



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**“EXPERIENCIA CLÍNICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA E INFECCIÓN POR VIRUS SARS-COV-2 EN EL CENTRO
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. LOURDES PAULINA FRANCO RIOS

ASESOR DE TESIS:

DRA. LENICA ANAHÍ CHÁVEZ AGUILAR

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2021



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Página
Resumen	3
Abreviaturas	5
Introducción	7
Antecedentes	8
Marco Teórico	8
Planteamiento del problema	12
Justificación	13
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
Metodología de la investigación	15
Resultados	18
Discusión	25
Conclusión	26
Referencias bibliográficas	28

RESUMEN

Introducción: A nivel mundial, el cáncer mas frecuente en población pediátrica es la Leucemia aguda, en México se reporta una morbilidad hospitalaria de hasta 73% para tumores malignos de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados, representando la leucemia linfóide el 61% de los casos. El manejo de primera elección para el tratamiento y probable curación es la quimioterapia, sin embargo durante el tiempo de tratamiento se sortean diversas complicaciones secundarias a toxicidad de los quimioterapicos y a la patología en sí, siendo las complicaciones principales de causa infecciosa, estas complicaciones conllevan interrupción del tratamiento y esta pausa en la administración aumenta la posibilidad de recaída y disminución en sobrevida.

En diciembre de 2019 se notificaron los primeros casos de infección por SARS-CoV-2, virus hasta ese punto desconocido y que en poco tiempo se convirtió en pandemia, con daño principalmente a nivel pulmonar y causando la muerte en millones de personas a nivel mundial.

Durante los primeros meses de pandemia se reporto en general una baja incidencia y mortalidad en pacientes de edad pediátrica, razonablemente se consideró que niños con afecciones subyacentes como el cáncer podían padecer una enfermedad más grave, sin embargo aun hay pocos reportes en este tipo de población, reconocer los factores de riesgo asociados a infección grave puede ayudar a estratificar el riesgo.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, serie de casos, no experimental, retrospectivo, documental sin riesgo y longitudinal con pacientes pediátricos con leucemia aguda atendidos en el departamento de Hematología Pediátrica, en el CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido de abril 2020 a julio 2021, que fueron diagnosticados con COVID 19.

Resultados: Se incluyeron en el estudio un total de 25 casos. Un 52% género masculino y 48% femenino. El 80% leucemia de linaje linfóide. El 93% de los casos con antecedente de aplicación de quimioterapia, un 88% de los casos diagnosticado por PCR, el resto por TAC de tórax y síntomas clínicos. En cuanto a la evolución de la infección 12% curso asintomática, 88% con síntomas

respiratorios o digestivos leves; de aquellos con síntomas respiratorios 56% requirió de oxígeno suplementario, con progresión a ventilación asistida en el 20% y necesidad de ingreso a UTIP en 28%. Los hallazgos de laboratorio en nuestra serie de casos solo fueron similares a lo clásicamente encontrado en otros estudios en pocos aspectos, la mayoría de ellos cursó con aplicación de quimioterapia previa encontrándose en nadir, momento igualmente más propenso a infecciones que aunque no hubo correlación evidente entre encontrarse en nadir y presentar una enfermedad grave por COVID 19, sí fue frecuente hallar una infección bacteriana asociada. Aunque la infección por SARS-CoV-2 no llega a ser una causa frecuente de enfermedad grave en los pacientes pediátricos con leucemia aguda sí fue una causa en gran mayoría de retraso en el manejo de su enfermedad de base, que a futuro puede condicionar recaída o falla del tratamiento.

ABREVIATURAS

ADN – Acido desoxi ribonucléico

AST – Aspartato aminotransferasa

ALT – Alanino aminotransfersa

CID – Coagulacion intravascular diseminada

CMN – Centro Medico Nacional

CCDC - Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades

CPAP - Circuito de presión positiva continua en la vía aerea

DHL – Deshidrogenasa láctica

ECA – Enzima convertidora de angiotensina

Et al. – Y colaboradores

EMR- Enfermedad minima residual

HCoV - Cononavirus humano

LAMP - Amplificacion isotermica mediada por bucle

LLA - Leucemia linfoide aguda

LMA - Leucemia mieloide aguda

LLA-B - Leucemia linfoide aguda estirpe B

LLA-T - Leucemia linfoide aguda estirpe T

LMA – Leucemia mieloide aguda

LPA – Leucemia promielocitica aguda

MO - Medua ósea

OMS – Organización Mundial de la Salud

PCR - Proteína C reactiva

PIMS - Síndrome Inflamatorio Multisistemico Pediátrico

RNA – Acido ribonucleico

rRT- PCR - Reaccion en cadena de polimerasa en tiempo real

TC - Tomografia computarizada

TCPH – Transplante de células progenitoras hematopoyeticas

TAC- Tomografía Axial Computarizada

UKALL 2019 - United Kingdom National Randomised Trial For Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma 2019

VSG- Velocidad de Sedimentación Globular

INTRODUCCIÓN

Cancer en el paciente pediátrico

A nivel mundial, el cáncer más frecuente en población pediátrica es la Leucemia aguda, en México se reporta una morbilidad hospitalaria de hasta 73% para tumores malignos de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados, representando la leucemia linfocítica el 61% de los casos.¹

El tratamiento principal para la mayoría de los casos es la quimioterapia, en casos seleccionados se lleva a cabo trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y a través de los años se han introducido terapias con fármacos e inmunoterapia dirigidos a células tumorales específicas. Desde la introducción de la quimioterapia y ahora con nuevos avances tecnológicos e implementación de nuevas terapias en ensayos clínicos el pronóstico general ha mejorado significativamente en las últimas décadas. En países desarrollados se reporta una supervivencia global a cinco años de hasta 90%, sin embargo en México se estiman cifras alrededor de 60% a 75% a tres años del tratamiento^{2,3}; si bien se ha encontrado que la población hispana tiene un mayor riesgo de recaída aun no se ha esclarecido alguna causa ambiental o genética específica, lo que sí es un hecho es que la disposición de medicamentos, disponibilidad de servicios de salud y personal capacitado para diagnóstico y tratamiento del cáncer infantil solo se encuentra en pocos hospitales a lo largo de nuestro país.

Aunado a esto, el éxito en la curación de los pacientes también se basa en controlar las complicaciones secundarias a manejo, siendo las infecciones la principal complicación y causa de muerte en países en desarrollo³, y en el fortuito de superar complicaciones cada una conlleva interrupción del tratamiento y esta pausa en la administración aumenta la posibilidad de recaída y disminución en supervivencia.

ANTECEDENTES

Surgimiento de la COVID-19

En China, el 31 de diciembre de 2019 se reportaron un total de 26 casos y una persona fallecida con diagnóstico de neumonía con etiología desconocida.⁴ El 7 de enero de 2020, en el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) se identificó un agente viral relacionado con el síndrome respiratorio agudo a un Coronavirus, al que se le denominó SARS-CoV-2, por su similitud con el SARS-CoV descubierto en 2003. La Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a esta enfermedad COVID-19.^{5, 6} El 11 de marzo de 2020 la COVID-19 fue declarada una pandemia.^{7,8}

El primer caso de COVID-19 en México fue confirmado por las autoridades el 28 de febrero de 2020. Un año después, se habían reportado más de dos millones de infecciones por este virus, el 94.6% de las cuales fueron confirmadas por RT-PCR o prueba de antígeno.^{9,10}

Durante los primeros meses de pandemia se reportó en general una baja incidencia y mortalidad en pacientes de edad pediátrica, razonablemente se consideró que niños con afecciones subyacentes como el cáncer podían padecer una enfermedad más grave, sin embargo aun hay pocos reportes en este tipo de población, reconocer los factores de riesgo asociados a infección grave puede ayudar a estratificar el riesgo.

MARCO TEÓRICO

Características virales y patogenia

El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario perteneciente a la familia de los Coronaviridae. El genoma viral codifica proteínas estructurales y no estructurales; la proteína S es una proteína transmembrana que facilita la unión de la envoltura viral a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) expresadas en las células del huésped, dicho receptor se encuentra principalmente en pulmón, riñones, tracto gastrointestinal, corazón, hígado y vasos sanguíneos. Tras la entrada del virus al organismo y la replicación viral, éste mantiene múltiples estrategias para evadir el sistema inmune, se sabe que

antagoniza la producción de interferon y citocinas además de contar con proteínas que se unen formando un casquete similar al del hospedador, evitando así su identificación.¹¹

Los síntomas de la infección inician aproximadamente 5 días después de la incubación; hasta el momento se han descrito principalmente síntomas respiratorios, gastrointestinales y en menor número de casos un estado hipocoagulable con riesgo de trombosis venosa, síntomas neurológicos y manifestaciones cutáneas.^{12,13}

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico en sí de COVID-19 engloba datos clínicos, epidemiológicos y estudios de apoyo, en caso de síntomas en pacientes inmunodeprimidos no siempre están presentes de manera tan clara como en pacientes no inmunocomprometidos.

Dentro de los hallazgos de laboratorio se reporta elevación de reactantes de fase aguda como proteína C reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), alteraciones variables en la cuenta de leucocitos, más comúnmente linfopenia, elevación de mioglobina y de enzimas hepáticas como Alanina amino transferasa (ALT) y Aspartato amino transferasa (AST).¹⁴

Actualmente la OMS recomienda como método de elección para diagnóstico de COVID-19 la Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (rRT-PCR) que tiene una alta especificidad, aunque la sensibilidad puede variar según la carga viral, la técnica de extracción de ARN, el sitio de toma de muestra y estadio de la enfermedad al momento de la toma; tiene además el inconveniente de necesitar equipos especiales y costosos así como personal capacitado, con una sensibilidad variable de 60-70% al 95-97%.

Se estima una sensibilidad por RT-PCR del 62% el día de inicio de los síntomas y de 80.3% tres días después del inicio de los síntomas. Se reportan tasas más altas de sensibilidad mediante lavado broncoalveolar de hasta 93%, por esputo 72%, isopado nasal 63% y faríngeos 32%.

Actualmente se están en desarrollo métodos basados en la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) utilizando ADN polimerasa, una prueba más rápida, más específica y más sensible que la rRT-PCR.

Las pruebas rápidas de detección de antígenos determinan la unión de un antígeno viral y un anticuerpo, son fáciles de realizar y menos costosas sin embargo tienen baja sensibilidad y especificidad; pueden ser negativas en la fase inicial de la enfermedad y su utilidad para el diagnóstico en la fase aguda puede ser limitada. Estas pruebas serológicas pueden ser útiles para identificar pacientes que ya han cursado con la enfermedad o pacientes con infección aguda en etapa tardía (entre 9 y 14 días después del inicio de los síntomas).

Los métodos de imagen tienen un papel importante en la detección y manejo de la COVID-19, muchas veces estando más al alcance que la una prueba de RT-PCR, la tomografía computarizada (TC) ha sido probada en varios estudios contra la rRT-PCR encontrando una sensibilidad diagnóstica para este método de imagen de hasta 97%, aunque con una especificidad baja alrededor de 25%, al superponer los hallazgos con otras patologías virales. En el contexto de pandemia y tener al alcance este método de imagen en muchos centros hospitalarios se ha usado como modalidad diagnóstica inicial. Los hallazgos tomográficos clásicos en COVID-19 incluyen los siguientes¹⁵:

- Opacidades en vidrio deslustrado o despulido: aumento de la atenuación pulmonar que permite ver a su través sin llegar a borrar las estructuras vasculares subyacentes, se ha reportado como el hallazgo más frecuente
- Consolidación: atenuación pulmonar que borra los vasos y las paredes de la vía aérea, es el segundo patrón más frecuente asociado al vidrio deslustrado hasta en 44% de los casos y con menor frecuencia como patrón único.
- Reticulación periférica: por engrosamiento de los septos inter e intralobulillares.
- Patrón en empedrado: engrosamiento de septos interlobulillares que se superpone a un patrón en vidrio deslustrado subyacente.

Neumonía viral en el paciente con leucemia

Los virus respiratorios en general representan una causa frecuente de infección en niños, y los pacientes inmunodeprimidos se muestran predispuestos a padecer una enfermedad grave, entre los virus más frecuentes se destaca virus de Influenza, conocido causante de infecciones graves previo a la era de la pandemia; en un estudio publicado en 2018 se analizaron las características clínicas y virológicas de infección por coronavirus humanos (HCoV) en niños inmunodeprimidos, encontrando un mayor número de casos de infección en tracto respiratorio bajo y enfermedad grave en pacientes con inmunodepresión, con alguna comorbilidad respiratoria y pacientes de menor edad.¹⁶

Tratamiento de COVID 19 en edad pediátrica

Al comienzo de la pandemia por COVID-19 con el escaso conocimiento científico y limitación de procesos de seguridad para los profesionales de la salud, el uso de ventilación no invasiva y equipos que pudieran generar aerosoles fue restringido, con los nuevos conocimientos y equipo necesario los dispositivos para ventilación se utilizan actualmente de acuerdo al requerimiento del paciente desde mascarillas simples, Circuito de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), ventilación de alto flujo y ventilación mecánica.

En cuanto a otras terapias que se han dirigido a combatir el virus se han puesto a prueba antivirales, transfusión de plasma de paciente convalescente y terapias para intentar limitar la respuesta inflamatoria con agentes anti inflamatorios esteroideos y no esteroideos e inmunomoduladores.

Se ha utilizado en algunos ensayos el uso de remdesivir en pacientes con requerimiento de oxígeno suplementario, reportando tiempo de recuperación más corto comparado con placebo^{17,18} y otros sin diferencia significativa¹⁹. Aun no hay datos suficientes que respalden la recomendación de uso en pacientes con COVID-19. Existe la publicación del caso de un paciente pediátrico en Reino Unido con infección por COVID-19 y debut de leucemia linfocítica tratado con remdesivir y esquema quimioterápico concomitante de inducción con protocolo UKALL 2019 (United Kingdom National Randomised Trial For Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma 2019) con

buena evolución del cuadro infeccioso y enfermedad mínima residual negativa al final de inducción.²⁰

La cloroquina e hidroxiclороquina al inicio de la pandemia fueron fármacos utilizados ampliamente provocando incluso automedicación en la población, sin embargo no se recomiendan en el tratamiento de COVID-19; un gran ensayo controlado aleatorio multicéntrico en adultos mostró que el uso de hidroxiclороquina para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 no se asoció con una reducción en la mortalidad a 28 días en comparación con los estándares de atención para dichos pacientes.²¹

Se ha utilizado también Azitromicina y Claritromicina como monoterapia o combinada con hidroxiclороquina para manejo de COVID-19, sin embargo no existen recomendaciones aun que avalen este manejo.

En lo que respecta al plasma de paciente convaleciente aun los datos son insuficientes para recomendarlo.

El uso de esteroides ha sido descrito en varios estudios, con evidencia para recomendar el uso de dexametasona para el tratamiento de COVID-19 en pacientes que requieren oxígeno suplementario o en los que reciben ventilación mecánica, con poco beneficio para aquellos que no son oxigenodependientes.²²

En cuanto al manejo con Inmunoglobulina intravenosa, no hay estudios que recomienden su efectividad en COVID 19, sin embargo si se ha utilizado más ampliamente para los casos de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS).

En manejo en el paciente con leucemia infectado o con persistencia de partículas virales de SARS-CoV-2 con y sin síntomas aun no está definido.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como medida para prevención del contagio se implementaron medidas de aislamiento, distanciamiento social, interrupción de actividades no esenciales, transporte limitado y a pesar de que el manejo en el tratamiento de la leucemia no se pausó en pacientes no infectados, muchos centros hospitalarios aplazaron

consultas o fueron necesarios cambios en el protocolo de quimioterapia. En una encuesta realizada en Abril 2020 a médicos onco hematólogos de America Latina se reportaron aplazamiento del 89% de consultas de vigilancia, 58% procedimientos ambulatorios, 73% de los trasplantes de células madre, 79% reportaron escases de hemoderivados y en 36% de casos modificaciones en régimen de quimioterapia.²³

La COVID-19 siendo una patología reciente, de la cual aun sabemos poco a pesar de que la literatura se actualiza de manera constante, la información sobre el impacto en ciertos grupos de la población se desconoce o no se tiene la suficiente base de datos para formar un grupo de estudio adecuado. La población pediátrica atendida por parte de nuestro servicio de Hematología se comprende en su mayoría por patologías malignas, con de predominio de Leucemia; el siguiente documento tiene como finalidad reportar la experiencia que reportamos durante el periodo de pandemia.

Queda claro el gran impacto en este tipo de población, y en cuanto a la evolución clinica y manejo de la infección aun no hay tratamiento especifico dado que es una enfermedad de la que aun continua en investigación.

JUSTIFICACIÓN

El impacto de la pandemia por SARS-Cov2 en los años 2020 y el presente año, se ha observado en multiples rubros sociales, nuestra poblacion pediátrica no ha sido excenta de dicho evento. Como se describe previamente el papel que conlleva el estado inmunológico del hospedero determina en parte la respuesta a la infección por COVID-19, nuestros pacientes al tratarse de una patología con alteraciones en todas lineas celulares ya sea secundario a los farmacos o por la factores intrínsecos a la enfermedad, se consideran una población de riesgo para contraer infecciones graves y/o presentar secuelas.

Al principio de pandemia nuestra institución reportó el mayor número de casos pediátricos de infección por SARS-Cov-2 en pacientes con leucemia, sin embargo, no se cuenta con un registro actual del estado de dicha patología ni los efectos sobre la patología de base, desde complicaciones médicas, hasta

posibles complicaciones secundarias a modificaciones de tratamiento. Nuestro estudio, pretende evaluar dicha evolución clínica, cuadro clínico en este tipo de pacientes así como probables los efectos secundarios a proceso infeccioso con el cual cursaron, consideramos que es necesario realizar este estudio para reportar la respuesta en esta población específica con múltiples factores de riesgo.

OBJETIVO GENERAL

Describir los cambios clínicos y bioquímicos en los pacientes con leucemia infectados con virus SARS CoV 2 y la evolución posterior de su patología de base.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características sociodemográficas de la población

Describir los síntomas presentados de la población estudiada.

Conocer las características clínicas de la población estudiada (estirpe de Leucemia, Riesgo de Recaída, Protocolo Quimioterapia, Etapa de tratamiento).

Reportar los parámetros de laboratorio que se presentaron previo, durante y posterior a la infección.

Identificar el cuadro clínico durante el periodo de infección.

Especificar el estado clínico de patología de base al momento del diagnóstico de infección por SARS CoV-2

Conocer la evolución de la patología de base posterior a Infección SARS CoV-2, enfocado en comorbilidades, complicaciones agregadas y progresión de enfermedad de base

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con edad entre 1 mes a 17 años 11 meses, de cualquier sexo, en seguimiento por el servicio de Hematología Pediátrica con diagnóstico de Leucemia aguda a quienes se diagnosticó por Tomografía de tórax con patrón

clasico para COVID-19 y/o prueba de PCR para COVID 19 positiva durante el periodo de tiempo de abril 2020 a julio 2021.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, serie de casos, no experimental, retrospectivo, documental sin riesgo y longitudinal con pacientes pediátricos con leucemia aguda atendidos en el departamento de Hematología Pediátrica, en el CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido de abril 2020 a julio 2021, que fueron diagnosticados con COVID 19.

A partir de la base de datos del servicio de hematología pediátrica se identificaron los casos de los pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda que además cursaron con COVID 19 y se utilizó el expediente electrónico SIAH como medio para obtener la información requerida junto con el expediente clínico físico de los pacientes que se incluyeron en el estudio. Los datos obtenidos de estos expedientes se vaciaron en una base de datos la cual se diseñó con el propósito de este estudio.

La información se registro en una base de datos en Excel para el posterior análisis estadístico mediante el programa StataSE 13 (64-bit). Se determinaron las características demográficas paramétricas y no paramétricas, en busca de la distribución de datos con medidas de tendencia central, media, mediana y moda. Se realizó para las variables cualitativas calculo de frecuencias y porcentajes y para las continuas se estimó media y desviación estándar.

Se estudiaron las siguientes variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD
Sexo	Características fenotípicas que distinguen a los hombres y a las mujeres.	Cualitativa Dicotómica	Sexo del paciente.	Masculino Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa Continua	Edad del paciente en años.	Años
Riesgo al diagnóstico inicial	Características de la enfermedad al momento del diagnóstico que le confieren un mayor riesgo de recaída	Cualitativa Politómica	Edad: <1 ó >10 años Leucocitos al diagnóstico: >50,000	Riesgo bajo Riesgo estándar Riesgo alto

			Infiltración a SNC, nervio óptico o testículo EMR positiva al final de la inducción o consolidación. Presencia de translocaciones Alteraciones en cariotipo	
Protocolo de tratamiento	Tratamiento con medicamentos quimioterápicos que tienen como finalidad llevar a remisión a un paciente con LLA-B	Cualitativa Politómica	Tipo de protocolo de tratamiento de quimioterapia utilizado	Total XIII St Jude Total XV St Jude Total XVII St Jude MSN NY II UK LLA R3 COG IDA FLAG
Línea de tratamiento	Número de esquemas de quimioterapia utilizados posterior al diagnóstico de LLA-B refractaria o en recaída	Cuantitativa Continua	Número de esquemas de tratamientos administrados	Primera línea Segunda línea Tercera línea. Cuarta línea
Enfermedad mínima residual (EMR)	Método utilizado para la detección de blastos en pacientes morfológicamente en remisión completa. Se considera negativa en 0.001%	Cualitativa Dicotómica	Positiva o negativa partir de punto de corte de 0.001% de células neoplásicas detectables	Negativa Positiva
Porcentaje de EMR	Valor utilizado para la detección de blastos en pacientes morfológicamente en remisión completa. Se considera negativa en 0.001%	Cuantitativa Discreta	Porcentaje a partir del punto de corte de 0.001% de células neoplásicas detectadas	Variable
LLA-B en Recaída	Presencia de >5% de blastos en médula ósea o enfermedad mínima residual detectable en un paciente que se encontraba con LLA-B en remisión.	Cualitativa Dicotómica	Presencia o no de blastos >5% en médula ósea ó enfermedad mínima residual detectable en un paciente previamente en remisión.	Si No
Tipo de recaída en relación a tiempo	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la fecha en la que se documenta la presencia de >5% de blastos en médula ósea o EMR positiva posterior a encontrarse en remisión o bien la persistencia de las mismas al culminar una fase de tratamiento para LLA-B	Cualitativa Politómica	Tiempo en meses (mayor o menor a 30 meses) desde el diagnóstico a la fecha en la que se documenta recaída de la enfermedad.	Temprana Tardía

Tipo de recaída en relación a sitio	Detección de >5% de blastos en la médula ósea o en sitios santuario posterior a encontrarse en remisión o bien la persistencia de las mismas al culminar una fase de tratamiento para LLA-B	Cualitativa Politómica	Sitio en el que se documenta nuevamente la presencia de la enfermedad neoplásica	Médula ósea SNC Testículo Mixta
Número de recaídas	Número de veces en las que se ha documentado la presencia de >5% de blastos en médula ósea, sitios santuario o EMR posterior a encontrarse en remisión al término de una fase de tratamiento	Cuantitativa Continua	Número de veces en las que se ha documentado recaída desde el diagnóstico del paciente	Primera recaída Segunda recaída Tercera recaída.
LLA-B refractaria	Persistencia de enfermedad detectable en médula ósea morfológicamente o por inmunofenotipo al término de esquema de quimioterapia	Cualitativa Dicotómica	Presencia o no de enfermedad detectable medula ósea posterior a segunda o tercera línea de tratamiento.	Si No
LLA-B en remisión	Presencia de <5% de blastos en MO y EMR <0.001% posterior a completar esquema de quimioterapia	Cualitativa Dicotómica	Ausencia de células neoplásicas en médula ósea	Si No
Efectos adversos	Reacción nociva o no deseada pero esperada que se presenta tras la administración de un fármaco a dosis terapéuticas.	Cualitativa Dicotómica	Presencia o no de datos clínicos o de laboratorio asociados secundarios al tratamiento administrado	Si No
Tipo de efectos adverso	Reacción nociva o no deseada pero esperada que se presenta tras la administración de un fármaco a dosis terapéuticas.	Cualitativa Politómica	Datos clínicos o de laboratorio secundarios asociados al tratamiento administrado	Variable
Trasplante de células progenitoras	Infusión de precursores hematopoyéticos a un receptor que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto	Cualitativa Dicotómica	Se realiza o no procedimiento al paciente una vez se encuentra en remisión.	Si No
Estado actual del paciente	Situación o modo de estar en que se encuentra una persona.	Cualitativa Politómica	Estado en el que se encuentra el paciente posterior al tratamiento con Blinatumomab	Vivo en remisión Vivo en recaída Finado en remisión Finado en recaída.

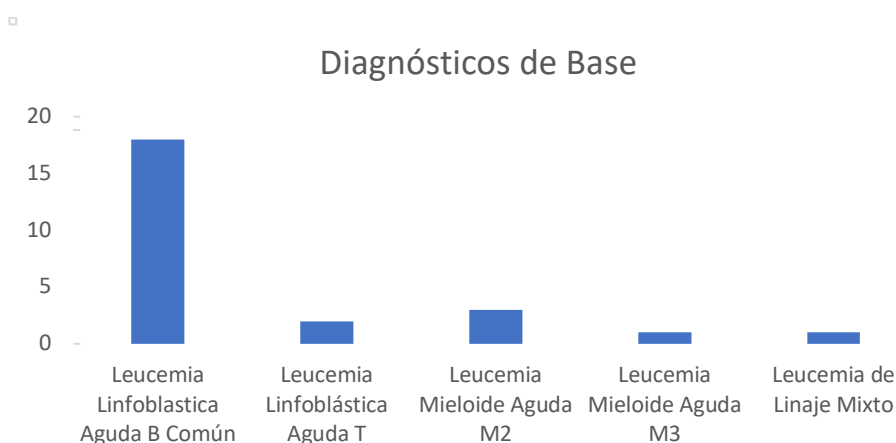
RESULTADOS

El siguiente estudio reporta las características de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda atendidos por el servicio de Hematología Pediátrica del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre en el periodo de Marzo 2020 a Julio 2021; quienes fueron diagnosticados con infección por SARS-Cov2.

En el servicio de Hematologia pediatriaca se detectaron en el periodo de estudio un total de 36 casos de infeccion por virus SARS-CoV-2, de los cuales 2 casos con diagnostico distinto a leucemia aguda y 5 casos en los que no se contó con datos suficientes para su estudio, motivo por el que en el presente trabajo se tomaron 25 casos totales.

De los 25 casos, se observó una proporción por género semejante, con 52% (13 pacientes) del género masculino y 48% (12 pacientes) genero femenino. El rango de edad oscilo entre 3 años mínima a 17 años máximo, con media de edad 8.6 años, ± 4.6 años.

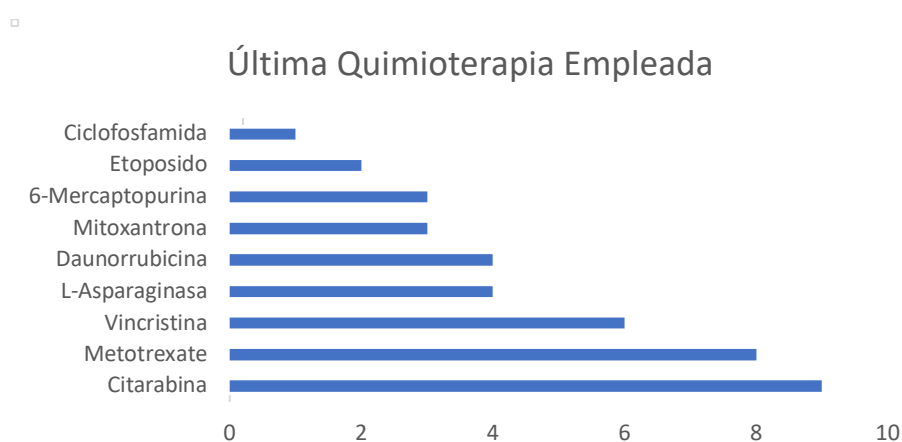
El principal linaje celular fue leucemia linfoide en el 80% (20 pacientes) el 16% (4 pacientes) correspondiente a linaje mieloide y un 4% (1 paciente) de linaje mixto. De los casos de Leucemia Linfoide Aguda el por estirpe celular el 90% (18 pacientes) correspondieron a Linfocitos B y un 10% (2 pacientes) Linfocitos T. (Gráfica 1) De los casos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda B, por riesgo de recaída el 50% (9 casos) se consideró de Riesgo Habitual.



Gráfica 1. Proporción de pacientes por patología de base

De los 25 pacientes registrados, el 92% (23 casos) se encontraron en esquema de tratamiento de Quimioterapia, 4% (1 caso) en protocolo de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas y 4% (1 caso) en Vigilancia posterior a TCPH. Por protocolos de Quimioterapia, los principales esquemas empleados fueron: Total XV Modificado en un 36% (9 casos), protocolo LAL-AR 24% (6 casos), Esquema 7/3 8% (2 casos). Por fase de Quimioterapia el 43.5% (10 casos) en Mantenimiento, 34.8% (8 casos) en Inducción, 21.7% en Consolidación (7 casos).

En los casos aplicables, los principales medicamentos quimioterapicos empleados previo al diagnóstico de SARS-Cov2, fueron por número de pacientes fueron: Arabinósido de Citarabina en el 32% (9 pacientes), Metotrexate 30% (8 pacientes), Vincristina 24% (6 pacientes), Antracíclicos 16% (4 pacientes), L-Asparaginasa 16% (4 pacientes). (Gráfica 2)



Gráfica 2. Quimioterapia empleada previo a infección SARS-Cov2

El tiempo promedio de detección de infección por SARS-CoV2 en los pacientes a los que se les administró quimioterapia ya sea intrahospitalaria o ambulatoria fue con un rango de 1 día a 30 días, ± 7.6 días previos al diagnóstico de COVID 19.

En el 24% de los pacientes (6 casos) el cuadro de SARS-Cov2 se presento en pacientes con diagnosticó de Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo, que ingresaron como parte de abordaje de protocolo diagnóstico, el resto de los casos el motivo de ingreso hospitalario fue en 28% (7 pacientes) para continuar con esquema de Quimioterapia; 36% (9 pacientes) ingresaron por síntomas relacionados a Respuesta inflamatoria Sistémica; 4% (1 paciente) ingreso para protocolo de TCPH; 4% (1 paciente) para protocolo y tratamiento secundario a Recaída aislada a SNC.

Por lugar de adquisición de la infección, el 52% de los casos (13 pacientes) contaron con antecedente de infección adquirida en comunidad y en el 48% (12 pacientes) se documento infección adquirida de manera intrahospitalaria.

El principal método diagnóstico de infección fue prueba de PCR en el 88% (22 pacientes); el 12% (3 pacientes) por medio de estudio Tomográfico de Tórax. Se realizó Tomografía de Tórax en el 84% (21 pacientes) de los casos como abordaje diagnóstico. La tabla A, registra los principales hallazgos tomográficos asociados; el principal hallazgo tomográfico asociado en nuestra población fue imagen de Vidrio despulido en el 52% de los casos (11 pacientes).

Tabla A. Patrones Tomográficos Reportados (Total Tomografías 21)		
Patrón Radiográfico	n	%
Vidrio Despulido / Esmerilado	11	52
Consolidación	5	23.81
Infiltrado Alveolar	1	4.76
Engrosamiento Alveolar	2	9.52
Derrame Pleural	1	4.76
Broncograma Aéreo	2	9.52
Proceso Neumónico Activo	1	4.76
Negativo para Neumonía	6	28.57

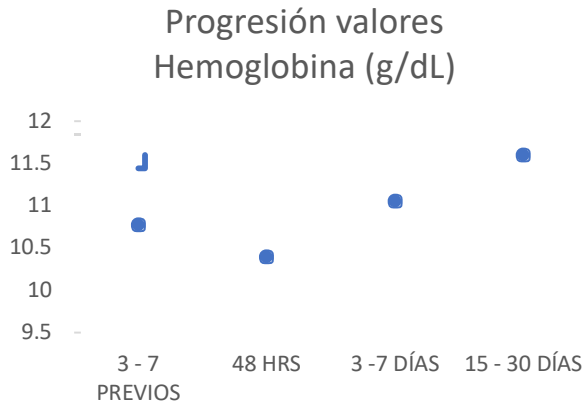
Acorde a los criterios de imagen de la RSNA, para sospecha de infección de SARS-Cov2 en estudio Tomográfico de Tórax, el 38.1% de los casos no

cumplían con criterios tomográficos de infección por SARS-Cov2, 42.86% con imagen clásica de infección, 9.52% con imagen probable de infección, 4.76% con patrón atípico, 4.76% estudio indeterminado para infección.

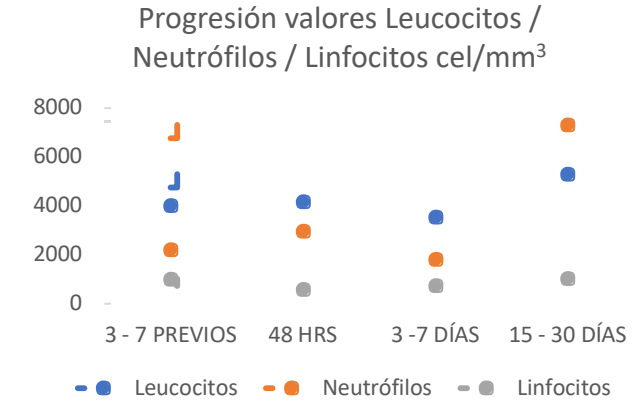
Se evaluó la evolución clínica y bioquímica de cada uno de los pacientes, posterior a infección de SARS-Cov2, evaluando los parámetros de Biometría Hemática, Proteína C Reactiva, Ferritina, Dímero D, Fibrinógeno, Alanina Aminotransferasa (ALT), Aspartato Aminotransferasa (AST), Deshidrogenasa Láctica. La tabla B registra el rango de cada una de las variables, los valores medios y desviaciones estándar, registradas en los primeros 3 a 7 días previos a infección, las primeras 48 horas, 3 a 7 días posteriores, 15 a 30 días posteriores. Las figuras a – f reportan la evolución de cada una de las variables. (Gráfica 3 -11).

Tabla B. Variables Bioquímicas previas y posterior infección SARS-Cov2				
Variable	3 – 7 días previos	Primeras 48 horas	3 – 7 días posteriores	15 – 30 días posteriores
Hemoglobina g/dL				
- Rango	7.8 – 13.4	6.9 – 15	8.4 – 18.2	9.1 – 14.3
- Media	10.78	10.4	11.06	11.6
- DE (±)	1.81	1.92	1.98	1.51
Leucocitos cel/mm ³				
- Rango	50 – 22620	70 – 16660	480 – 11940	760 – 16610
- Media	4025.8	4184.7	3562.1	5300.9
- DE (±)	5704.8	4107.3	3118.9	4847.0
Neutrofilos cel/mm ³				
- Rango	0 – 15920	0 – 13380	40 – 6730	200 – 99000
- Media	2209.4	2979.1	1827.3	7315.4
- DE (±)	4017.8	3447.9	1871.2	20714.7
Linfocitos cel/mm ³				
- Rango	0 – 2900	0 – 1860	30 – 1960	70 – 2530
- Media	1005.8	591.2	756.0	1029.0
- DE (±)	1070.4	519.0	585.9	697.7
Plaquetas miles/mm ³				

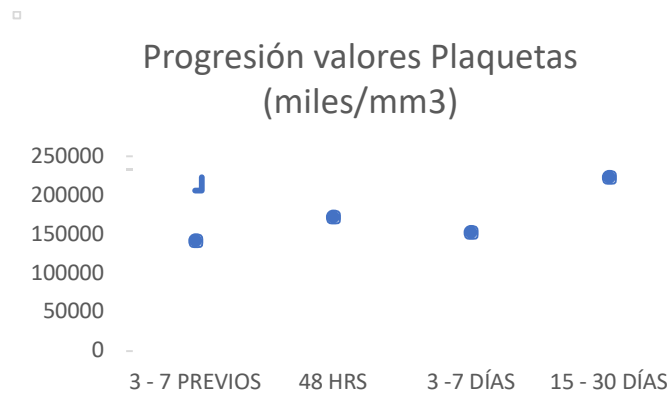
- Rango	25000 – 479000	15000 – 442000	3600 – 449000	24000 – 481000
- Media		172833.3	152852.2	223136.4
- DE (±)	141882.4 142521.4	127309.8	126437.2	146320.4
PCR mg/dL				
- Rango	28.1 – 210	0.1 - 339	3.1 – 110	0.5 – 29.1
- Media	81.8	90.74	24.2	12.04
- DE (±)	75.2	118.8	35.4	14.8
Ferritina ng/dL				
- Rango	1867 – 4169	214 – 20575	156 – 4934	312 – 14278
- Media	2697	3622.3	1940.7	2907.3
- DE (±)	1278.2	5600.4	1196.0	3706.7
Dimero D ng/dL				
- Rango	200 – 1900	200 – 4300	200 – 9900	20 – 6880
- Media	914.2	1054.1	1226.0	1010.5
- DE (±)	514.1	1066.8	1996.8	1560.4
Fibrinógeno mg/dL				
- Rango	92.7 – 945.1	103.3 – 862.1	104 – 537.3	103 – 618
- Media	349.7	364.7	313.8	362.9
- DE (±)	215.5	176.6	125.2	139.7
ALT U/L				
- Rango	17 – 115	12 – 131	7 – 95	5 – 1983
- Media	43.7	40.5	41.0	155.0
- DE (±)	29.5	30.3	23.7	428.9
AST U/L				
- Rango	19 – 82	17 – 105	10 – 140	14 – 1392
- Media	37.1	38.1	41.3	113.7
- DE (±)	19.4	21.0	26.8	295.6
DHL U/L				
- Rango	96 – 492	72 – 928	109 – 870	80 – 1237
- Media	246.8	323.8	294.6	313.8
- DE (±)	101.7	196.4	186.0	255.1



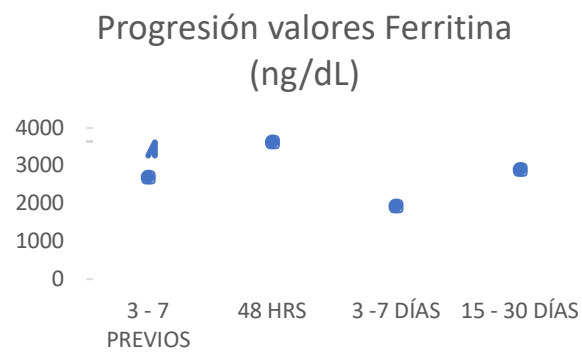
Gráfica 3. Progresión de valores de Hemoglobina



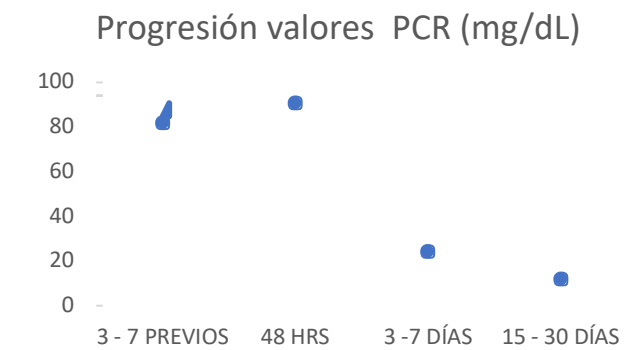
Gráfica 4. Progresión de valores de Leucocitos / Neutrófilos / Linfocitos



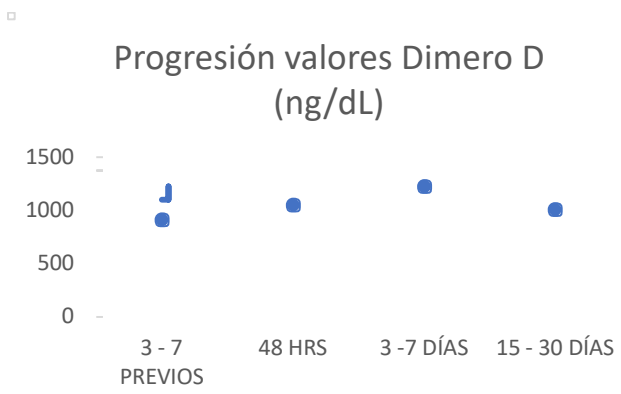
Gráfica 5. Progresión de valores de Plaquetas



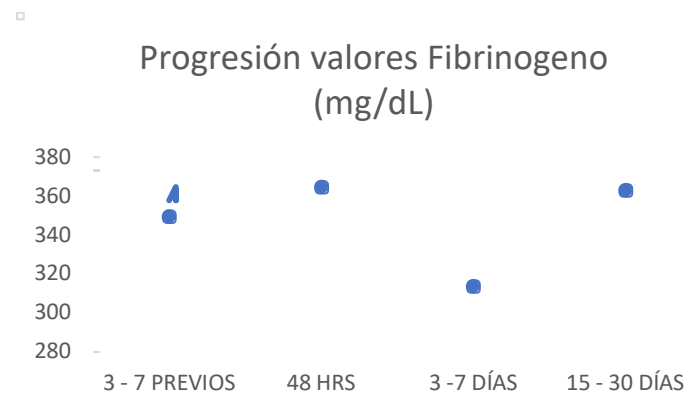
Gráfica 6. Progresión de valores de Ferritina



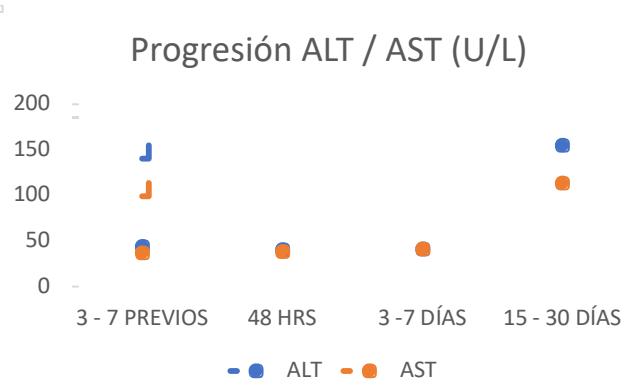
Gráfica 7. Progresión de valores de Proteína C Reactiva



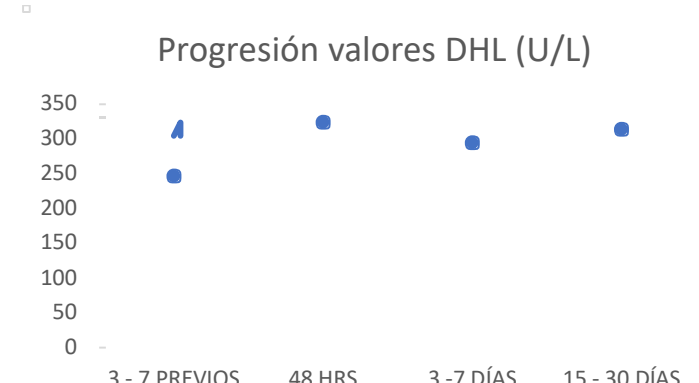
Gráfica 8. Progresión de valores de Dímero D



Gráfica 9. Progresión de valores de Fibrinogeno



Gráfica 10. Progresión de valores de ALT / AST



Gráfica 11. Progresión de valores de Deshidrogenasa Láctica

La evolución clínica de los pacientes se observó en la siguiente modalidad: 12% (3 pacientes) cursaron con patología asintomática; el 88% reportó sintomatología de índole respiratorio o gastrointestinal. El principal síntoma reportado fue Fiebre en el 80% (20 pacientes), tos en el 40% (10 pacientes), Dificultad Respiratoria 28% (7 pacientes), Odinofagia 20% (5 pacientes), Síntomas Gastrointestinales 16% (4 pacientes), otros síntomas (Cefalea/Astenia-Adinamia) 8% (2 pacientes).

Conforme al estado de gravedad y dificultad respiratoria, el 56% (14 pacientes) de los pacientes requirieron terapia con Oxígeno suplementario; con una progresión a Ventilación Mecánica asistida en el 20% de los casos totales (5 pacientes) y estancia en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica en el 28% de los casos (7 pacientes).

La tabla C, se registran los distintos esquemas de tratamiento enfocados a manejo de COVID.

Tabla C. Esquema de Tratamiento empleado		
Variable	n	%
Inmunoglobulina	12	48
Claritromicina	9	36
Ruxolutinib	4	16
Enoxaprina	7	28
Esteroides	10	40
Clorquina / Hidroxiclorquina	3	12

Solo el 40% de los casos presentaron complicaciones durante el proceso de infección, las principales complicaciones fueron Fiebre y Neutropenia 5 casos (20%), Sobreinfección Bacteriana en el 16% de los casos (4 pacientes).

El 88% de los casos reportó mejoría posterior en 22 pacientes, se registraron 3 casos de defunción (12%), de los cuales 2 casos se asociaron durante el periodo de infección, el otro caso por complicación de su enfermedad de base. El 72% de los casos (18 pacientes) registraron retraso en su esquema de tratamiento; posterior al cuadro de infección de SARS-Cov2 solo se registró 2 casos (4%) de Recaída, 1 caso con Recaída Aislada a Médula Ósea y 1 caso con Recaída Aislada en Sistema Nervioso Central. Posterior a la infección, se realizó toma de Enfermedad Mínima Residual, en el 76% de los casos (18 pacientes) reportada Negativa, 3 casos no realizadas por defunción y reportando 3 casos (12 %) positivas para actividad tumoral.

DISCUSIÓN

Como en otros estudios, en este trabajo igualmente se reporta alteraciones en las líneas celulares en la biometría hemática, se observó linfopenia, con una mayor frecuencia dentro de las primeras 48 hs y a 3 a 7 días del diagnóstico, igualmente anemia no reportada como característica analítica en otros estudios

pero presente en nuestros casos muy probablemente por las características de nuestra población, así como neutropenia, en muchos casos neutropenia profunda mayormente explicada secundaria a quimioterapia, a pesar de esto en los casos en los que se presentó neutropenia profunda no se correlacionó con infección grave.

Entre otras características analíticas comparado con lo reportado en otros estudios no se observó alteración evidente en ALT o AST, en solo un caso se reportó aumento de más de 3 veces el valor normal sin embargo este paciente se le sospechó quimiotoxicidad más que secundario a la infección.

Los reactantes de fase aguda se reportaron elevados desde 3 a 7 días antes a 3 a 7 días posteriores al diagnóstico, sin embargo hay que tener en cuenta que varios de estos pacientes cursaron con infección bacteriana coincomitante y este valor no es específico para infección con SARS-CoV-2.

La mayoría de nuestros pacientes se mantuvo en general estable sin embargo el requerimiento de oxígeno suplementario fue necesario en al menos la mitad de los casos.

La infección por COVID 19 en la población pediátrica en general se presenta con menos frecuencia que en la población adulta, sin embargo de los casos en los que se ha reportado de mayor gravedad representan pacientes con comorbilidades, como en el caso de nuestros pacientes

CONCLUSIÓN

Los pacientes pediátricos con comorbilidades representan una población con mayor riesgo de tener síntomas graves o necesidad de ingreso a terapia intensiva al cursar infección por SARS-CoV-2.

Si bien se han reportado en otros estudios las características analíticas durante el curso de la COVID 19, en los pacientes con leucemia aguda, quizá por las características de la enfermedad y quimioterápicos administrados, estos hallazgos en nuestra serie de casos no todos los parámetros analizados se encontraron alterados como lo clásicamente encontrado en otros estudios, esto pudiera deberse a las características de nuestra población, la mayoría de ellos

cursó con aplicación de quimioterapia previa encontrándose en en nadir al momento de la detección de infección por SARS-CoV-2, momento igualmente más propenso a infecciones que aunque no hubo correlación evidente entre encontrarse en nadir y presentar una enfermedad grave, sí fue frecuente hallar una infección bacteriana asociada.

Aunque la infección por SARS-CoV-2 no llega a ser una causa frecuente de enfermedad grave en los pacientes pediátricos con leucemia aguda en la gran mayoría, cursar con la infección significó un retraso en el manejo de su enfermedad de base y aunque no se puede concluir que la infección por COVID 19 sea directamente una causa de recaída o enfermedad mínima residual positiva toda interrupción es riesgo para que la enfermedad oncológica prevalezca y dado que esta infección continúa siendo pandemia representa un problema en la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. INEGI 2021 . Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf
2. Cáncer Infantil en México. Gobierno de México 2021. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956?state=published>
3. Rendón-Macías ME y col. Supervivencia en niños con leucemia; un gran reto para nuestra sociedad contemporánea. *Rev Mex Pediatr* 2017; 84(6); 213-215.
4. Fainardi; F., Longo; A. Chetta; S. Esposito, Giovanna Pisi. SARS-CoV-2 Infection in patients with cystic fibrosis. An overview. *Acta Biomed*; 2020; Vol. 91, N. 3: e2020035.
5. L., Ren; Y. Wang; Z. Wu; Z. Xiang; L. Guo; T. Xu. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J.*; 2020; 133:1015–1024.
6. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Reports situation reports. World Health Organization 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf>
7. J., Zhang; K., Yan; H., Ye; J., Lin; J. Zhen; T., Cai. SARS-CoV-2 turned positive in a discharged patient with COVID-19 arouses concern regarding the present standard for discharge. *Int J Infect Dis*; 2020
8. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
9. M., Suarez; S., Oros; E., Ronquillo De Jesús. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Revista Clínica Española*, Volumen 220-8, Noviembre 2020, Pages 463-471.
10. M., Sánchez; J., Sepúlveda. Introducción y epidemiología en la respuesta de México al Covid-19: Estudio de caso. México; 2021; pp. 10-37

11. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021.
12. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, Sun C, Sylvia S, Rozelle S, Raat H, Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020 Mar 17;9(1):29.
13. J-J Z , Dong X , Cao YY , et al. Características clínicas de 140 pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Wuhan, China . *Alergia* . 2020 ; 75 : 1730 - 1741 .
14. Martínez Chamorro, E., Díez Tascón, A., Ibáñez Sanz, L., Ossaba Vélez, S., y Borrueal Nacenta, S. (2021). Diagnóstico radiológico de pacientes con COVID-19. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiología* , 63 (1), 56–73.
15. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, J Turner R, Mansournia MA, Kyriacou DN, Idrovo JP, Bahr NC. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020 Oct;147:104390.
16. Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 Mar 28;8(1):21-28.
- 17 Grein J, Ohmagari N, Shin D, Díaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Us compasivo de Remdesivir para pacientes con Covid-19 severo. *N Engl J Med*. 2020; 382 (24): 2327–36.
18. Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30(3):269-71.
19. Wang Y, Zhang D, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020, 395:1569-78.
20. Orf K, Rogosic S, Dexter D, Ancliff P, Badle S, Brierley J, Cheng D, Dalton C, Dixon G, Du Pré P, Grandjean L, Ghorashian S, Mittal P, O'Connor D, Pavasovic V, Rao A, Samarasinghe S, Vora A, Bamford A, Bartram J. Remdesivir during

induction chemotherapy for newly diagnosed paediatric acute lymphoblastic leukaemia with concomitant SARS-CoV-2 infection. *Br J Haematol.* 2020 Sep;190(5):e274-e276.

21. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):2030-2040.

22. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704.

23. Vasquez L, Sampor C, Villanueva G, Maradiegue E, Garcia-Lombardi M, Gomez-García W, Moreno F, Diaz R, Cappellano AM, Portilla CA, Salas B, Nava E, Brizuela S, Jimenez S, Espinoza X, Gasant PY, Quintero K, Fuentes-Alabi S, Velasquez T, Fu L, Gamboa Y, Quintana J, Castiglioni M, Nuñez C, Moreno A, Luna-Fineman S, Luciani S, Chantada G. Early impact of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care in Latin America. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):753-755.