



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Escala predictiva de muerte para pacientes pediátricos cubanos con leucemia linfoide aguda en disfunción orgánica

Autores

Juan Antonio Figueroa Saez¹

Sergio Arturo Machín García²

Mariela Forrellat Barrios³

Luis Dairon Rodríguez Prieto⁴

Jessica Caridad Mamposo Valdés⁵

Dayana Lazara Bello Rosales⁶

¹ Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba,

figuerosa@infomed.sld.cu

³ Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba,

mforrellat@infomed.sld.cu

⁴ Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba,

ldairon@infomed.sld.cu

⁵ Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba,

jmamposo@gmail.com

⁶ Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba

aceladayi@gmail.com

Resumen

Introducción: Los sistemas de escalas están diseñados para cuantificar los datos clínicos que son difíciles de resumir por medios subjetivos, se clasifican basados en una enfermedad o condición específica y de esta forma permite predecir el pronóstico del paciente en base al diagnóstico clínico.

Objetivos: Diseñar una escala predictiva de muerte para pacientes pediátricos cubanos con leucemia linfoide aguda en disfunción orgánica.

Métodos: Se realizó un estudio multicéntrico observacional, longitudinal, prospectivo y analítico con 246 pacientes y 326 ingresos con diagnóstico de leucemia linfoide aguda en disfunción orgánica. Se realizó análisis univariado. Se probaron diferentes modelos de regresión logística binaria para seleccionar el modelo final.

Resultados: La puntuación de la escala Linfocrit fue mayor en los no supervivientes ($p < 0,001$) y la mortalidad se incrementó de forma progresiva en los pacientes con las puntuaciones más altas. El análisis de las curvas de las características operativas del receptor (ROC) mostró que el área bajo la curva (AUC) para la predicción de la mortalidad con la puntuación de la escala Linfocrit fue de 0,92.

Conclusiones: La escala Linfocrit mostró ser útil para establecer los criterios disfunción orgánica y su especificidad en el riesgo de mortalidad en los pacientes pediátricos cubanos críticos con diagnóstico de leucemia linfoide aguda.

Palabras clave: Insuficiencias orgánicas; leucemia linfoide aguda; mortalidad

Introducción

Los sistemas de escalas están diseñados para cuantificar los datos clínicos que son difíciles de resumir por medios subjetivos, se clasifican basados en una enfermedad o condición específica y de esta forma permite predecir el pronóstico del paciente en base al diagnóstico clínico.^(1,2)

Las escalas predictivas se introdujeron en el campo de los cuidados críticos en el año 1981. Dentro de estas, los instrumentos de predicción que más se utilizan son: Evaluación Crónica de Salud y Fisiológica Aguda APACHE de sus siglas en inglés (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), el puntaje simplificado de fisiología aguda SAPS de sus siglas en inglés (Simplified Acute Physiology Score), los modelos de probabilidad mortal MPM de sus siglas en inglés (Mortality Probability Models) y la evaluación secuencial de insuficiencias orgánicas SOFA de sus siglas en inglés (Sequential Organ Failure Assessment).⁽³⁾

En la disciplina pediátrica, estos índices se utilizan para evaluar la calidad médica de la atención a través de la comparación de mortalidad real con la esperada por la inestabilidad clínica de los enfermos. Las escalas más utilizadas en el en este grupo de pacientes son el riesgo de mortalidad pediátrica PRIMS, de sus siglas en inglés (Pediatric Risk Mortality) publicado en el año 1988 y el índice de mortalidad pediátrica PIM del inglés (Pediatric index of mortality) publicado en 1997.⁽⁴⁾

En la actualidad se utilizan nuevas versiones de estos instrumentos como el PIM segunda actualización en el año 2003 y el PRIMS tercera actualización realizada en el año 1993,⁽²⁾ y en los últimos cinco años el uso de la escala pediátrica Evaluación Secuencial de la Falla de Órganos (pSOFA del inglés Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score) validado para la especialidad en el año 2017,^(4,5) y para la realización de la investigación, el autor encontró que la validez predictiva de la mortalidad hospitalaria de la puntuación pSOFA presentó significación en pacientes pediátricos con leucemia linfóide aguda en disfunción orgánica.⁽¹⁸⁾

Estas escalas predictivas se construyeron en poblaciones generales de pacientes críticos, y los enfermos diagnosticados con cáncer representaron una pequeña parte de la muestra investigada, por tanto, su utilización en pacientes pediátricos oncológicos no es correcta sin los estudios de validación pertinentes.⁽⁶⁾

Al existir este problema de salud en varios países se aplican los Sistemas Pediátricos de Alerta Temprana (PEWS de sus siglas en inglés Pediatric Early Warning Systems), donde su uso está dirigido a aumentar la seguridad del paciente pediátrico oncológico, donde se sugirió el desarrollo y validación en diferentes instituciones para la adecuada atención de las insuficiencias orgánicas. En estos sistemas, a mayor puntuación, mayor inestabilidad fisiológica, lo cual debería desencadenar una respuesta temprana por parte de un equipo especializado.⁽⁷⁻⁹⁾

Desde la introducción de la iniciativa PEWS en Holanda por la Asociación de Hospitales de este país del inglés (Dutch Hospital Asociacion) con el objetivo de reducir el riesgo de mortalidad evitable en un 50% de los enfermos en cinco años.⁽¹⁰⁻¹³⁾

El objetivo de este trabajo fue diseñar un instrumento predictivo de muerte para pacientes pediátricos cubanos con leucemia linfóide aguda en disfunción orgánica.

Método

Se realizó un estudio multicéntrico observacional, de cohorte, prospectivo y analítico durante cinco años (enero del 2017 hasta enero del 2022) en las UCIP de ocho hospitales con atención al paciente con leucemia linfóide aguda: el Instituto de Hematología e Inmunología, el Hospital Pediátrico William Soler, Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla, Hospital Provincial Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Hospital Pediátrico Provincial Docente Eduardo Agramonte, Hospital Pediátrico Provincial Octavio Concep-

ción y de la Pedraja, el Hospital Docente Pediátrico Sur Dr. Antonio María Béguez César. En estos centros se hospitalizaron pacientes residentes de las provincias de Pinar del Río, Artemisa, Mayabeque, La Habana, Matanzas, Villa Clara, Cienfuegos, Sancti Spíritus, Ciego de Ávila, Camagüey, Las Tunas, Holguín, Granma, Santiago de Cuba, Guantánamo y el Municipio Especial Isla de la Juventud. Todos son hospitales docentes, uno del nivel terciario de referencia en Cuba y Latinoamérica para la atención de pacientes con leucemias agudas y el resto del nivel secundario. En las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) se admitieron 406 pacientes con leucemias agudas durante el tiempo que duró la investigación. Luego de considerar los criterios de inclusión y de exclusión, la muestra quedó conformada por 246 individuos con un total de ingresos de 326. Estos cumplieron con los criterios clínicos establecidos por los protocolos estandarizados para pacientes con diagnóstico del Síndrome de Disfunción Múltiple de órganos (SDMO) en edad pediátrica con leucemia linfocítica aguda.

Variables clínicas

Las variables descritas, se tomaron en el momento de la evaluación de todos los pacientes a partir de un registro nacional en base de datos y coordinación con el centro hospitalario, sus UCIP y departamentos de registros médicos, donde se realizó la revisión de las historias clínicas, para todas las variables se utilizaron medidas de resumen. En las variables cualitativas se usó la frecuencia absoluta y el porcentaje; en las variables cuantitativas se empleó la mediana y el 25 – 75% rango intercuartílico (RIQ).

Técnicas y procedimientos para la recolección de la información

Los datos de los pacientes se recolectaron en las primeras 24 horas de admisión y luego a las 48 horas en la UCIP y se registraron en el Modelo de Recogida de Datos (Anexo 1). Las informaciones obtenidas se almacenaron digitalmente en una planilla Excel se implementó el procesamiento estadístico. En todos los pacientes se calculó la puntuación del modelo predictivo de muerte para pacientes pediátricos cubanos diagnosticados de leucemia linfocítica aguda en disfunción orgánica (Linfocrit), pSOFA, PIM-2, PRIMS-3 en las primeras 24 h del ingreso y a las 48 horas. Se tomaron las puntuaciones más bajas para cada componente en las primeras 24 h de ingreso y se le repitió a las 48 horas y se compararon entre sí.

Procesamiento estadístico de la información

Para todas las variables se utilizaron medidas de resumen. En las variables cualitativas se usó la frecuencia absoluta y el porcentaje; en las variables cuantitativas se empleó la mediana y el 25 – 75% rango intercuartílico (RIQ). Todas las pruebas de hipótesis estadísticas se consideraron significativas con una prueba bilateral y error tipo I $\leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS versión 25. Se realizó un análisis univariado para comparar las distribuciones de las variables entre los pacientes vivos y fallecidos. Para las variables cualitativas se empleó la prueba de *chi* cuadrado (χ^2); las frecuencias esperadas fueron ≤ 5 , se utilizó el test exacto de Fisher. En las variables cuantitativas se usó la prueba *U* de Mann-Whitney. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria (RLB). Se probaron diferentes modelos de RLB para validar el modelo. Se realizó análisis de curvas de las características operativas del receptor (ROC) para evaluar la especificidad de la escala Linfocrit y discriminar entre egresados vivos y fallecidos.

Consideraciones éticas

La investigación se aprobó previamente por los Comités de Ética y los Consejos Científicos de los hospitales participantes. El estudio se realizó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, actualizada en Fortaleza, Brasil, en el año 2013.⁽¹⁴⁾ También se actuó según los principios de la ética médica: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

Resultados

Los pacientes pediátricos ingresados diagnosticados de leucemia linfocítica aguda en disfunción orgánica que requirieron de cuidados en las UCIP fueron un total de 326 ingresos con una mediana de edad de 6,1 años (RIQ 4,0 –6,0 años). La distribución de sexo existió un predominio de pacientes masculinos (58,5 % y pacientes femenina 41,4 %. En relación con el estado nutricional predominaron los pacientes normopeso 93,3%. Los pacientes de la provincia de La Habana fueron los que necesitaron en mayor cantidad los cuidados intensivos en un 13,5% (figura 1). El 71,5 % de los pacientes que se admitieron en la UCIP presentaron un choque séptico. El uso de la ventilación mecánica estuvo presente en el 24,8 % de los pacientes estudiados.

Tabla 1. Características de los pacientes analizados

Variables	Total (n =246)	Muestra estudio (n= 155)	Muestra Validación (n = 91)	p*
Edad, (años) [mediana (RIQ)]	6,0 (4,1-6,1)	6,0 (4,1-6,1)	6,0 (4,1-6,1)	0,410
Sexo [n (%)]				
Masculino	136 (60,1)	99 (58,9)	57(62,6)	0,087
Femenino	110 (39,9)	56 (41,1)	34 (37,4)	
Valoración nutricional [n (%)]				
Desnutrido	17 (5,2)	11 (4,7)	6 (6,6)	0,0667
Delgado	4 (1,2)	1 (1,4)	3 (3,3)	
Normopeso	224 (93,2)	142 (94,5)	82 (90,1)	
Sobrepeso	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Obeso	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	
Complicaciones al ingreso [n (%)]				
Choque séptico	233 (71,5)	199 (84,6)	34 (37,4)	<0,0001
Distrés respiratorio	33 (10,1)	20 (8,5)	13 (14,3)	
Insuficiencia cardíaca congestiva	2 (0,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	
Enfermedad cerebrovascular hemorrágica	17 (5,2)	9 (3,8)	8 (8,8)	
Sangrado digestivo alto	5 (1,5)	3 (1,3)	2 (2,2)	
Fallo hepático agudo	2 (0,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	
Fallo renal agudo	3 (0,9)	2 (0,9)	1 (1,1)	
Procedencia [n (%)]				
Sala Pediatría	325 (99,7)	235 (100)	90 (98,9)	0,0678
Otras UCIP	1 (0,3)	0 (0)	1 (1,1)	
pSOFA (puntos) [mediana (RIQ)]	7,0 (2,0-24,0)	7,0 (2,0-24,0)	7,2 (2,0-24,0)	0,850
Uso de ventilación mecánica [n (%)]	48 (17,3)	32 (17,2)	16(17,6)	<0,0001

RIQ, rango intercuartílico;* prueba de χ^2 para variables cualitativas y prueba U de Mann–Whitney para las cuantitativas, pSOFA, escala pediátrica secuencial de falla multiorgánica; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos

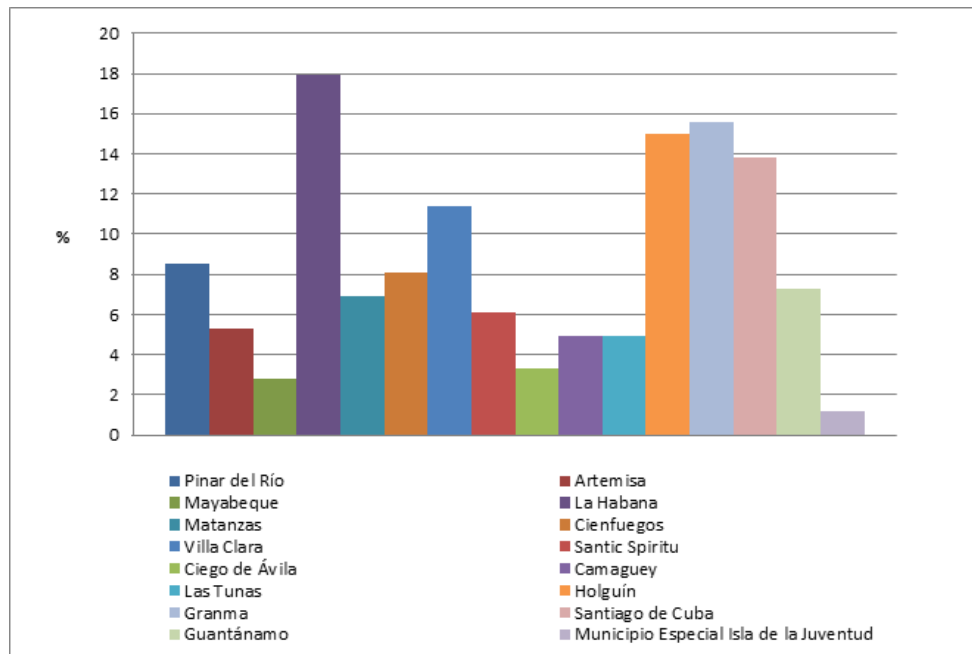


Figura 2. Distribución de pacientes por provincia de residencia

En los pacientes de la muestra de estudio se identificaron los factores relacionados con la mortalidad hospitalaria. En el estudio se reportan 46 pacientes fallecidos la cual informa una mortalidad hospitalaria del 18,7 %.

En la tabla 2 se muestran los resultados del modelo final Linfocrit seleccionado, con los análisis multivariado y regresión logística, donde se observa significación de cada una de las variables predictivas de muerte.

Tabla 2. Resultados del modelo final de regresión logística seleccionado para la mortalidad hospitalaria

Variables	β	EE	Estadístico de Wald	Odds ratio	95% IC	p
Edad < 2 años (años)	2,731	0,347	61,96	15,34	7,77-30,28	<0,0001
Ingresos en UCIP más de dos	1,705	0,355	24,37	6,03	2,91-12,34	<0,0001
Enfermedad en recaída	1,806	0,364	24,36	6,04	2,95-12,34	<0,0001
Valoración nutricional Desnutrido	2,733	0,349	61,99	15,37	7,80-30,31	<0,0001
Frecuencia cardíaca > 140 latidos/min	1,804	0,362	24,33	6,02	2,93-12,30	<0,0001

Frecuencia respiratoria > 40 respiraciones/min	1,805	0,365	24,37	6,05	2,96-12,35	<0,0001
Tensión Arterial media con apoyo de inotrópicos < 65 mmHg	2,730	0,345	61,92	15,32	7,75-30,26	<0,0001
Escala de Glasgow < 10 puntos	1,810	0,367	24,39	6,07	2,98-12,37	<0,0001
Diuresis < 0,8 mL/kg/h	1,705	0,265	22,37	4,05	1,96-11,35	<0,0001
Uso de ventilación mecánica	2,733	0,343	61,93	15,33	7,74-30,25	<0,0001
Conteo de plaquetas < 20x 10 ⁹ /L	2,631	0,247	60,96	13,34	6,77-29,28	<0,0001
Bilirrubina > 4,1 mg/dL	1,815	0,465	26,37	7,05	2,98-12,38	<0,0001
Creatinina ≥ 5 mg/dL	1,805	0,365	24,37	6,05	2,96-12,35	<0,0001
PaO ₂ -FiO ₂ < 199	2,731	0,347	61,96	15,34	7,77-30,28	<0,0001
Conteo absoluto de neutrófilos < 100 mm ³	2,531	0,147	59,96	12,34	5,77-28,28	<0,0001

Prueba C de Hosmer–Lemeshow ($\chi^2 = 9,97$; $p = 0,267$); AROC = 0,91 (95 % IC 0,87 –0,94; $p < 0,0001$), β , coeficiente de regresión; EE, error estándar de β ; IC, intervalo de confianza; Ln, logaritmo natural.

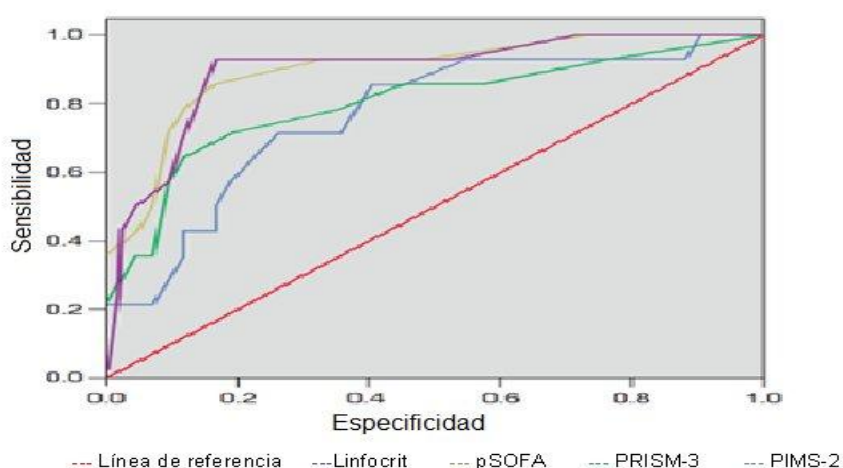
En la tabla 3 se muestra el sistema de escala pronóstica Linfocrit diseñado. La escala está compuesta por dos componentes: componente uno (clínico) y componente dos (variables bioanalíticas).

Tabla 3. Escala predictiva de muerte en pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia linfocítica aguda en disfunción orgánica (Linfocrit)

Variables	Puntos
Componente clínico	
Edad < 2 años	0-3
Número de ingresos en UCIP	0-3
Enfermedad en recaída	0-3
Valoración nutricional (percentiles) desnutrido	0-3
Frecuencia cardíaca > 140 latidos/min	0-1
Frecuencia respiratoria > 40 respiraciones/min	0-1
Tensión arterial media con apoyo de inotrópicos < 70 mmHg	0-1
Estado de conciencia (Escala de Glasgow < 10 puntos)	0-1
Diuresis < 0,8 mL/kg/h	0-1
Uso de ventilación mecánica	0-3
Componente bioanalítico	

Conteo de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$	0-3
Bilirrubina $> 4,1 \text{ mg/dL}$	0-1
Creatinina $\geq 5 \text{ mg/dL}$	0-1
PaO ₂ -FiO ₂ < 199	0-2
Conteo absoluto de neutrófilos $< 1500 \text{ mm}^3$	0-3
Puntuación total (Componente clínico)	0 - 20
Puntuación total (Componente bioanalítico)	0 - 10

En relación a los modelos predictivos generales, el modelo Linfocrit tuvo mejor rendimiento, pues su discriminación fue excelente, con un AROC de 0,92. En la figura 2 se muestran las curvas ROC para los modelos Linfocrit, pSOFA, PRIMS 3 y PIMS 2.



Discusión

Los pacientes incluidos en esta investigación tuvieron como características la edad entre cuatro y seis años. La LLA es una enfermedad que aparece a cualquier edad inclusive en los adultos; sin embargo, la incidencia se incrementa en la edad pediátrica. Según Machín y cols., la edad promedio en los pacientes que presentan una LLA es de 6,1⁽¹⁵⁾ resultado que coincide con los hallazgos de la presente serie. Estos argumentos indican que los pacientes no solo presentan el agravante de la enfermedad oncológica, sino también la inmadurez de los mecanismos fisiológicos de respuesta al estrés propio de la infancia y los mecanismos inmunológicos de defensa, todo lo que genera un mayor riesgo de complicaciones y muerte.^(16,17)

En un reciente estudio con 45 pacientes, el autor Figueroa y Cols¹⁸; informó que el grupo de edad comprendido de uno a cuatro años fue el que más predominó en un estudio realizado en Cuba Instituto de Hematología e Inmunología donde no existió diferencias con lo descrito en literatura internacional y si con los resultados obtenidos en la investigación donde el grupo de mayor mortalidad fueron los menores de dos años es preciso decir que la investigación incluye otros centros del país.⁽¹⁹⁾

En el estudio predominó el sexo masculino, resultado que concuerda con la literatura nacional e internacional. Algunas investigaciones afirmaron que el sexo influye sobre la liberación de citoquinas por lo que son más susceptible a las infecciones que las hembras.^(18, 19,20)

En cuanto al estado nutricional, la mayoría de los pacientes afectados estaban con una valoración nutricional adecuada. Este resultado difiere de lo que informan las investigaciones, ya que más de una tercera parte de los pacientes pueden estar desnutridos, aunque en el presente estudio se observa 62,5 % de los pacientes fallecidos estaban con una desnutrición, este resultado coincide con un estudio realizado en Cuba donde el 50% de los fallecidos presentaron esta condición y coincide según lo descrito en investigaciones internacionales, donde entre 20 y 60 % de niños hospitalizados con enfermedades no transmisibles como la LLA presentaron malnutrición en el momento de su ingreso.^(18,21)

En cuanto a la provincia de residencia, los pacientes con mayor número de complicaciones que requirieron de una atención especializada en UCIP fueron de la provincia de La Habana, este resultado coincide con la serie analizada por Machín y col; donde expresaron que el mayor número de casos en La Habana, Holguín y Santiago de Cuba puede estar relacionado con que existe una mayor proporción de población infantil en estas provincias, según datos del Censo de la población cubana del 2012.^(15,21)

La edad menor de dos años, la desnutrición, el número de ingresos más de dos en UCIP y el estado de la enfermedad en recaída observada en 80 pacientes fueron los factores de alto riesgo en combinación con signos clínicos y resultados de investigaciones compatibles con insuficiencias orgánicas como la frecuencia cardíaca más de 140 latidos por minutos, frecuencia respiratoria con más de 40 respiraciones por minuto, un TAM disminuida con apoyo de inotrópico por debajo de 65 mmHg una escala de Glasgow menor de 10 puntos, el uso de la ventilación mecánica, plaquetas menor de 20×10^9 , bilirrubina y creatinina aumentadas, una relación ventilación perfusión y un conteo global de neutrófilos disminuidos presentes en la enfermedad y que se relacionaron en la mayoría de los casos estudiados con la mortalidad hospitalaria identificados en los diferentes modelos multivariados de RLB que se exploraron.⁽²¹⁻²⁴⁾

La mejora en el rendimiento que se obtuvo con el nuevo modelo Linfocrit también se explica por la composición de los pacientes que se estudiaron; esto es, a diferencia de los modelos pronósticos generales, en la escala Linfocrit se creó y validó solo en pacientes pediátricos diagnosticados de LLA en disfunción orgánica.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

El nuevo modelo diseñado mide las alteraciones fisiopatológicas agudas y las insuficiencias orgánicas de los pacientes (mediante las variables de la escala pSOFA), tiene en cuenta el uso de un método de apoyo vital poderosamente asociado con la mortalidad en los pacientes pediátricos críticos con LLA (ventilación mecánica invasiva) e incorpora variables específicas del paciente pediátrico diagnosticado de LLA (edad menor de dos años, la desnutrición, el número de ingresos en UCIP y estado de la enfermedad en recaída) se relacionaron con la mortalidad de los sujetos de estudio. Por lo que, no llama la atención que el ajuste y la discriminación del nuevo modelo Linfocrit sea mejor al observado con los modelos predictivos generales.⁽²⁰⁻²⁴⁾

CONCLUSIONES

La escala Linfocrit mostró ser útil para la predicción de la mortalidad a las 48 horas en los pacientes pediátricos diagnosticados de LLA con SDMO en la UCI con una especificidad superior en este sentido al de las escalas pSOFA, PRISM-3 y PIM-2.

REFERENCIAS

1. Schellongowski P, Kiehl M, Kochanek M, Staudinger T, Beutel G, on Behalf of Intensive Care in Hematologic-Oncologic Patients. Intensive care for cancer patients. An interdisciplinary challenge for cancer specialists and intensive care physicians. *Memo*. 2016; 9: 39-44.
2. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981; 9: 591-597.
3. Vásquez Aida, Herrera-Pérez Eder, Tantaleán José, Escalante-Kanashiro Raffo. PRISM como predictor de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú 2012. *Acta méd. peruana* [Internet]. 2016 Ene [citado 2022 Ene 10]; 33(1): 9-14.
Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000100003&lng=es.
4. A.S.Sayed, O.M.Abd El Haie and A. A. Shehata. Sequential Organ Failure Assessment [SOFA] Score in the Pediatric Intensive Care Unit. *BJAS Internet* 2018 (Citado) 10 enero de 2022 Vol.(3) Issue(2) (5-11) Disponible en: <http://bjas.bu.edu.eg>.
5. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN, Pène F, Salluh JJ, Staudinger T. Adaptation and validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatric*. 2017 (171):1723-52.
6. Martos Benítez F.D. Escala predictiva de muerte para pacientes oncológicos en estado crítico [Tesis para optar por el grado de Doctor en Ciencias Biomédicas]. Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. 2018.
7. Dean NP, Fenix JB, Spaeder M, Levin A. Evaluation of a Pediatric Early Warning Score Across Different Subspecialty Patients. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2017 [citado 7 abr 2020]; 18 (7):655-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28445240>.
8. Chapman SM, Maconochie IK. Early warning scores in pediatrics: an overview. *Arch Dis Child* [Internet]. 2019 [citado 7 abr 2020]; 104 (4):3959.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413488>.
9. De Groot JF, Damen N, de Loos E, van de Steeg L, Koopmans L, Rosias P, et al. Implementing paediatric early warning scores systems in the Netherlands: future implications. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 27 oct 2021]; 18(1):128. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625600>.
10. Brown SR, Martínez García D, Agulnik A. Scoping Review of Pediatric Early Warning Systems (PEWS) in Resource-Limited and Humanitarian Settings. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 7 abr 2020]; 6:410. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30671424>.

11. Sambeeck SJV, Fuijkschot J, Kramer BW, Vos GD. Pediatric Early Warning System Scores: Lessons to be Learned. *J Pediatric Intensive Care* [Internet] 2018 [citado 18 may 2021]; 7(1):27-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31073463>.
12. Agulnik A, Cardenas A, Carrillo AK, Bulsara P, Garza M, Alfonso Carreras Y, et al. Clinical and organizational risk factors for mortality during deterioration events among pediatric oncology patients in Latin America: A multicenter prospective cohort. *Cancer* [Internet]. 2021 [citado 12 ago 2021]; 127(10):1668-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33524166>.
13. Agulnik A, Mendez Aceituno A, Mora Robles LN, Forbes PW, Soberanis Vasquez DJ, Mack R, et al. Validation of a pediatric early warning system for hospitalized pediatric oncology patients in a resource-limited setting. *Cancer* [Internet]. 2017 [citado 20 dic 2019]; 123(24):4903-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881451>.
14. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza, Brazil. 2013 En línea [consultado 2021 Mar. 09]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>.
15. Machín García SA, Leblanch Fernández CC, García Caraballoso MB, Escalona Vives Y, Álvarez Molina I, Plá Del Toro MJ, et al. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2020[citado 30/05/2019]; 36 (1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/11036>.
16. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol*. 2017 [citado 30/05/2019]; 4(5):e202-e217. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411119/>
17. Garza M, Graetz DE, Kaye EC, Ferrara G, Rodríguez M, Soberanis Vásquez DJ, et al. Impact of PEWS on Perceived Quality of Care During Deterioration in Children With Cancer Hospitalized in Different Resource-Settings. *Front Oncol* [Internet]. 2021 [citado 12 agosto 2021]; 11:660051. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34249696>.
18. Figueroa-Saez JA, Rodríguez-Prieto LD, Mamposo-Valdez JC. Disfunción Orgánica en pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia linfocítica aguda en el Instituto de Hematología e Inmunología: *Revista Cubana de Hematología e Inmunología*. 2021; 37 (3): 3-4.
19. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana contra el Cáncer. Estadísticas importantes sobre la leucemia en niños. 2019 Feb [acceso 02/05/2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemiaeninos/acerca/estadisticasclave.htm>.
20. Informe final. Censo de Población y Viviendas 2012 -Resumen adelantado -Resultados definitivos de indicadores seleccionados en Cuba, provincias y municipios. Población total por grandes grupos de edades, centenarios e indicadores de envejecimiento según provincias y municipios. p.61. [acceso 15/07/2019]. Disponible en <http://www.one.cu/publicaciones/cepde/cpv2012/20131107resumenadelantado/Tablas/3.pdf>.

21. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2019 Abril [acceso 15/06/2019]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=1&data_type=1&graph_type=2&compareBy=age_range&chk_sex_1=1&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&chk_race_1=1&chk_age_range_1=1&chk_age_range_15=15&chk_data_type_1=1&advopt_precision=1&advopt_display=2&showDataFor=sex_3_and_race_1_and_data_type_1.
22. Agramón-Velázquez R, Haro-Acosta ME, De León-Figueroa R, et al. Factores de riesgo medioambientales asociados a leucemia linfoblástica aguda en niños. Casos y controles. *Residente*. 2017;12(3):84-88.
23. Taicz Moira, Pérez M. Guadalupe, Reijtman Vanesa, Mastroianni Alejandra, Escarra Florencia, García M. Eva et al. Epidemiología y factores de riesgo de internación prolongada en niños con leucemia y bacteriemia. Estudio de cohorte. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2018 [citado 2022 Mar 22] ; 35(3): 233-238. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182018000300233&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000300233>.
24. Martínez Novack, María Claudia, María Teresa Beatriz Ortiz Ortiz, and Bruno Enrique Castañeda Carbajal. "Asociación entre la desnutrición y la sobrevida libre de evento a 5 años en niños y adolescentes entre 0 y 14 años con Leucemia Linfática Aguda, diagnosticados entre el año 2005 y 2010 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú." 2017.