



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:
EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON L-
ASPARAGINASA VS RL-ASPARAGINASA EN MENORES DE 15
AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DR. RODOLFO NIETO
PADRÓN EN UN PERÍODO DE 2023-2025**

**ALUMNO:
DRA. EDENI LIMONES MOSCOSO**

DIRECTOR (ES):

**DRA. PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ
DR. ELLIOTH A.F. QUINTANA GARCÍA
DR. JUAN CARLOS GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ
DRA. MARÍA GUADALUPE VILLAFUERTE VALENCIA
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco. Julio de 2025



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.



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

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:
EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON L-
ASPARAGINASA VS RL-ASPARAGINASA EN MENORES DE 15
AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DR. RODOLFO NIETO
PADRÓN EN UN PERÍODO DE 2023-2025**

**ALUMNO:
DRA. EDENI LIMONES MOSCOSO**

DIRECTOR (ES):

**DRA. PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ
DR. ELLIOTH A.F. QUINTANA GARCÍA
DR. JUAN CARLOS GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ
DRA. MARÍA GUADALUPE VILLAFUERTE VALENCIA
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: DRA. EDENI LIMONES MOSCOSO _____
FECHA: JULIO 2025

Villahermosa, Tabasco. Julio de 2025

IN MEMORIAM

**DR. RAUL LIMONES PUEBLITA
LUIS ANGEL MAGAÑA GONZALEZ
NORMA PATRICIA AYALA CANO
ADRIANA YUNUEN GUZMAN PAHUA**

**"Pues a sus ángeles mandará acerca de ti, que te guarden en todos tus caminos. En las manos te llevarán, para que tu pie no tropiece en piedra."
Salmo 91:11-12**

Agradecimientos

A los pacientes del servicio de Oncología del Hospital Regional Rodolfo Nieto Padrón, este trabajo no sería posible sin ustedes y su corazón lleno de ilusiones y esperanza para la vida, así mismo a sus padres con su máxima fortaleza.

Al equipo de Oncología, gracias por creer en este proyecto y apoyarme a que se llevara a cabo.

A mi mamá, Patricia Moscoso Zapata, gracias por el apoyo en la distancia, a las correcciones y lecciones de vida que siempre me brindas, eres mi mayor ejemplo a seguir y mi pilar más fuerte.

A mi hermano, Ulises Limones Moscoso, porque a pesar de no decir muchas palabras siempre me apoyaste e incentivaste a crecer.

A mi Papá, Raúl Limones Pueblita, por ser mi gran ejemplo desde pequeña y ahora aun desde el cielo.

A la gran familia de Tabasco, por recibirme y apoyarme en todo este tiempo, agradecimiento especial a mi tía Sofia Meili Moscoso por las facilidades administrativas para esta tesis, a mi tío el Dr. Jose Cabrera Aguirre por el apoyo moral, a Aury y Jesus Manuel por compartir el techo y el pan conmigo.

A mi tío Edel Gonzalez Moscoso y a mi tía Reyna Rodríguez por recibirme y acompañarme en los primeros pasos de este gran sueño.

A mis grandes amigos y hermanos de la residencia, Brenda, Diana, Karina, Fabricio, Mario y Ángel, sin ustedes la residencia no hubiera sido igual.

A mis amigos y familia de la Ciudad de México por esperarme y creer en mí siempre, en especial a mi tía Laura Limones, Ana Lidia, Jesús Aaron, Diana Semiranis, Fernando, Ivonne, Brenda Daniela, Miguel, Dra. Ilcely Casasola Lozada, Dr. Jorge Herrera Carrillo, Dr. Enrique Sosa Campos y Dr. Irving Partida Justo.

A Norma y Yunuen, que al paso del camino de cumplir este sueño no me pude despedir de ustedes, las llevo siempre en mi corazón.

Agradecimiento especial a Luis Angel Magaña Gonzalez, mi niño, tu partida me dio una gran lección de vida y me impulsa a ayudar a pacientes que, como tú, luchan contra el cáncer. Aunque no hayas ganado la batalla fuiste un gran guerrero, ahora me impulsas a ayudar a otros a ganarla.

ÍNDICE

- I Resumen**
- II Antecedentes**
- III Marco teórico**
- IV Planteamiento del problema**
- V Justificación**
- VI Objetivos**
 - a. Objetivo general
 - b. Objetivos específicos
- VII Hipótesis**
- VIII Metodología**
 - a. Diseño del estudio.
 - b. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo.
 - c. Definición de variables y operacionalización de las variables
 - d. Criterios de inclusión.
 - e. Criterios de exclusión
 - f. Métodos de recolección y base de datos
 - g. Análisis estadístico
 - h. Consideraciones éticas
- IX Resultados**
- X Discusión**
- XI Conclusiones**
- XII Referencias bibliográficas**
- XIII Organización**
- XIV Extensión**
- XV Cronograma de actividades**
- Anexos**

I. Resumen

Introducción:

Las leucemias son las neoplasias más comunes en niños en la actualidad, siendo la leucemia linfoblástica aguda la variedad mas frecuente en niños. En 2010 de acuerdo a Ortiz-Galvez, en el estado de Tabasco el 53.1% de las neoplásias fueron leucemias. El Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón es el centro de concentración y referencia del sureste mexicano, donde se aplica el tratamiento para Leucemia linfoblástica Aguda siguiendo el protocolo Total XV, en el que uno de los fármacos de mayor importancia es la L- Asparaginasa.

La L-Asparaginasa es un fármaco antileucémico aprobado para el tratamiento de las leucemias principalmente en niños y adultos jóvenes, sin embargo , durante el uso del mismo se han observado distintos efectos adversos y por ende se ha entrado en debate su uso, así como su rápida eliminación plasmática, lo que ocasiona la necesidad de repetidas dosis y así mismo las altas tasas de reacciones alérgicas. Los efectos adversos más comunes incluyen pancreatitis, trombocitopenia, neuropatía periférica, hiperamonemia, y reacciones alérgicas. Sin embargo, también se han reportado efectos adversos menos frecuentes, pero potencialmente graves como coagulopatía y hemorragia cerebral. Por lo anterior, en los últimos años se ha realizado la búsqueda de nuevas variantes menos inmunogénicas, siendo una de las alternativas la rL-Asparaginasa de E.Coli.

En este estudio se tiene como objetivo evaluar los efectos adversos de la L-Asparaginasa utilizada como tratamiento en los pacientes menores de 15 años con Leucemia linfoblástica Aguda del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Rodolfo

Nieto Padrón y compararlos con el reciente tratamiento instaurado con L-Asparaginasa recombinante de E. Coli (rL-Asparaginasa Spectrila).

Objetivo:

Conocer los efectos adversos de L-Asparaginasa vs r L-Asparaginasa en pacientes con Leucemia en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en un periodo de 2023-2025

Comparar la incidencia de efectos adversos comparando el tratamiento con ambos fármacos.

Material y Métodos

Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorio, observacional, biespectivo, transversal y analítico.

Población de objeto: Expedientes de pacientes de 0 a 15 años con diagnostico de LLA que presentaron efectos adversos a L- Asparaginasa y pacientes que presentaron efectos adversos con r L-Asparaginasa.

Población elegible: Expedientes de pacientes del servicio de oncología del hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón entre 2023 y 2025.

Resultados

De un total de 60 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de 0 a 15 años del periodo 2023 a 2025 de los cuales 24 pacientes presentaron eventos adversos. En cuanto a los efectos adversos de cada fármaco se compararon los tratamientos L- Asparaginasa presentado 29% de los pacientes contra rL-Asparaginasa

77%. Se identificaron los efectos adversos que se presentaron con cada uno de los fármacos, en el caso de L-Asparaginasa, en orden de frecuencia Pancreatitis (44%) Anafilaxia (25%) Hiperamonemia (19%) Neuropatía (6%) y Coagulopatía (6%). Mientras que en el caso de rL-Asparaginasa se presentó como evento adverso presencia de reacción alérgica en el 100%. Se segmentaron los datos con base en si se tuvieron efectos adversos con L-Asparaginasa o rL-Asparaginasa, ambas se compararon con evento adverso y se observó que hay relación significativa con L-Asparaginasa y evento adverso con $p=0.003$ y no hubo relación significativa con rL-Asparaginasa.

Conclusiones

Se encuentra mayor relación entre efectos adversos con el tratamiento con L-Asparaginasa y sin relación significativa con el tratamiento con rL-Asparaginasa. Asimismo entre los efectos adversos más comunes de L-Asparaginasa se encontraron Pancreatitis seguido de anafilaxia e hiperamonemia. Los pacientes que presentaron efectos adversos con L-Asparaginasa requirieron en su mayoría tratamiento en la terapia intensiva.

II. Antecedentes

La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad neoplásica más común en la infancia con una alta incidencia en niños de 2 a 4 años, la cual se define como una neoplasia hematológica de médula ósea, donde los linfoblastos proliferan rápidamente en una etapa de diferenciación temprana, se acumulan y sustituyen a las células hematopoyéticas, por lo que surge una competencia entre las células inmaduras y las

células sanas, lo que ocasiona daños al organismo y provoca citopenia, trombocitopenia, anemia, fatiga, letargia, dolor articular y óseo, susceptibilidad a infecciones.¹

En el estado de Tabasco en un estudio realizado en 2010 se observó que las leucemias ocuparon el 53.1% de todas las neoplasias, siendo el subtipo de Leucemia más frecuente la LLA en un 42.5% con frecuencia de acuerdo al sexo con un 49.6%% en varones y un 57.4% en mujeres.²

La asparaginasa es una encima que es principalmente utilizada para el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda, la cual se obtiene del cultivo de bacterias como *Escherichia coli* y *Erwinia Chrysanthemi* se ha visto alta eficacia para el tratamiento de LLA.^{1,3} La asparagina es un aminoácido no esencial necesario para la síntesis de proteínas y el crecimiento celular normal. Las células pueden sintetizar asparagina a partir del ácido aspártico mediante la enzima asparagina sintetasa, las células leucémicas requieren asparagina extracelular para replicarse ya que ellas mismas son incapaces de sintetizar la cantidad requerida. Las células humanas normales pueden sintetizar L-asparagina a partir de oxaloacetato, así como la conversión de aspartato en asparagina y las células neoplásicas no pueden sintetizar asparagina a falta de L-Asparagina.^{4,5,6} Al administrar L-Asparaginasa, la reserva de asparagina exógena circundante se agota, por lo que las células neoplásicas al no contar con la enzima caen en apoptosis. Sin embargo la L-Asparaginasa no es selectiva de células tumorales. La asparagina también causa parcialmente hidrólisis de L-glutamina, el cual es un sustrato que transporta nitrógeno amínico para los procesos bioquímicos del organismo, por lo que al administrar L-Asparaginasa, también hay una disminución de L-Glutamina por lo que se produce una interrupción de los procesos que ocurren en los hepatocitos, lo que

provoca una gran cantidad de reacciones secundarias asociadas a funciones biosintéticas, metabólicas y de la barrera hepática.^{4,5}

La hidrólisis de la L- asparaginasa se observó por primera vez en musculo de bovinos y posteriormente en caballos y cerdos, fue observada por Lang en 1904 y en 1922 en una investigación de Clementi se observó la presencia de L-Asparaginasa en varios animales vertebrados y posteriormente se observó que se encontraba en el suero sanguíneo de cobaya. Kidd en 1953 realizó experimentos en donde se informó que el suero sanguíneo de cobaya tenía efectos beneficiosos en la regresión tumoral. Se descubrió que en los dos tipos de linfosarcoma subcutáneo en ratones no proliferaron con la administración de suero de cobaya, en cambio a los que no se les administró se vió la proliferación tumoral y murieron a causa de carcinomas. Posteriormente en 1961 Broome demostró a la L-Asparaginsa como agente antitumoral en el suero de cobaya con especificidad de sustrato y posteriormente descubrió que otras L-Asparaginsas específicas de sustrato inhibían tumores. McCoy mediante experimentos in vitro, demostró la importancia del aminoacido para carcinoma de Walker. Neuman demostró que la asparagina exógena era necesaria para el crecimiento de células tumorales de leucemia así el suero sanguíneo de cobaya se convirtió en un agente terapéutico contra los linfomas trasplantados debido a la presencia de L-asparaginasa, sin embargo se dieron cuenta que el suero de cobaya no se producía lo suficiente para su uso clínico por lo que se buscaron otras alternativas de producción. En 1954 Althernbern y Broome en 1965 informaron sobre la actividad antitumoral de L-Asparaginasa en bacterias y levaduras. La L- Asparaginsa se encuentra en el suero de cobaya y otros roedores, así como en *Escherichia coli* y en menor medida en el hídado de pollo. Onhuma en 1967 identificó dos isoenzimas de L asparaginasa en *E. Coli*: Tipo I y Tipo II:

El tipo I incluye enzimas citosólicas con baja afinidad por la L-asparaginasa, por lo que no se puede aplicar de manera terapéutica,

Las del tipo II se producen en el espacio periplásmico en condiciones anaerobias, con alta afinidad por la L-asparaginasa, más específica contra L-Asparagina, mostrando precisión antitumoral por lo que se utiliza para tratamiento para LLA.^{6,7,8.}

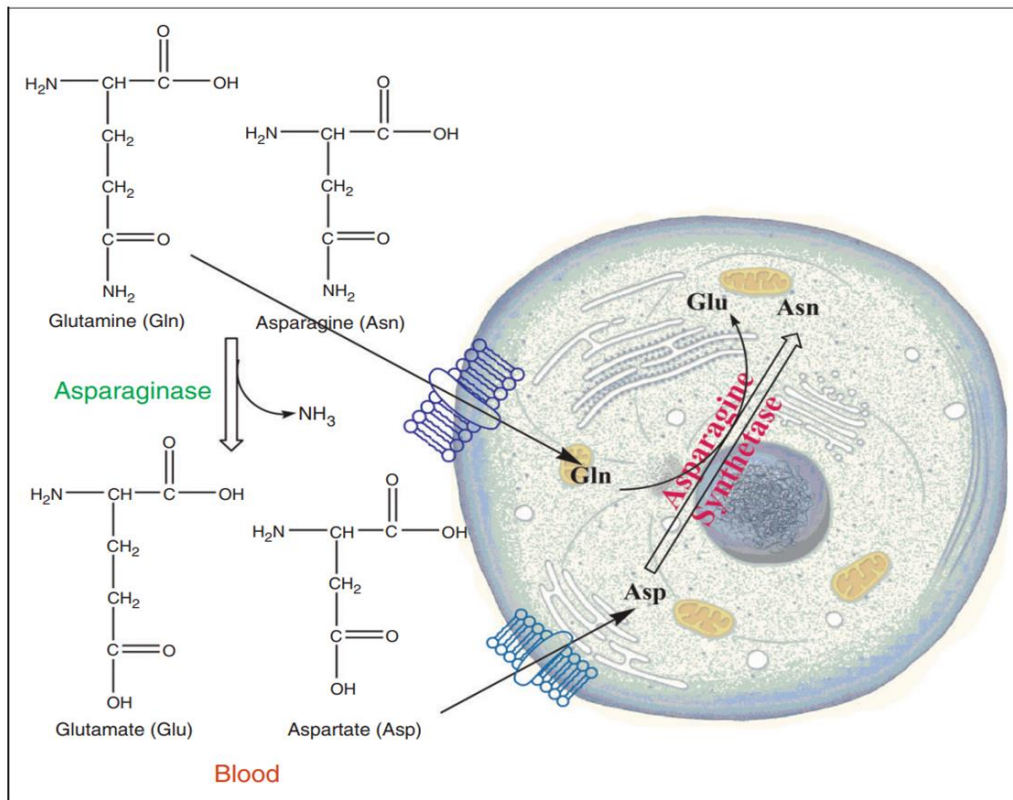


Figura 1. “La administración de asparaginasa reduce la glutamina y la asparagina. Cuando los niveles de asparagina son bajos, la ASNS cataliza la transaminación de glutamina a aspartato, lo que resulta en la producción de glutamato y asparagina. Las células de LLA primarias y muchas líneas celulares de LLA generalmente presentan una expresión de ASNS escasa o nula, lo que las convierte en auxótrofos de la asparagina y las vuelve particularmente sensibles a la disminución de la misma”.³

La L-Asparaginasa tipo II de E. Coli demostró una acción antitumoral comparable con el suero de cobaya con la ventaja de poder tener una producción a gran escala. Estos estudios permitieron la aprobación de la primera L-Asparaginasa tipo II de E. Coli para uso terapéutico por parte de la FDA en 1978.⁷

Actualmente existen varios tipos de asparaginasas terapéuticas disponibles que tiene el mismo mecanismo de acción, las cuales son preparaciones obtenidas de Escherichia coli y Erwinia Chrysanthemi modificadas químicamente, preparaciones de asparaginasa de E. Coli conjugada con polietilenglicol (PEG- asparaginasa), preparaciones recombinantes de E.Coli y una asparaginsina recombinante de Erwinia derivada de Pseudomonas fluorescens. Estos compuestos que son extraños a los humanos tienen potencial de inducir respuestas inmunes durante el tratamiento, por lo que es vital tener opciones terapéuticas para LLA en caso de presentar efectos adversos, ya que puede ser difícil determinar la aparición de éstos relacionados a un agente terapéutico específico.⁴

III. Marco teórico

En las Leucemias linfoblásticas agudas se emplea el tratamiento Total XV desarrollado por St. Jude Children's Hospital iniciado en el año 2000, estratificando a los pacientes en 3 grupos de riesgo: bajo, estándar y alto, considerando factores como la respuesta temprana al tratamiento, inmunofenotipo, edad, conteo leucocitario, traslocaciones, índice de DNA, entre otros. El tratamiento dura varios años y se divide en fases como son: Inducción a la remisión, Consolidación, Mantenimiento y los tratamientos

específicos para las recaídas. Respecto a esto la L-Asparaginasa juega un papel importante en el tratamiento de LLA especialmente en los pacientes estratificados de riesgo estándar y alto.⁹ El objetivo es reducir la carga de blastos en medula ósea a niveles normales para la edad del pacientes y eliminarlas de torrente sanguíneo, lograr la remisión y restaurar la hematopoyesis normal. Con la mejora de los tratamiento la tasa de remisión completa alcanzada es del 96 al 99%.¹

La L-Asparaginasa es una enzima derivada de *Escherichia coli* y es letal para las células que no pueden sintetizar asparagina (células leucémicas). Es activa durante todas las fases del ciclo celular, no se absorbe en el tracto gastrointestinal y debe administrarse por vía parenteral. La vida media de la L-Asparaginasa vía intravenosa es aproximadamente de 8-30 horas y por vía intramuscular la vida media es de 30 horas. Su excreción es urinaria y biliar, ésta última siendo mínima.⁹

Las fases en las que es utilizada son:

- 1) Inducción a la remisión (6-7 semanas): Junto con fármacos como Prednisona, Vincristina y daunorrubicina o doxorubicina y triple tratamiento intratecal. Algunos regímenes pueden incluir ciclofosfamida, metotrexato o citarabina, dependiendo los factores pronósticos del paciente. Generalmente la leucemia entra en remisión, pero se proporciona tratamiento adicional para prevenir la propagación a sistema nervioso central (profilaxis SNC), lo que incluye quimioterapia intratecal, intravenosa, radioterapia cerebral y medular.
- 2) Fase de Consolidación y reinducción: Se administra un tratamiento intensivo inmediatamente después de la inducción, si se entra en remisión el objetivo es

erradicar los blastos que restan y reducir el riesgo de recurrencia y proteger el sistema nervioso central. En esta fase se administra asparaginasa sin interrupción durante 20-30 semanas, así como en la terapia de reinducción se emplea con fármacos similares a la etapa de consolidación.

- 3) Fase de mantenimiento o continuación: Esta es la etapa final de tratamiento, los pacientes con LLA requieren un periodo prolongado de 2 años o más de mantenimiento, con reevaluaciones frecuentes para detección de recaídas, junto con 6- mercaptopurina y metotrexato.^{1,9.}

La administración de la L- Asparaginasa es una pieza importante para el tratamiento de LLA, sin embargo se encuentra en debate ya que su uso puede provocar distintos efectos adversos, y al no ser selectiva de células cancerígenas, provoca cierta toxicidad, por lo tanto en los últimos años se han buscado nuevas formas de la enzima para prueba e implementación tomando en cuenta diversos aspectos como la alta afinidad L-Asparaginasa y su bajo porcentaje sobre la L-glutamina, la vida media en plasma sanguíneo y activada antileucémica de acuerdo a dosis, así tratando de reducir la inmonogénesis y lograr un mejor perfil toxicológico.¹

En el protocolo Total XV se mencionan las características siguientes en cuanto a la toxicidad de L-Asparaginasa:

La toxicidad aguda incluye reacciones anafilácticas que ocurren con mayor frecuencia cuando el fármaco se administra por vía intravenosa, las cuales consisten en constricción laríngea, hipotensión diaforesis, escalofríos, fiebre, edema y pérdida del

estado de alerta. En cuanto a la administración por vía intramuscular se pueden observar reacciones alérgicas en el sitio de inyección, dolor, eritema y edema en el sitio.

Otras complicaciones o efectos adversos incluyen neutropenia e inmunosupresión, asociada a náuseas, vómitos, malestar general, anorexia, incremento en los valores de las pruebas de función hepáticas (PFH), pancreatitis, hiperglucemia, disminución en la síntesis de proteínas como son la albúmina, fibrinógeno y otros factores de coagulación, lo que puede ocasionar hemorragias, trombosis y/o embolia pulmonar. Existen también efectos adversos menos comunes que incluyen disfunción renal y complicaciones del SNC, como son somnolencia, debilidad, letargo coma y convulsiones.⁹

IV. Planteamiento del problema

El hospital de niño Dr. Rodolfo Nieto es un hospital de concentración de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de la región sureste. El tratamiento del que se dispone para este tipo de pacientes es a base de L-Asparaginasa, aplicando el protocolo de tratamiento Total XV. Estos medicamentos están asociados a efectos idiosincráticos e inmunoalérgicos, por lo que cada vez que se autoriza nuevas formas de tratamiento y o medicamentos se utilizan para lograr mejor evolución en este tipo de pacientes. En los últimos meses se ha iniciado con un nuevo tratamiento en la unidad, con Asparaginasa recombinante obtenida de E. Coli o rL-Asparaginasa (Spectrila ®), de acuerdo a la literatura, tiene menos efectos adversos.¹

Pregunta de investigación

¿CUÁL DE LOS TRATAMIENTOS L-ASPARAGINASA DEL 2023 AL 2025 EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA DE ESPECIALIDAD DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRÓN PROVOCÓ MENOS EFECTOS ADVERSOS?

V. Justificación

En el Hospital Del Niño, Dr. Rodolfo Nieto Padrón se atienden aproximadamente 60 pacientes con leucemia linfoblástica aguda en un periodo anual. Todos los pacientes que se reciben inician con el protocolo total XV que incluyen la L-asparaginasa en la fase de inducción a la remisión y posteriormente continúan con mismo fármaco en la fase de consolidación y mantenimiento.

El uso de la L- asparaginasa es selectiva para las células cancerígenas, y conlleva efectos adversos como son hipersensibilidad al medicamento, trombosis, hemorragia y pancreatitis aguda.^{1,9.}

Se pretende comparar los efectos adversos presentados con ambos fármacos (L-Asparaginasa vs rL-asparaginasa de E.Coli)

El estudio, es factible debido a que se tiene el servicio de oncología, con oncólogos en los dos turnos. Además, se cuenta con un laboratorio especializado para monitorizar la evolución de los pacientes.

El medicamento está aceptado por Cofepris y presente en las guías de práctica clínica del tratamiento de las leucemias en el menor de 15 años.

VI. Objetivos

a) Objetivo general

Evaluar los efectos adversos con el tratamiento con L-Asparaginasa vs r L-Asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en menores de 15 años, del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” 2023-2025

b) Objetivos específicos:

1. Comparar los efectos adversos con el tratamiento con L-Asparaginasa vs r L-Asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en menores de 15 años, del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” 2024-2025
2. Describir las características clínicas y los efectos adversos de la l asparaginasa y de rL asparaginasa durante el periodo 2023-2025

VII. Hipótesis

Hipótesis nula.

H₀₁: los efectos adversos con el tratamiento con L-Asparaginasa son iguales que los que se producen con el uso de r L- Asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en menores de 15 años, del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” 2023-2025

Hipótesis alterna.

H₁₁: los efectos adversos con el tratamiento con L-Asparaginasa son mayores que los que se producen con el uso de r L- Asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en menores de 15 años, del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” 2023-2025.

VIII. Metodología

Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorio, observacional, biespectivo, transversal y analítico.

Población de objeto: Expedientes de pacientes de 0 a 15 años con diagnóstico de LLA que presentaron efectos adversos a L- Asparaginasa y pacientes que presentaron efectos adversos con r L-Asparaginasa.

Población elegible: pacientes del servicio de oncología del hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón entre 2023 y JUL2025.

Tamaño de la población: 60 pacientes de nuevo ingreso con LLA al servicio de oncología.

No hay estudios previos de referencia en la unidad.

Definición y operacionalización de las variables.

Tabla de operacionalización de las variables						
Variable en estudio	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Fuente
Pancreatitis	Cualitativa	Cuantitativa (Escala APACHE)	Inflamación del páncreas secundaria a proceso químico o infeccioso.	Medición de amilasa, lipasa y estudios de imagen.	De intervalo	Expediente clínico
Trombosis	Cuantitativa	Cuantitativa	Trastorno donde debido a la formación de un trombo en vaso sanguíneos se ve afectado el flujo en los mismos	Medición de Dímero D y tiempos de coagulación	De intervalo	Expediente clínico
Hiperamonemia	Cuantitativa	Cuantitativa.	Trastorno metabólico que se caracteriza por elevación de amonio en sangre.	Medición de amonio mayor a 110umol/L	De intervalo	Expediente clínico
Reacción anafiláctica rL-Asparaginasa y L-Asparaginasa	Cualitativa	Cualitativa		Cuadro clínico	Descriptivo	Expediente clínico

Criterios de inclusión

Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de 15 años de edad o menos en cualquier fase de tratamiento.

Diagnóstico posterior a Enero 2023.

Criterios de exclusión

Diagnóstico e inicio de tratamiento antes de Enero 2023.

Edad mayor de 15 años

Paciente que no completó tratamiento o cambió de sede.

Métodos de recolección y base de datos

Se solicitaron los expedientes clínicos al área de archivo para completar las variables en estudio y se vaciaron en un sistema de base de datos específico, posteriormente se analizaron los datos con Excel y paquete estadístico SPSS v27.

Análisis estadístico

Se utilizó una prueba de hipótesis de prueba de Chi Cuadrada para relación significativa entre L-Asparaginasa y rL-Asparaginasa contra efecto adverso con un $p \leq 0.05$

Consideraciones éticas

El presente estudio es un ensayo clínico aleatorio. Donde se comparará el uso de La L asparaginasa versus la r-l-asparaginasa. Sus efectos adversos serán capturados y

tratados dentro de la misma unidad. Se cuenta con consentimiento informado de parte del familiar firmado de entender de qué se trata el tratamiento.

El estudio cumple los lineamientos emanados de en los ensayos clínicos practicados en humanos como está escrito en la Ley General de Salud 2015, así como el código de Núremberg y de Helsinki 2015 y sus modificaciones.

El presente protocolo será presentado ante el Comité de Ética en Investigación del hospital CEI -206-25-03-25.

IX. Resultados

Se obtuvieron 60 expedientes de pacientes menores de 15 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica Aguda con diagnóstico y tratamiento durante el periodo de 2023 al 2025, con o sin efecto adverso a quimioterapia encontrando 23 pacientes del sexo femenino (38%) y 37 pacientes del sexo masculino (62%) (Figura 2) teniendo una relación de 2:1 a favor del sexo masculino.

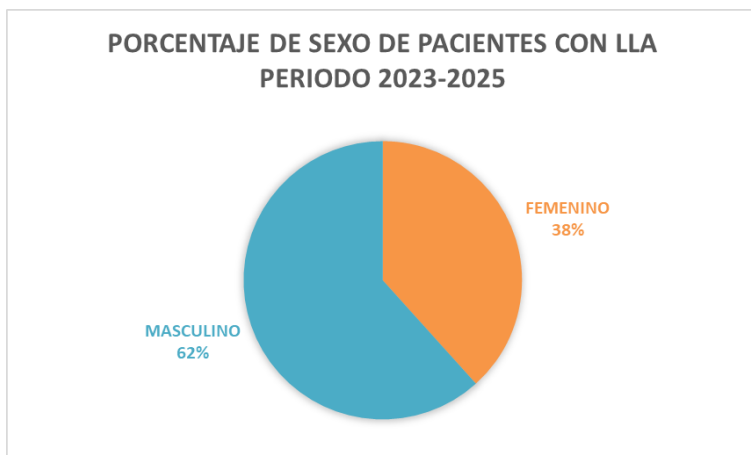


Figura 2. Porcentaje por sexo de paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda periodo 2023-2025 HRNP

En la figura 3 se muestra la gráfica de relación entre edad y sexo de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda siendo el pico de edad en el sexo masculino de 9 años (7 pacientes) y el pico en el sexo femenino de 13 años (5 pacientes).

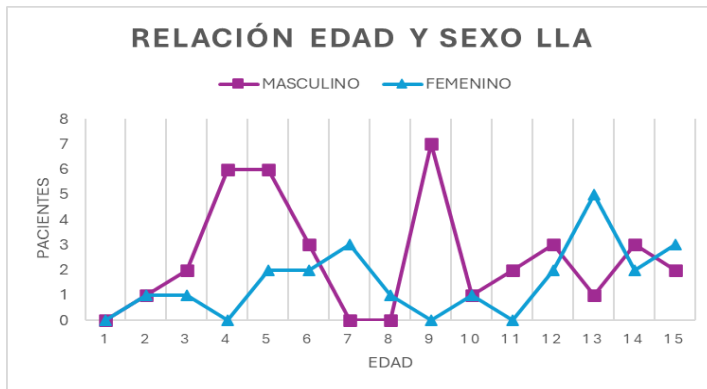


Figura 3 Relación edad y sexo en pacientes menores de 15 años con Leucemia Linfoblástica Aguda de HRNP

En la figura 4 se muestra la grafica con el número total de pacientes (60 pacientes) y cuántos de ellos presentaron efectos adversos independientemente de fármaco con el que hayan sido tratados, se observa que 36 de los pacientes no tuvieron efectos adversos al tratamiento dado y 24 de los pacientes tuvieron efectos adversos con el tratamiento.

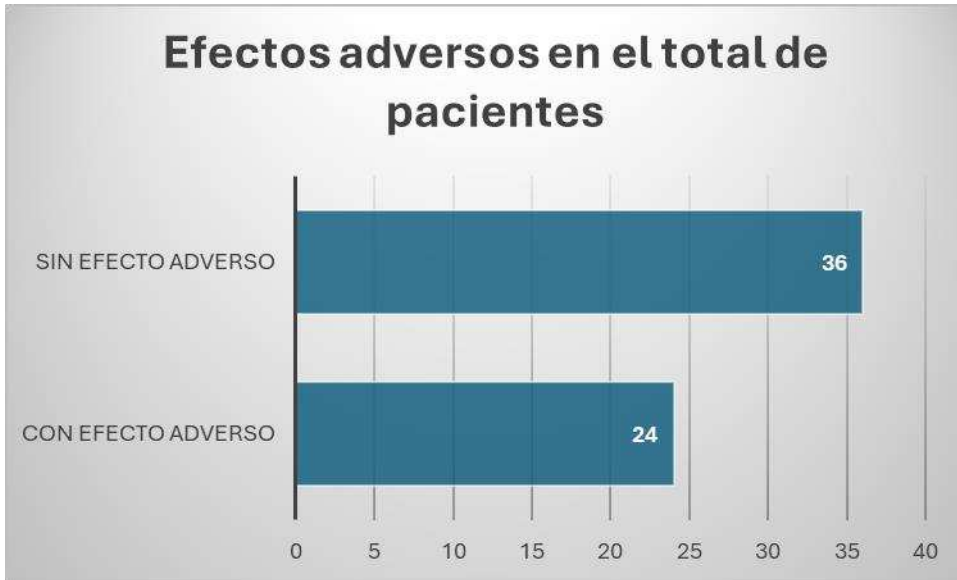


Figura 4. Efectos adversos en un total de 6 pacientes que recibieron quimioterapia con los fármacos en estudio.

Se compararon los efectos adversos en el tratamiento de L- Asparaginasa y rL-Asparaginasa, en la figura 5 se muestra el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con L- Asparaginasa (79%) y con rL-Asparaginasa (21%).

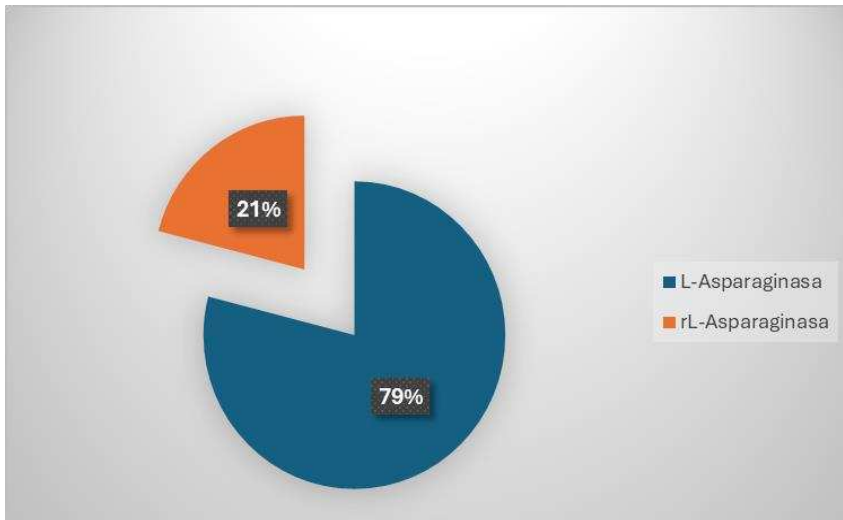


Figura 5. Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con cada uno de los fármacos.

En las figuras 6 se muestran las gráficas con los porcentajes de pacientes que presentaron evento adverso con L-Asparaginasa (29% de los pacientes) y en la figura 7 los pacientes que tuvieron efecto adverso a rL-Asparaginasa (77% de los pacientes).



Figura 6. Pacientes con efectos adversos con L-Asparaginasa

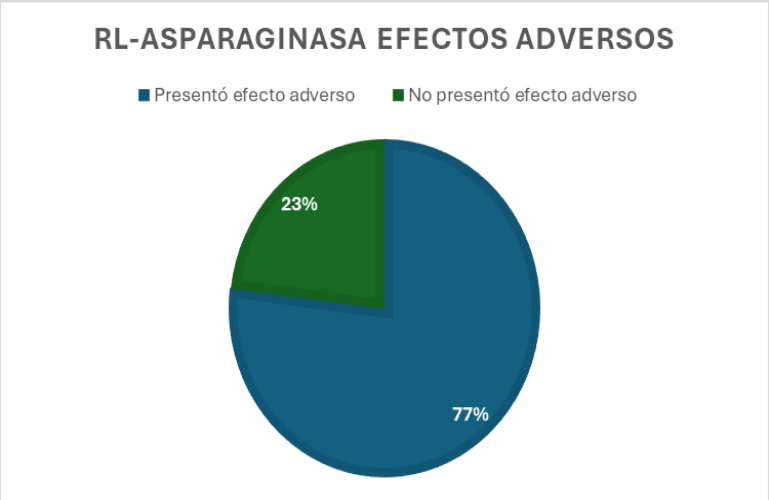


Figura 7. Pacientes con efectos adversos con rL-Asparaginasa

Se identificaron los efectos adversos que se presentaron con cada uno de los fármacos, en la siguiente gráfica (Figura 8) se muestran los porcentajes de cada uno de los efectos adversos que se presentaron con el tratamiento de L-Asparaginasa, siendo en orden de frecuencia Pancreatitis (44%) Anafilaxia (25%) Hiperamonemia (19%) Neuropatia (6%) y Coagulopatía (6%).

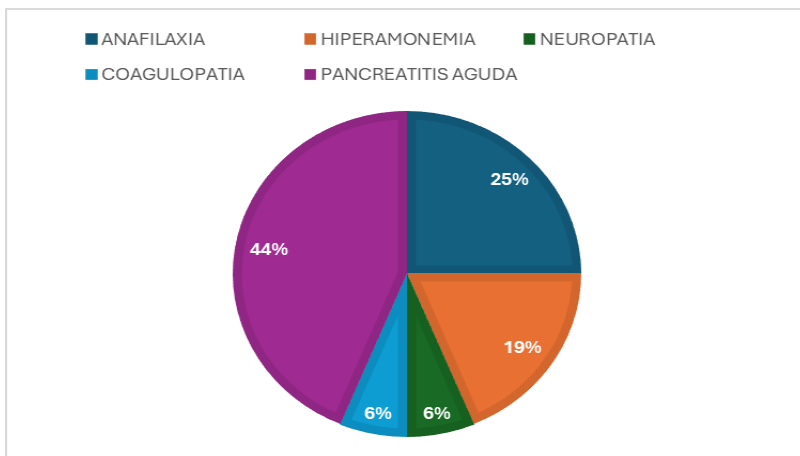


Figura 8. Efectos adversos que se presentaron con administración con L- Asparaginasa

Mientras que en el caso de rL-Asparaginasa se presentó como evento adverso presencia de reacción alérgica en el 100%. Sin embargo se identificaron los síntomas que presentaron durante la reacción alérgica (Figura 9) Mostrándose con base en el total de 10 pacientes que, 9 de 10 pacientes presentaron Emesis (90%) seguido de Edema palpebral con 7 pacientes (70%), enrojecimiento con 6 pacientes (60%), rash cutáneo 5 pacientes (50%) Dolor abdominal y dificultad respiratoria con 4 pacientes respectivamente (40%) y por último dolor torácico 3 pacientes (30%)

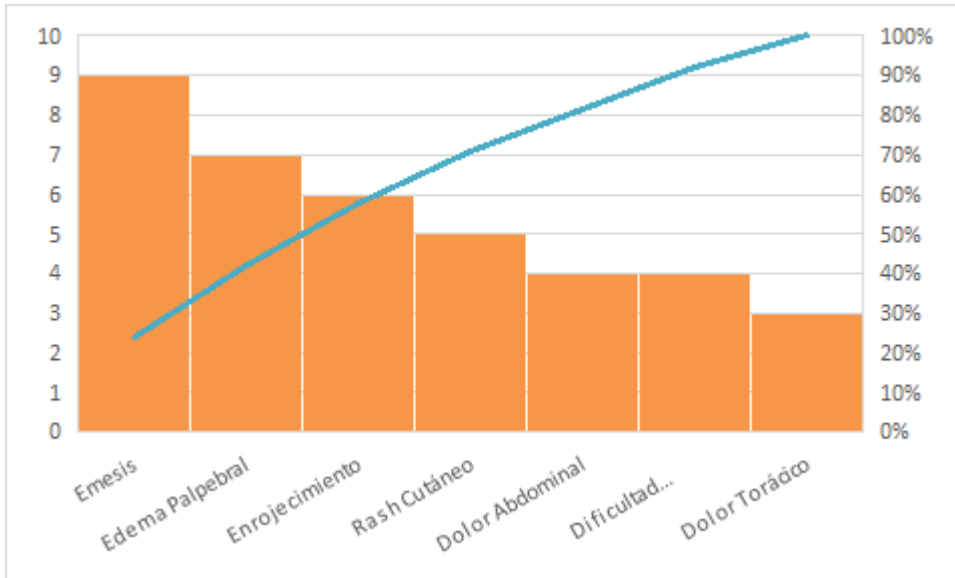


Figura 9

En cuanto a la fase de tratamiento en el que se encontraban los pacientes cuando presentaron el efecto adverso, se observó que el 50% se encontraban en la fase de mantenimiento, el 29% en la fase de consolidación y el 21% se encontraba en la fase de inducción a la remisión. (Figura 10)

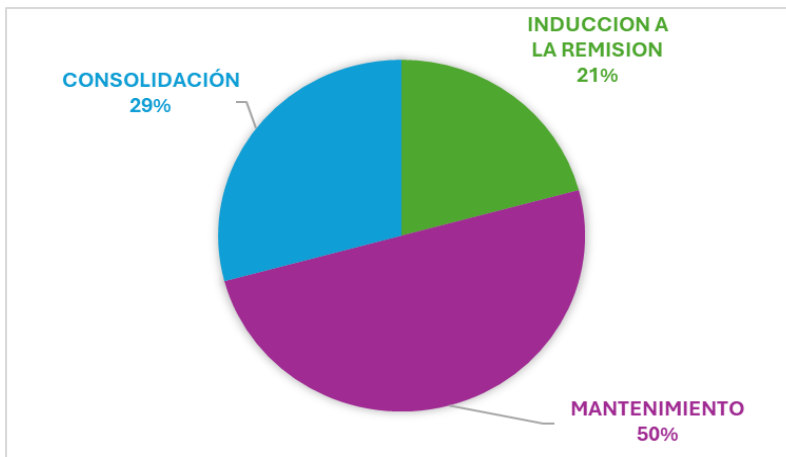


Figura 10

La evolución que presentaron los pacientes tras presentar efectos adversos fueron alta sin secuelas y paso a otro servicio, en este caso, terapia intensiva. Se observó la distribución en la figura 11, siendo los pacientes con efectos adversos por L-Asparaginasa los que requirieron atención en la terapia intensiva por los padecimientos que se muestran en la figura 8, en cuanto a los pacientes con efectos adversos por rL-Asparaginasa fueron dados de alta sin secuelas.

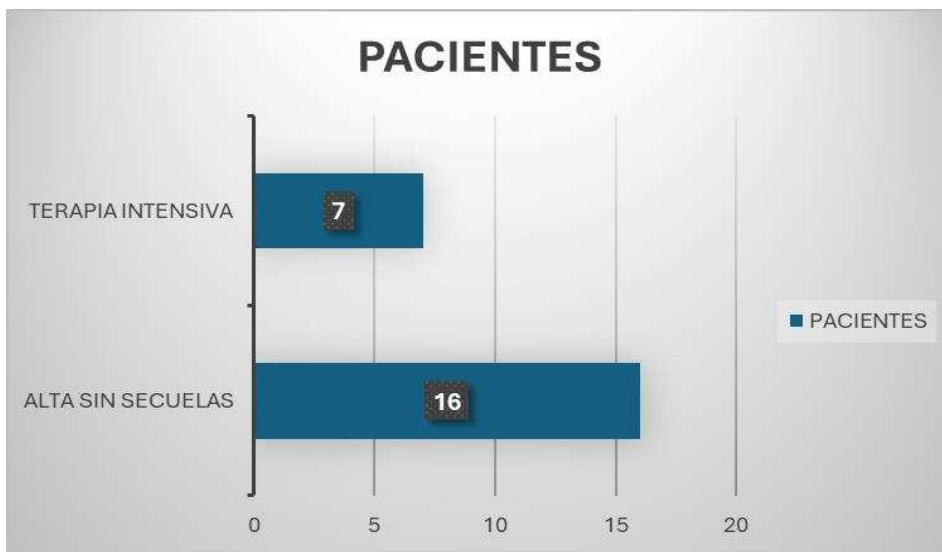


Figura 11

En cuanto a los pacientes que requirieron atención en la terapia intensiva, 4 fueron por Pancreatitis aguda (57%) seguido por hiperamonemia con 2 pacientes (29%) y por último 1 con anafilxia (14%). (Figura 12)

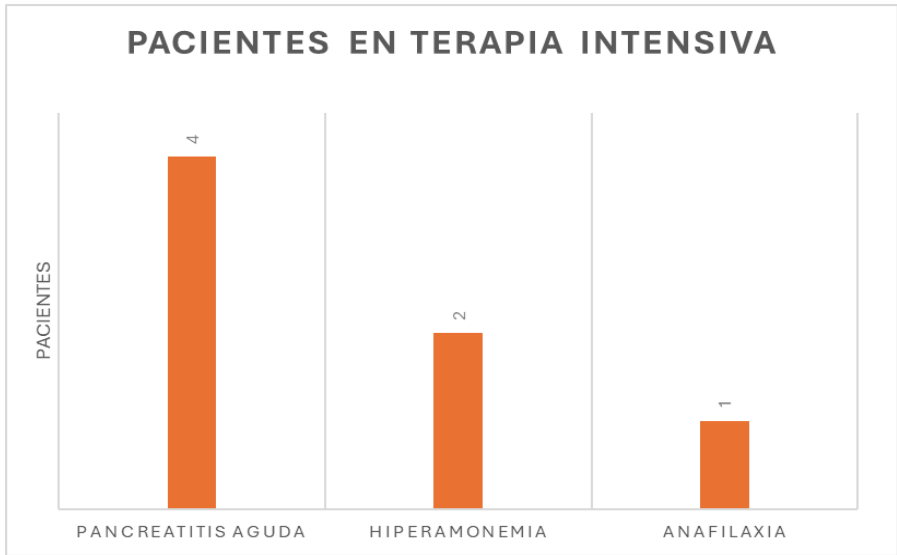


Figura 12

Se segmentaron los datos con base en si se tuvieron efectos adversos con L-Asparaginasa o rL-Asparaginasa, ambas se compararon con evento adverso y se observó que hay relación significativa con L Asparaginasa y evento adverso con $p=0.003$ y no hubo relación significativa con rL-Asparaginasa (Figura 13)

Evento adverso				
r-L-Asparaginasa		N observado	N esperada	Residuo
L ASPAR	no	33	23.0	10.0
	si	13	23.0	-10.0
	Total	46		
r L ASPAR	no	3	6.5	-3.5
	si	10	6.5	3.5
	Total	13		
Estadísticos de prueba				
r-L-Asparaginasa		Evento adverso		
L ASPAR	Chi-cuadrado	8,696 ^a		
	gl	1		
	Sig. asin.	0.003		
r L ASPAR	Chi-cuadrado	3,769 ^b		
	gl	1		
	Sig. asin.	0.052		
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias				
b. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias				

Figura 13.

X. Discusión

Se observó en el estudio realizado una media de edad de 8.733 años de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda que recibiendo tratamiento con L-Asparaginasa y rL-Asparaginasa en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el periodo de 2023-2025.

De acuerdo al estudio realizado se presentó que, en los pacientes que presentaron efectos adversos con L-Asparaginasa fueron del 44% de los pacientes que recibieron L-Asparaginasa, de acuerdo a Tosta-Perez, et al. la pancreatitis es una consecuencia común en los pacientes que reciben tratamiento con asparaginasa afectando al 17% con una alta incidencia en los pacientes mayores de 4 años.¹ Así mismo de acuerdo a J-Burke, et al. se informó que la pancreatitis aguda se relacionó con asparaginasa en el 5-10% de los pacientes, con una mayor incidencia en los adolescentes.⁴ En cambio de acuerdo a Chávez-Aguilar, et al. en los protocolos de tratamiento para LLA se presentan 2-18% de los niños que recibieron L-Asparaginasa.¹⁰

En el presente estudio se observó que el 25% de los pacientes que recibieron L-Asparaginasa y presentaron efectos adversos presentaron anafilaxia, de acuerdo a Tosta-Perez et al. la hipersensibilidad está asociado principalmente a L-Asparaginasa en comparación con otros tratamientos (asparaginasa pegilada, recombinante de E. Coli y Erwinia) y se presenta aproximadamente en el 50% de los niños, las manifestaciones alérgicas pueden ser leves e incluso graves como reacciones anafilácticas en el 20 al 40% de los casos.¹ De acuerdo a Burke et al. se presentan en el 10 al 30% de los pacientes que reciben L-Asparaginasa nativa de E.Coli, en el 3-24% de los pacientes

que reciben PEG-asparaginasa y en el 3-37% de los pacientes que reciben asparaginasa de Erwinia, siendo una de las razones de suspender el tratamiento, estas reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir después de la primera dosis de asparaginasa, sin embargo el riesgo se aumenta con la repetición de las dosis por lo que se presentan durante las fases de consolidación y reinducción de tratamiento.⁴ De acuerdo a Korkina et al. la alergia obtenida de E. Coli se presenta en el 30-70% de los pacientes que reciben L- Asparaginasa nativa lo que orilla a cambiar a formas alternativas del fármaco.⁵

En este estudio el 6% de los pacientes tratados con L-Asparaginasa nativa presentaron como evento adverso coagulopatías, de acuerdo a Korkina et al. se observó con el uso de L-Asparaginasa el desarrollo de trombosis en el 1.8-36% de los pacientes con LLA que recibieron tratamiento.⁵ Así mismo en el estudio de Burke, et al. se presentó una incidencia general de eventos tromboembólicos en pacientes que recibieron tratamiento con asparaginasa con LLA del 3-5%.⁴

En los pacientes estudiados que recibieron rL-Asparaginasa se encontró que el 77% de los pacientes de este estudio presentaron reacciones alérgicas (dificultad respiratoria, enrojecimiento facial, edema palpebral, rash cutáneo) comparado con el estudio de Aoki et al. 2024¹² en el cual se observaron reacciones alérgicas en el 26% de los pacientes con administración intravenosa. En el caso de los pacientes de este estudio el 90% presentaron náuseas y vómitos, comparados con el estudio antes mencionado con el 64% en la administración intravenosa. En cuanto a las reacciones alérgicas presentadas en este estudio se observó que el 70% presentaron edema palpebral, 60% enrojecimiento, y el 50% rash cutáneo, en comparación con el artículo Aoki et al donde en el 26% de los pacientes tratados con Asparaginasa recombinante presentaron

reacción alérgica, así mismo menciona que el 10% presentó dolor abdominal, en comparación con este estudio donde el 40% presentó dolor abdominal. En el artículo citado menciona que presentaron otros efectos adversos como pancreatitis en un 5% en la administración intravenosa, trombosis 2% en la administración intravenosa, aumento de ALT y AST en el 18%, aumento bilirrubina en un 5%, en comparación de los pacientes estudiados en el hospital, no se presentaron los últimos efectos adversos hasta el momento.

XI. Conclusiones

Se observó que los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Rodolfo Nieto Padrón que recibieron tratamiento con L-Asparaginasa presentaron más eventos adversos que los pacientes con rL-Asparaginasa, con relación significativa entre L-Asparaginasa y evento adverso de $p=0,003$.

Los efectos adversos presentados con L-Asparaginasa más frecuentes fueron en orden de frecuencia Pancreatitis (44%) Anafilaxia (25%) Hiperamonemia (19%) Neuropatía (6%) y Coagulopatía (6%). Mientras que los pacientes tratados con rL-Asparaginasa presentaron como evento adverso reacción alérgica en un 77%.

Los pacientes que presentaron efectos adversos con L-Asparaginasa requirieron de atención en terapia intensiva en un 30%, de los cuales 4 fueron por Pancreatitis aguda (57%) seguido por hiperamonemia con 2 pacientes (29%) y por último 1 con anafilaxia (14%). En comparación con rL-Asparaginasa, lo cuales se egresaron sin secuelas, ninguno requirió atención en terapia intensiva.

Por lo anterior se infiere que, a pesar de que los pacientes que recibieron rL-Asparaginasa presentaron como evento adverso reacciones alérgicas, no presentaron otras reacciones adversas graves en comparación con L-Asparaginasa, cuyo pacientes requirieron incluso tratamiento en la terapia intensiva, contrario a los pacientes con

reacciones alérgicas a rL-Asparaginasa que egresaron sin secuelas posterior a tratamiento médico inmediato a dichas reacciones.

Se debe tomar en cuenta cada una de las reacciones adversas de cada uno de los fármacos y así elegir alternativas con menores efectos adversos a modo de evitar interrupciones en el tratamiento y así lograr en el paciente el objetivo del mismo disminuyendo las mayores secuelas posibles al final del tratamiento.

XII. Referencias

1. **Tosta Pérez M, Herrera Belén L, Letelier P, Calle Y, Pessoa A, Farías JG.** L-Asparaginase as the gold standard in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review. *Med Oncol.* 2023;40(5):150.
2. **Ortiz-Gálvez VM, Esquivel-Izquierdo JF, Ellis-Irigoyen A, Neme-Díaz GA, Vargas-Vallejo M, Ruiz-Ramón EJ, et al.** Frecuencia de enfermedades neoplásicas en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” de la Cd. de Villahermosa, Tabasco en el periodo 2007 al 2009. *Salud en Tabasco* . 2010;16(1):875–82.
3. **Bade NA, Lu C, Patzke CL, Baer MR, Duong VH, Law JY, et al.** Optimizing pegylated asparaginase use: An institutional guideline for dosing, monitoring, and management. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(1):74–92.
4. **Burke MJ, Zalewska-Szewczyk B.** Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences. *Future Oncol.* 2022;18(10):1285-1299.
5. **Korkina YuS, Valiev TT.** L-asparaginasa: nuevo ob izvestnom preparate [L-asparaginase: New about a well-known drug]. *Pediatriceskaâ farmakologiâ.* 2021;18(3):227-32.
6. **Batool T, Makky EA, Jalal M, Yusoff MM.** A comprehensive review on L-asparaginase and its applications. *Appl Biochem Biotechnol.* 2015

7. **Fonseca MHG, Fiúza T da S, Morais SB de, Souza T de ACB de, Trevizani R.** Circumventing the side effects of L-asparaginase. **Biomed Pharmacother.** 2021;139
8. **Lubkowski J, Wlodawer A.** Structural and biochemical properties of L-asparaginase. **FEBS J** [Internet]. 2021;288(14):4183–209.
9. **Pui CH, Sandlund JT, Relling MV, Flynn P, Boyett JM, Evans WE, et al.** Total Therapy Study XV for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia. St. Jude Children’s Research Hospital; 2002 Nov. Revision 3.2.
10. **Chávez-Aguilar LA, Peña-Vélez R.** Pancreatitis aguda en niños con enfermedades hematooncológicas: aspectos clínicos y tratamiento. **Bol Med Hosp Infant Mex** 202178(2):95-101 Pancreatitis aguda.
11. **Aoki E Maese LD, Loh M, Agarwal S, Chandrasekaran V, Liang Y, et al.** Recombinant Erwinia asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL): Post hoc analysis of adverse events of interest from AALL1931. **J Clin Oncol.** 2024;42.

XIII. Organización

Recursos humanos

❖ Responsable del estudio:

Dra. Edeni Limones Moscoso

Médico residente de tercer año de pediatría

❖ Asesores de la tesis:

Dra. Perla Citlali Simon Gonzalez

Jefa del servicio de oncología pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

Dr. Elliioth Alonso Federico Quintana García

Adscrito al servicio de oncología pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

Dr. Juan Carlos Gutierrez Hernández

Adscrito al servicio de oncología pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

Dra. María Guadalupe Villafuerte Valencia

Adscrito al servicio de oncología pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala.

Adscrito al departamento de investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

Recursos materiales

- ❖ Físicos
- ⌘ Expedientes clínicos
- ⌘ Computadoras
- ⌘ Bases de datos electrónica
- ⌘ Internet
- ❖ Financieros
- ⌘ Los propios de la unidad y del investigador

XIV. Extensión

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

XV. Cronograma de actividades

Actividades	22/09/2024	22/10/2024	22/11/2024	22/12/2024	22/01/2025	22/02/2025	22/03/2025	22/04/2025	22/05/2025	22/06/2025	22/07/2025
DISEÑO DEL PROTOCOLO	X										
ACEPTACION DEL PROTOCOLO		X									
CAPTACION DE DATOS		X	X	X	X	X	X	X	X		
ANALISIS DE DATOS									X	X	
DISCUSION									X	X	
CONCLUSIONES										X	
PROYECTO DE TESIS										X	
ACEPTACION DE TESIS										X	
EDICION DE TESIS											X

Anexos

1. Cédula de captura en Access.

LLA Y TX L ASPARAGINASA

<p>EXPEDIENTE <input type="text"/></p> <p>NOMBRE <input type="text"/></p> <p>EDAD <input type="text"/></p> <p>SEXO <input type="text"/></p> <p>FECHA DE INICIO <input type="text"/></p> <p>FECHA DIAGNOSTICA <input type="text"/></p> <p>DIAGNOSTICO DE INGRESO <input type="text"/></p> <p>FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO <input type="text"/></p> <p>COMORBIDADES <input type="text"/></p> <p>COMPLICACIONES <input type="text"/></p> <p>EVOLUCION <input type="text"/></p> <p>FASE DE TRATAMIENTO <input type="text"/></p>	<p>TOMOGRAFIA PANCREATITIS <input type="checkbox"/></p> <p>TOMOGRAFIA HEMORRAGIA CEREBRAL <input type="checkbox"/></p> <p>HIPERAMONEMIA <input type="checkbox"/></p> <p>DISLIPIDEMIA <input type="checkbox"/></p> <p>ELEVACION ENZIMAS PANCREATICAS <input type="checkbox"/></p> <p>ELEVACION PFH <input type="checkbox"/></p> <p>ELEVACION PFR <input type="checkbox"/></p> <p>DISMINUCION DE TIEMPOS COAG <input type="checkbox"/></p> <p>r-L-Asparaginasa <input type="checkbox"/> L-Asparaginasa <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Evento adverso</p>
---	--

2. Consentimiento informado



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
DR. RODOLFO NIETO PADRON**

Av. Carl. Gregorio Méndez Magaña No. 2832 CP. 86100
Institución de Servicios Médicos, Enseñanza e Investigación

CONSENTIMIENTO INFORMADO

F-CI-ECC-002/013

Nombre del paciente:		
Núm. de Expediente:	Edad:	Sexo:
Lugar y Fecha:		
Tipo de Consentimiento	<input type="checkbox"/> Cirugía Mayor	<input type="checkbox"/> Donación de órganos y tejido y trasplante
	<input type="checkbox"/> Anestésico	<input type="checkbox"/> Mutilación
	<input type="checkbox"/> Tratamiento Oncológico	<input type="checkbox"/> Necropsia Hospitalaria
	<input type="checkbox"/> Procedimiento Diagnóstico y Terapéutico de Alto Riesgo	
DECLARATORIA DE CONSENTIMIENTO:		
Yo la Sra./Sr. _____ quien me identifica con _____ autorizo que mi menor hijo (a) de nombre _____ quien lo identifico con acta de nacimiento a que se le realice el procedimiento _____ que me ha explicado el Dr. (a) _____ ya que es conveniente y necesario que se lleve a cabo; y que he comprendido cuales son los beneficios así como los riesgos que se pueden presentar, por lo que autorizo al personal Médico y Paramédico de este Hospital que lleve a cabo dicho acto así como todos aquellos requeridos y derivados de las posibles complicaciones que pudiesen presentarse.		
Descripción del Procedimiento Autorizado.		
Beneficio que se espera alcanzar con el Procedimiento Autorizado.		
Riesgos en la realización del procedimiento.		
Riesgos en función de la situación clínica del paciente.		
En caso de Urgencias y/o Contingencia, Procedimientos Requeridos Autorizados.		
Nombre y Firma del Otorgante	Nombre, Firma y Cédula Profesional del médico	
Nombre y Firma de Testigo	Nombre y Firma del Testigo	

Nota: En apego a los artículos 76 al 83 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Atención Médica -1983 y al cumplimiento de la NOM-004-SSA3-2012 relativa a los manuales 4.2, 10.1, 10.1.2, 10.1.3 y 10.1.4