta en la nota previa (o en el plan de tratamiento del paciente) aunque no se proceda a administración de tratamiento, o 2) existe documentación de que el retraso en la cita actual fue intencional y debida a una toxicidad pre-existente.</p>
<p>Tratamiento curativo en cumplimiento con las guías institucionales</p>	<p>Se considera que un paciente recibe tratamiento curativo en cumplimiento con la guía institucional (o plan de tratamiento específico para el paciente) cuando el tratamiento administrado el día calendario de la cita +/- 7 días cumple con: 1) los componentes descritos en el plan de tratamiento para el paciente en ese momento en particular (quimioterapia, cirugía, radioterapia y/o trasplante de médula ósea), 2) los elementos y dosificación correcta (por ejemplo, medicamento correcto con dosis correcta; cirugía correcta para la extensión de enfermedad e intención curativa; radioterapia con dosis y campo correcto), y 3) la secuencia correcta entre los componentes del tratamiento (por ejemplo, el ciclo siendo administrado durante la cita es el ciclo que secuencialmente está especificado en la guía institucional o plan de tratamiento del paciente, la cirugía o radioterapia que está siendo administrada en asociación con la cita refleja la secuencia descrita en la guía institucional o plan de tratamiento del paciente) . Si el paciente presenta toxicidad que amerita suspensión o modificación (no electiva) del tratamiento, el criterio de cumplimiento se otorga si las acciones subsiguientes ocurren en cumplimiento con la guía institucional (o el plan de tratamiento específico para el paciente) y/o las acciones están documentadas y justificadas en el expediente médico del paciente, incluyendo un plan de seguimiento del paciente.</p>

<p>Modificación de reducción extrínseca de tratamiento</p>	<p>o Ocurre cuando se modifica o reduce el tratamiento previamente descrito en la guía institucional (o el esquema de tratamiento específico para el paciente) por factores externos al paciente y/o no relacionados al tratamiento o tolerancia del paciente al tratamiento (toxicidad). Algunos ejemplos incluyen: desabasto de medicamentos, exposición o infección viral (varicela, influenza, COVID-19, etc.) que ocurre sin mielosupresión o antes de iniciar tratamiento, reducción de dosis >10% prescrita para prevenir o evitar una toxicidad que no ha ocurrido, y cambio en momento en que se lleva a cabo radioterapia o cirugía por falta de equipamiento, productos sanguíneos, o acceso al centro o servicio clínico. <i>Modificaciones y reducciones producto de una toxicidad no son modificaciones o reducciones extrínsecas.</i></p>
<p>Modificación de reducción intrínseca de tratamiento</p>	<p>o Ocurre cuando se modifica o reduce el tratamiento previamente descrito en la guía institucional (o el esquema de tratamiento específico para el paciente) en respuesta a factores biológicos o directamente asociados con el tratamiento. Algunos ejemplos incluyen: reducción de mercaptopurina por presencia de neutropenia severa en mantenimiento, reducción de antraciclinas por evidencia de reducción en la fracción de eyección, reducción de cisplatino por pérdida de audición, suspensión o sustitución de fármaco por reacciones alérgicas, y suspensión de fármaco por reacciones idiosincráticas severas.</p>
<p>Interrupción de tratamiento curativo</p>	<p>de Ocurre cuando el paciente no recibe el tratamiento curativo indicado previamente descrito en la guía institucional (o el esquema de tratamiento específico para el paciente; quimioterapia, cirugía, radioterapia, o trasplante) por factores extrínsecos al paciente y/o no relacionados al tratamiento durante un período de tiempo mayor al descrito en los rangos de tiempo recomendados (ver fila 9) o ≥7 días si ninguna de las fuentes lo especifica.</p>
<p>Modificación al tratamiento</p>	<p>La definición de modificación depende de la razón de la modificación para el paciente en específico, consulte la definición #13 para definir cumplimiento y a las definiciones #14 y #15 para tipos de modificaciones.</p>

Modificación al tratamiento nueva	Se considera modificación nueva cuando ocurre por primera vez en ese caso en particular.
Modificación al tratamiento preexistente	Modificación preexistente puede ser cumulativa o en curso, lo cual se define como modificación que lleva tiempo ocurriendo en el paciente de manera regular o repetitiva en citas anteriores. Ejemplo de modificación preexistente: que el paciente reciba un elemento diferente de su quimioterapia en reemplazo de otro que le cause toxicidad (modificación intrínseca) o por desabasto (modificación extrínseca).
Efecto o impacto de la discontinuidad del tratamiento identificada en el pronóstico del paciente	Se refiere al nivel de efecto o impacto de la discontinuidad del tratamiento identificada en el pronóstico del paciente . La escala de evaluación va del 1= nada; 10= mucho; o No aplica
Relación de la discontinuidad del tratamiento con la pandemia de COVID-19	Se refiere a la relación o asociación de la discontinuidad del tratamiento con la pandemia de COVID-19 . La escala de evaluación va del 1= nada; 10= mucho; o No aplica
Capacitación sobre estrategias de prevención de contagio de COVID-19	Para considerar que se realizó capacitación en estrategias relacionadas con la prevención de contagio de COVID-19. La capacitación debe cubrir como mínimo los siguientes cuatro elementos: 1) higiene de manos, 2) uso de cubrebocas, 3) sana distancia y 4) desinfección frecuente de superficies comunes.
Apoyo psicológico	Se considera apoyo psicológico al asesoramiento brindado a los pacientes hemato-oncológicos y sus familiares para ayudarlos a manejar sus emociones relacionadas con COVID-19. Este puede ser brindado por el médico, personal de enfermería o personal del área de psicología.
Apoyo social	Se considera apoyo social al asesoramiento brindado a los pacientes hemato-oncológicos y sus familiares para ayudarlos a manejar situaciones financieras, de transporte, dinámica familiar

	u otras relacionadas con COVID-19. Este típicamente es brindado por personal de trabajo social de la institución
Apoyo por telemedicina	Se refiere a si se realizó alguna consulta por telemedicina (ej. llamada telefónica o videollamada) de seguimiento con el paciente y su familia. En caso de haberse realizado, debe especificar en qué consistió el servicio de telemedicina (Ej. Administración de medicamento en clínica externa, seguimiento/extensión de quimioterapia oral)
Sospecha clínica de COVID-19	Paciente que presenta algunos o todos los síntomas siguientes: fiebre, dolor de cabeza, tos, dificultad para respirar, dolor torácico, dolor de garganta, conjuntivitis, congestión nasal, dolor muscular, dolor de articulaciones, fatiga y debilidad, escalofríos, sudoración, diarrea, náusea o vómito. Fuente: Secretaría de Salud de México.
Prueba confirmatoria de COVID-19	La prueba confirmatoria para COVID-19 debe ser por método PCR o anticuerpos IgM obteniendo como resultado positivo o detectable .
Resultado de la prueba de COVID-19	El resultado de la prueba puede ser positivo o detectable cuando hay presencia de SARS-COV 2; en caso contrario la prueba tendría un resultado negativo .

Se documentará el total de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda que durante la pandemia se diagnostican mediante una prueba de PCR positiva para SARS-Cov-2 documentando los síntomas, la duración, la severidad, requerimiento de oxigenoterapia, días de estancia intrahospitalaria y muerte.

Análisis Estadístico

Se empleará el paquete estadístico SPSS v.20.0 para el análisis de los datos. Para el análisis descriptivo de las características de los pacientes se obtendrán medias con desviación estándar y medianas con rangos según corresponda. Realizaremos pruebas comparativas para estudiar la diferencia en el apego al tratamiento, cumplimiento de protocolo de tratamiento con el grupo de pacientes tratados durante la pandemia y nuestro grupo basal. Analizaremos muestras

independientes de 2 grupos. Las variables nominales dicotómicas se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. Se considerará $p < 0.05$ como significativa.

Las pruebas de normalidad se establecerán mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables numéricas de distribución normal se compararán mediante la prueba t de Student y si la distribución es no normal la prueba de U de Mann-Whitney.

Se obtendrán desenlaces a 2 años en la Sobrevida Global y Sobrevida Libre de enfermedad realizando curvas de supervivencia Kaplan-Meier y comparando las diferencias entre los grupos con el estadístico Log-Rank.

Resultados

En nuestro hospital la mayoría de las quimioterapias se aplican en la clínica ambulatoria excepto dosis altas de metotrexato, dosis altas de Citarabina y pacientes con requerimientos transfusionales altos. La falta de disponibilidad de camas durante los picos de máxima ocupación hospitalaria en nuestro centro dificultaron la aplicación en esas fases del esquema, por lo que fue necesario administrar un régimen de tratamiento ambulatorio cuando se estimó que el retraso del tratamiento sería superior a cinco días. Otra de las estrategias que implementamos para pacientes de riesgo bajo e intermedio fue administrar la infusión de metotrexato de forma ambulatoria durante 6 horas [13]. Además la adherencia a nuestro protocolo de tratamiento institucional fue menor durante las fases de consolidación y mantenimiento intermedio, asociado con una escasez de citarabina y metotrexato, medicamentos administrados durante estas fases.

La incidencia de COVID-19 en nuestra serie fue del 24.7%, con una mortalidad relacionada del 4.5% y con criterios de clasificación de la enfermedad grave o crítica en 18% de los casos. Nuestros resultados son similares a los reportados en el Registro Global de COVID-19 en niños con cáncer donde se analizaron 1500 pacientes, el 19% cumplieron criterios de enfermedad crítica o grave y se reportó una mortalidad asociada de 3.8%; reportando además que en el 55% de estos niños ocurrió una modificación significativa en el esquema de quimioterapia [16]. Otra cohorte de LLA [14] informó que el 13.1% de los pacientes desarrollaron COVID-19, con una tasa de mortalidad del 37%. Lo anterior, contrasta con una experiencia en el "Instituto Mexicano del Seguro Social" en México, que reportó una incidencia del 58% de COVID-19, sin mortalidad asociada [15].

En nuestro grupo, el 46% de los pacientes fueron hospitalizados durante al menos 72 horas, mientras que Millen et al. [17] reportan un 15% de hospitalizaciones, y Boulad et al. un 5% [18]. Cabe destacar que en estos estudios se incluyeron tumores sólidos, pacientes adultos y pacientes positivos asintomáticos. Por el contrario, en nuestro estudio solo se evaluaron pacientes sintomáticos; por lo tanto, podría existir un subregistro de pacientes con enfermedad leve. Encontramos algunas diferencias en la incidencia, gravedad y tasa de mortalidad asociada a COVID-19.

Además, la mortalidad durante la inducción fue mayor que la reportada en los dos años previos a la pandemia de COVID-19 en nuestro centro (14.3% versus 4%); probablemente se asoció con una disponibilidad limitada de atención médica y retraso en el diagnóstico [19,20].

El verdadero impacto a largo plazo de la pandemia COVID-19 en niños con LLA es actualmente desconocido; sin embargo, la documentación y el seguimiento de las modificaciones de los esquemas de quimioterapia así como los desenlaces clínicos a mediano y largo plazo en diferentes centros ayudarán en el desarrollo y la implementación de mejores estrategias para salvaguardar la continuidad de la atención para los pacientes pediátricos con cáncer.

Conclusión

En conclusión, las adaptaciones realizadas a los protocolos de tratamiento y las intervenciones de apoyo adicionales en nuestro centro permitieron la continuidad del tratamiento para más del 80% de los pacientes con LLA. Las fases en donde se requirió internamiento para la aplicación de quimioterapia resultaron seriamente afectadas. Nuestra tasa de abandono al tratamiento y la mortalidad durante la inducción aumentó, lo que refleja los desafíos para acceder a los servicios de salud que han prevalecido durante la pandemia de COVID-19 en México. Las estrategias en cuanto a las modificaciones de los protocolos deben ser diferentes e individualizadas según las características de cada hospital. Cada centro debe diseñar estrategias para minimizar el riesgo de infección, proporcionar un entorno seguro y superar la falta de camas disponibles y la escasez de quimioterapia para salvaguardar la atención de los pacientes con LLA en función de sus necesidades y capacidad locales.

Bibliografía

- [1] Fowler Z, Moeller E, Roa L, Castañeda-Alcántara ID, Uribe-Leitz T, Meara JG, et al.. Projected impact of COVID-19 mitigation strategies on hospital services in the Mexico City Metropolitan Area. PLoS One. 2020 Nov 9;15(11):e0241954. doi:10.1371/journal.pone.0241954.
- [2] Lancet T. COVID-19 in Latin America: a humanitarian crisis. Lancet. 2020;396(10261):1463. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32328-X.
- [3] García-Suárez J, De la Cruz J, Cedillo Á, Llamas P, Duarte R, Jiménez-Yuste V et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID - 19 severity and mortality: lessons from a large population - based registry study. J Hematol Oncol. 2020;13(1):133. doi: 10.1186/s13045-020-00970-7.
- [4] Castro-Ríos A, Reyes-Morales H, Pelcastre-Villafuerte BE, Rendón-Macías ME, Fajardo-Gutiérrez A. Socioeconomic inequalities in survival of children with acute lymphoblastic leukemia insured by social security in Mexico: a study of the 2007 – 2009 cohorts. Int J Equity Health. 2019;4(18):40. doi:10.1186/s12939-019-0940-3.
- [5] Lepe-Zuñiga JL, Mendez-Cigarroa AO, Jeronimo-Lopez FJ, Hernandez-Orantes JG. Childhood acute leukemia overall survival at the Hospital de Especialidades Pediátricas in Chiapas, México. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75(6):338–351. doi:10.24875/BMHIM.18000013.
- [6] Toche N. (2020). Estado actual del desabasto de fármacos oncológicos para niños en México. Preocupación real y denunciada por diversos sectores, incluido el gremio médico. Medscape Noticias Médicas. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905996>
- [7] Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, Luna-Fineman S, Muhammad SK, Kearns P, et al. The COVID-19 pandemic: A rapid global response for children with cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St Jude Global. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(7):e28409. doi: 10.1002/pbc.28409.

[8] Chen H, Li H, Qiu Y, Wang Z, Yu H, Xu J, et al. A flowchart strategy for children with leukemia during COVID-19: A nondesignated hospital's experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(1):e28563. doi: 10.1002/psc.28563.

[9] Baruchel A, Bertrand Y, Boissel N, Brethon B, Ducassou S, Gandemer V, et al. COVID-19 and acute lymphoblastic leukemias of children and adolescents: First recommendations of the Leukemia committee of the French Society for the fight against Cancers and Leukemias in children and adolescents (SFCE). *Bull Cancer*. 2020;107(6):629–32. doi: 10.1016/j.bulcan.2020.04.003.

[10] Gavillet M, Klappert JC, Spertini O, Blum S. Acute leukemia in the time of COVID-19. *Leuk Res*. 2020;92:106353. doi:10.1016/j.leukres.2020.106353

[11] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [06/01/2021]

[12] Graetz D, Agulnik A, Ranadive R, Vedaraju Y, Chen Y, Chantada G, et al. Global effect of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2021. doi:[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00031-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00031-6)

[13] Pedrosa F, Coustan-Smith E, Zhou Y, Cheng C, Pedrosa A, Mendes-Lins M, et al. Reduced – dose intensity therapy for pediatric lymphoblastic leukemia: long-term results of the Recife RELLA05 pilot study. *Blood*. 2020;135(17):1458–66. doi:10.1182/blood.2019004215

[14] Demichelis-Gómez R, Alvarado-Ibarra M, Vasquez-Chávez J, Delgado-López N, Gómez-Cortés C, Espinosa-Bautista K, et al. Treating Acute Leukemia During the COVID-19 Pandemic in an Environment With Limited Resources: A Multicenter Experience in Four Latin American Countries. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:577-584. doi:10.1200/GO.20.00620.

[15] López-Aguilar E, Cárdenas-Navarrete R, Simental-Toba A, Pacheco-Rosas D, Thomé-Ortiz P, Soto-Pérez G, et al. Children with cancer during COVID-19 pandemic. Early experience in Mexico. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(2):e28660. doi:10.1002/psc.28660.

[16] The Global COVID-19 Observatory and Resource Center for Childhood Cancer. Global Registry of COVID-19 in pediatric cancer.

<https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-and-resource-center-for-childhood-cancer/registry.html>

[17] Millen GC, Arnold R, Cazier JB, Curley H, Feltbower RG, Gamble A, et al. Severity of COVID-19 in children with cancer: Report from the United Kingdom Paediatric Coronavirus Cancer Monitoring Project. *Br J Cancer*. 2021;124(4):754-759. doi:10.1038/s41416-020-01181-0.

[18] Boulad F, Mini K, Bouvier N, Mauguen A, Kung AL. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1459–1460. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2028.

[19] Lepe-Zuniga JL, Ramirez-Nova V. Elements Associated With Early Mortality in Children With B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Chiapas, Mexico: A Case-control Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(1):1-6. doi:10.1097/MPH.0000000000001337.

[20] Castro-Ríos A, Reyes-Morales H, Pelcastre-Villafuerte BE, Rendón-Macías ME, Fajardo-Gutiérrez A. Socioeconomic inequalities in survival of children with acute lymphoblastic leukemia insured by social security in Mexico: a study of the 2007-2009 cohorts. *Int J Equity Health*. 2019;18(1):40. doi:10.1186/s12939-019-0940-3.