

Efectos adversos de la quimioterapia en pacientes infantes con leucemia linfoblástica aguda

Adverse effects of chemotherapy in infant patients with acute lymphoblastic leukemia

Luis Alberto Fajardo Mendieta¹, Martha Leonor Castillo²

Recibido: 13 de septiembre de 2024

Aceptado: 12 de noviembre de 2024

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), también conocida como leucemia linfocítica aguda, es la neoplasia maligna más común y debilitante en la infancia, representando aproximadamente el 80% de los casos de leucemia en niños. A pesar de ser una de las leucemias agudas con las tasas de curación más altas, gracias a la intensificación de los protocolos de quimioterapia, sigue generando efectos adversos en los pacientes pediátricos.

La quimioterapia, principal tratamiento para esta enfermedad, no solo destruye las células cancerosas, sino que también ralentiza su crecimiento. Sin embargo, su aplicación no está exenta de complicaciones, que en algunos casos superan las propias de la enfermedad. Entre las principales complicaciones que presentan mayor incidencia se encuentran las afecciones neurológicas, musculoesqueléticas, bucodentales y metabólicas, todas ellas asociadas, en su mayoría, a la toxicidad de los medicamentos administrados. Estas complicaciones afectan significativamente el desarrollo físico, psicomotor y la calidad de vida de los niños que padecen esta forma de leucemia hematológica.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, quimioterapia, efectos adversos

1. Estudiante de Bacteriología y Laboratorio Clínico.

2. Bacteriologa y laboratorista clínica; Mg Evaluacion en Educacion.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) also known as acute lymphocytic leukemia is the most frequent debilitating, degenerative and multifaceted malignant neoplasm in childhood, accounting for about 80% of these leukemias. It is one of the acute leukemias with the highest cure rates, product of the intensification in the application of the different chemotherapy protocols, even so, it causes adverse effects in infant patients with ALL. Chemotherapy is the main method used as a treatment which not only destroys but also slows down the growth of cancer cells and healthy cells, despite this it has been shown that it generates different complications from those of the disease. Among the main complications with the highest incidence, neurological, musculoskeletal, oral and metabolic conditions stand out, particularly associated with toxicity due to administered drugs, which affect physical and psychomotor development and the quality of life of patients suffering from this hematological malignancy in kids.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, chemotherapy, adverse effects

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un tipo de cáncer que se caracteriza por la producción excesiva de células inmaduras de tipo linfóide, que se presenta por un error en la cadena de ADN de las células en médula ósea, la cual es distribuida en sangre periférica. Es la neoplasia maligna de mayor frecuencia en la infancia y representa alrededor del 75-80% de las leucemias agudas y su incidencia es de aproximadamente 3 a 4 casos por cada 100.000 niños (1). No en to-

dos los casos se puede conocer si los factores genéticos son responsables primarios de este tipo de cáncer y aunque la cifra que un niño padezca LLA, es baja, esto se contrarresta con la expectativa de vida a esta enfermedad sin un tratamiento inmediato (1-2).

La quimioterapia es el principal método empleado como tratamiento para destruir las células cancerosas de la LLA; este fue el primer cáncer diseminado que se demostró que era curable con quimioterapia e irradiación (3-4). Es una técnica terapéutica

que consiste en la administración de sustancias químicas que actúan a través del torrente sanguíneo atacando a las células cancerosas que crecen o se multiplican por el organismo, convirtiéndose en un tratamiento útil en esta clase de patología.

El tratamiento quimioterapéutico empleado para los niños diagnosticados con LLA incluye las fases de inducción a la remisión, consolidación/intensificación y mantenimiento. En la fase de inducción a la remisión, cuya duración es de generalmente 4 semanas, se administra medicamentos como dexametasona o prednisona y se combina con 2 o más fármacos quimioterápicos como la vincristina y asparaginasa. La segunda fase generalmente, más exhaustiva, disminuye el número de células cancerosas que persisten en el cuerpo combinando diferentes medicamentos, como la administración continua o discontinua de dexametasona. En cuanto a la fase de mantenimiento, los glucocorticoides se pueden administrar en forma de pulsos en combinación con vincristina para dar un seguimiento de cómo avanza la enfermedad (5).

Desde los años sesenta la tasa de curación de LLA en pacientes pediátricos ha mejorado en aproximadamente un 90%, lo cual ha sido adjudicado a la intensificación en la aplicación de los diferentes protocolos de qui-

mioterapia (6). Sin embargo, se ha demostrado que este tratamiento genera contraindicaciones tardías que pueden persistir años después del diagnóstico inicial, por tanto, el objetivo de los protocolos clínicos actuales es reducir las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de la quimioterapia (7).

Se ha reportado que los pacientes pediátricos con LLA pueden desarrollar recaídas por recurrencia de la enfermedad o neoplasias secundarias al tratamiento, que alteran su desarrollo físico con gran repercusión en el sistema musculoesquelético. Estas repercusiones están dadas principalmente en el desempeño muscular, movilidad de las extremidades, funcionalidad, postura y plenitud articular, afectando su calidad de vida (8). Las complicaciones se pueden asociar a la osteonecrosis, definida como la muerte del tejido óseo y atribuida a la administración de diferentes medicamentos quimioterapéuticos como los esteroides y corticoides (9).

Por otra parte, estudios han demostrado que los niños afectados por la LLA desarrollan complicaciones en la cavidad oral, que se pueden presentar por producto de la infiltración de células leucémicas en los tejidos bucales y en el desarrollo del tratamiento. Entre las manifestaciones orales, se destaca principalmente la mucositis oral,

la cual es una lesión ulcerativa, dolorosa e inflamatoria que ocurre como efecto adverso durante la quimioterapia y altera la nutrición y salud general de los niños (10).

Entre las complicaciones neurológicas derivadas del tratamiento de la LLA, se encuentran eventos cerebrovasculares en el sistema nervioso central. Estas manifestaciones son efectos producidos por medicamentos usados en el tratamiento, los cuales en algunos casos generan complicaciones inmediatas o tardías que pueden ser de gran peligro para el infante debido a que logran presentar eventos tromboembólicos y hemorrágicos a nivel intracraneal (11).

Por último, se presenta otras complicaciones a nivel metabólico donde los medicamentos como la L-asparaginasa generan un desequilibrio en el organismo lo cual puede generar diferentes reacciones adversas como la pancreatitis, hiperglucemia y diabetes mellitus, las cuales puede deberse a la alteración de hormonas reguladoras de la glucosa o insulina (12).

El objeto de esta revisión es identificar los posibles efectos adversos de la quimioterapia en pacientes infantiles con LLA, ya que sigue siendo el principal método empleado para el tratamiento de este tipo de leucemia, pero puede llegar a generar diferen-

tes efectos contraproducentes que se desarrollan en el organismo a corto, mediano y largo plazo.

Materiales y Métodos

En el presente artículo se realizó una revisión bibliográfica de los estudios relacionados con los efectos adversos de la quimioterapia en niños con LLA, de acuerdo con los textos disponibles en castellano, inglés, portugués y francés de las principales bases de datos electrónicas como PubMed, ScIELO, Redalyc y Science Direct. La búsqueda bibliográfica se realizó combinando los términos de búsqueda: leucemia linfoblástica aguda (acute lymphoblastic leukemia), niños (children), quimioterapia (chemotherapy) y efectos adversos (adverse effects).

Este artículo se limitó a los estudios relacionados a la LLA publicados entre los años 2000 y 2022. Para la selección de los estudios de interés, se consideraron criterios de inclusión como casos clínicos, artículos científicos y estudios de relevancia académica, cuya población objetivo fueran niños con LLA. Los estudios que no guardaron relación con el artículo, que contenían información incompleta y no se encontraron asociados con la población objetivo, fueron excluidos.

Las listas de referencias de los estudios seleccionados también fueron revisadas para identificar estudios adicionales. Entre los que se descartaron referencias asociadas a otro tipo de leucemia, aquellas que no estaban relacionadas con pacientes infantiles y con los criterios de exclusión anteriormente mencionados. Los tipos de estudios seleccionados en la revisión incluyeron: estudios transversales, prospectivos, retrospectivos, cualitativos y de revisión.

Resultados

Complicaciones cerebrovasculares

Diferentes estudios han observado que entre el 3,6% y 11% de los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA, desarrollaron complicaciones de tipo neurológico durante el tratamiento (11,13-15). Entre las manifestaciones cerebrovasculares observadas, se destaca el desarrollo de eventos hemorrágicos, tromboembólicos y de neurotoxicidad asociada a fármacos (16). Estos últimos, se han relacionado particularmente con ciertos agentes quimioterapéuticos como el metotrexato y la L-asparaginasa, que predisponen al paciente a una serie de eventos cerebrovasculares (17).

La hemorragia intracraneal es una ocurrencia rara pero de importancia

crítica en niños con LLA, que ocurre en alrededor del 5% de los pacientes infantiles y se encuentra asociada a un alto riesgo de mortalidad (14, 18). Un estudio de caso observó una hemorragia cerebral mortal en una niña de 12 años tratada por LLA tras recibir tres inyecciones de L-asparaginasa, presentando hipofibrinogenuemia, asociada a trombocitopenia (19). Lo anterior, se encontró relacionado con el riesgo protrombótico de este fármaco, el cual se ha demostrado que en alrededor del 43% de los infantes tratados por LLA produce una reducción significativa en el nivel de fibrinógeno, proteína encargada del proceso de coagulación (20).

Otros estudios han asociado a la L-asparaginasa con eventos cerebrovasculares trombóticos, producto del agotamiento de las proteínas plasmáticas involucradas en la coagulación y la fibrinólisis (21). Un metaanálisis de 17 estudios centrados en las complicaciones trombóticas en niños con LLA encontró que la incidencia general de trombosis fue del 5,2 % y la administración más prolongada de L-asparaginasa se asoció con una mayor incidencia de esta afección (22). Aproximadamente un 1-2% de los pacientes con LLA tratados con L-asparaginasa desarrollaron trombosis del seno venoso cerebral (11,17,21,23).

Por otra parte, se ha relacionado la prevalencia de complicaciones neurológicas con la administración de fármacos, siendo la leucoencefalopatía la manifestación más común de neurotoxicidad por medicamentos (13,14,17,24,25). Estudios han informado que el aumento de la exposición a mayores dosis acumuladas de metotrexato intravenoso influyó en la prevalencia de leucoencefalopatía en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento para la LLA (25,26). Entre los factores de riesgo, se ha observado que la leucoencefalopatía fue más frecuente en los casos de menor edad, presentando episodios de convulsiones focales, hemiparesia ipsilateral, parálisis del nervio facial, ataxia y estado mental alterado (14,26). Se ha observado que la leucoencefalopatía es en su mayoría transitoria y su prevalencia disminuye después de la finalización del tratamiento, sin embargo, si no se diagnostica y trata rápidamente, puede provocar daño neurológico permanente (26).

Cabe resaltar, que alrededor del 56% de las complicaciones neurológicas derivadas del tratamiento, se desarrollaron durante el período de inducción a la quimioterapia (13). La hemorragia intracraneal y la trombosis ocurren preferentemente al inicio o durante el tratamiento de inducción de la quimioterapia debido a la trombocitopenia y la coagulopatía (19, 21). Los

eventos de neurotoxicidad, particularmente la encefalopatía en pacientes con LLA, se diagnosticaron durante la inducción en el 55% de los casos (17) y otras complicaciones neurológicas observadas como la epilepsia y convulsiones, ocurren principalmente durante la fase de mantenimiento (14).

Complicaciones musculoesqueléticas

Más del 50% de los pacientes pediátricos con LLA, reportaron molestias musculoesqueléticas al inicio del diagnóstico, representadas por artritis, artralgia, dolor óseo y dolor musculoesquelético en rodillas, tobillos y codos (27). Por su parte, entre las complicaciones musculoesqueléticas durante y posteriormente a la quimioterapia, se ha visto el desarrollo de fracturas y una reducción en el contenido mineral óseo en los pacientes tratados por LLA (28, 29).

La incidencia de fracturas en estos pacientes durante y después de finalizado el tratamiento fue de un 16%, porcentaje que por lo general se da 12 meses después del inicio de la terapia, 28% desde el diagnóstico hasta los 5 años de la suspensión del tratamiento y 32,5 % durante 6 años después del inicio de la administración de glucocorticoides. La dexametasona y prednisona se asociaron con un mayor riesgo de fracturas y la reducción de la densidad mineral ósea (DMO) de

la columna vertebral asociado con un aumento del 80% de fracturas vertebrales (30-32).

Estudios han registrado una DMO volumétrica lumbar y volumétrica femoral en pacientes pediátricos significativamente reducida al momento de completar la quimioterapia (29)(33). Un estudio demostró que la DMO a nivel de columna lumbar y el tejido magro fue significativamente menor en los pacientes pediátricos al completar la fase de inducción de la remisión con quimioterapia (34). Los pacientes que recibieron dosis más altas de agentes quimioterapéuticos, presentaron una mayor disminución de la DMO durante el curso de la terapia (35). A pesar de que la DMO se redujo rápidamente en las semanas en las que la quimioterapia fue relativamente intensiva, después de completar el tratamiento la DMO y la composición corporal tendieron a mejorar (36).

Por otra parte, estudios han señalado que la osteonecrosis es una complicación grave del tratamiento en estos pacientes, esto asociado al tratamiento con corticosteroides de uso intensivo (37)(38). La osteonecrosis ocurre alrededor del 15 % al 38 % de los niños con LLA y se relaciona principalmente al uso de la L-asparaginasa y la daunorrubicina las cuales producen un efecto químico que desmineraliza

la producción ósea y conlleva a una muerte celular (9,31-40).

Complicaciones bucodentales

Diversos estudios han evaluado las manifestaciones orales por medio de un examen clínico de los tejidos bucales (examen intraoral), en pacientes pediátricos con LLA que recibieron quimioterapia, Tabla 1. La lesión oral más frecuentemente informada es la mucositis, la cual se desarrolló en aproximadamente el 38,77% y 98% de los pacientes pediátricos tratados por LLA (10,41-45). Siendo más común durante las fases de inducción de la remisión y mantenimiento del tratamiento antineoplásico (10, 41,43).

Tabla 1. Manifestaciones orales de los estudios que evalúan las complicaciones bucales debidas a la quimioterapia en pacientes con LLA.

Autores	Objetivo	Muestra	Manifestaciones bucales más frecuentes
Juárez-López et al (10)	Determinar la prevalencia de patologías bucales en pacientes pediátricos con LLA con y sin tratamiento QT.	103 pacientes de 4 a 15 años de edad (67 niños y 36 niñas).	Mucositis (98%), úlceras (90%), gingivitis (86%) y candidiasis (78%).
de Oliveira et al (41)	Evaluar las manifestaciones orales en niños que reciben tratamiento antineoplásico para la LLA	36 pacientes entre 2 y 15 años de edad (21 niños y 15 niñas).	Mucositis (73,3%), sangrado gingival (30%), infecciones herpesvirales (26,7%), candidiasis (23,3%) y parotiditis (10%).
Ponce-Torres et al (42)	Determinar la prevalencia de manifestaciones bucales en pacientes pediátricos con LLA que reciben quimioterapia.	49 niños con LLA entre 2 y 14 años de edad.	Gingivitis (91,84%), caries (81,63%), mucositis (38,77%), periodontitis (16,32%), queilitis (18,36%), herpes (12,24%) y gingivostomatitis (2,04%).
Azher et al (43)	Evaluar el estado de salud bucal de los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que reciben quimioterapia.	94 pacientes de ambos sexos en el grupo de edad de 2 a 14 años.	Gingivitis (22,3%) y Mucositis (15,9%)
Pereira Pinto et al (44)	Evaluar los aspectos clínicos de la mucosa oral de niños con LLA.	33 niños tratados por LLA, entre los 2 y los 15 años.	Mucositis (42,4%)
Parra et al (45)	Evaluar los cambios en el estado de salud oral de niños menores de 14 años con LLA antes y después del tratamiento con quimioterapia.	32 niños menores de 14 años con LLA.	Mucositis (75%) y gingivitis (75%).

La mucositis se manifestó entre los tres y cinco días de iniciada la inducción y afectó con mayor frecuencia a la mucosa yugal y labial, lo que se explica por el hecho de ser zonas de mucosa no queratinizada (10,41). La mayor frecuencia de mucositis se observó en rangos de mayor severidad con dolor, causando episodios de eritema oral, ulceración, intolerancia a

líquidos y necesidad de alimentación parenteral (10, 44).

Un estudio de caso demostró que el desarrollo de mucositis en niños se correlacionó con el tratamiento basado en metotrexato, lo que pudo explicarse por la acción citotóxica de este fármaco en la mucosa oral (46). Se ha comprobado que en promedio el 40%

de los niños tratados con quimioterapia por metotrexato sufrieron complicaciones de leves a graves, entre las que se encuentra la mucositis (43, 44).

La gingivitis fue la segunda manifestación oral más común en el tratamiento, y su participación en niños con LLA fue de alrededor del 22,2% y 91,84% (10, 42-45). La prevalencia de inflamación gingival fue más alta en la fase de mantenimiento de la quimioterapia (41). Además, la incidencia de esta manifestación se encontró relacionada con una mala higiene bucal, al igual que de la fase del tratamiento (42).

Por otra parte, se ha reportado que pacientes bajo tratamiento quimioterapéutico presentaron una disminución en la función salival elevando el riesgo de otras manifestaciones (42-45). La disminución del flujo salival puede causar dificultad para masticar y en general un aumento significativo en la prevalencia de infecciones como candidiasis, periodontitis y caries debido a la alteración de la flora oral (47).

Alteraciones metabólicas

La hiperglucemia es una de las principales complicaciones metabólicas reportadas en el tratamiento de la quimioterapia en pacientes infantiles con LLA, siendo comúnmente relacionada al uso de corticosteroides.

Estudios han determinado una incidencia de hiperglucemia entre el 6% y 20% de los pacientes que recibieron L-asparaginasa, asociando el uso de este fármaco con una producción reducida de insulina (12, 48-50). En relación con la etapa del tratamiento, la mayoría de los episodios de hiperglucemia ocurrieron durante el protocolo de inducción (49).

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de hiperglucemia, se ha reportado la edad, el sobrepeso y los antecedentes familiares de diabetes mellitus (12). Se identificó que los niños mayores de 10 años tenían más probabilidades de desarrollar esta afección en comparación con los niños más pequeños (48). Adicionalmente, el sobrepeso (Índice de masa corporal mayor o igual al percentil 95) fue un factor de riesgo significativo, ya que el paciente tenía más probabilidades de requerir insulina (50). Entre los pacientes que desarrollaron hiperglucemia, el 100% se encontraban en promedio de este rango de edad y reportaron antecedentes familiares de diabetes (50).

Un estudio de caso observó un paciente el cual desarrolló una pancreatitis donde reflejaba dolor abdominal, anomalías a nivel del páncreas y niveles elevados de amilasa sérica característicos de esta complicación, después de la fase de inducción, tiempo

en el que la enfermedad suele desarrollarse de mayor manera en el tratamiento con diferentes medicamentos quimioterapéuticos, en el más representativo se encontraba la L-asparaginasa. (51) De igual manera realizaron estudios en donde se analizaron 266 casos de LLA donde el 6,7% presentaban pancreatitis en niños relacionada al uso de la L-asparaginasa (52). Por otra parte, estudios han reportado en promedio una incidencia de pancreatitis del 8% en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con L-asparaginasa para la LLA (53-55).

Estudios encontraron que los corticosteroides y la L-asparaginasa utilizados en el tratamiento de LLA pediátrica pueden causar diabetes mellitus inducida por fármacos (56). Lo que provoca una alteración en los niveles de electrolitos en sangre con complicaciones a nivel renal y de esta manera ser más susceptible a contraer infecciones por microorganismos.

Discusión

La LLA en pacientes pediátricos es una complicación debilitante asociada a la propia enfermedad y a la aplicación de diferentes protocolos de quimioterapia. Aunque la tasa de curación por tratamientos quimioterápicos ha tenido un impacto positivo en la mayoría

de los casos, es importante determinar los efectos que se puedan generar durante el tratamiento o posterior a este. La mayor parte de los estudios sobre la quimioterapia en niños con la LLA, reportaron eventos adversos, entre los que predominaron las alteraciones inducidas por fármacos utilizados en la quimioterapia como la L-asparaginasa y el metotrexato (12, 21-25,53).

Aunque la L-asparaginasa tiene un papel relevante en el tratamiento de la LLA, se ha demostrado que genera efectos negativos en los diferentes puntos de la terapia, desarrollando reacciones de hipersensibilidad e inhibición de síntesis de proteínas (56). A nivel neurológico, inmunitario y metabólico, se encuentran afectaciones en la coagulación en el caso de trombosis o hemorragias, infecciones a nivel de mucosas y tejidos, y de hiperglucemia, respectivamente. (12, 31, 52).

Las dosis de Asparaginasa y metotrexato incorporados en el tratamiento de la LLA, llevaron a los pacientes a ser más propensos de desarrollar leucoencefalopatías y eventos tromboembólicos, por lo que se debe tener en cuenta las consecuencias a nivel neurocognitivo y en calidad de vida de los pacientes después de finalizado el tratamiento y ver si en realidad no desarrollaron algún tipo de secuela (11,22,25).

Uno de los efectos adversos de la quimioterapia como tratamiento para la LLA es la afectación de la capacidad de las mucosas para regenerarse, favoreciendo la aparición de alteraciones bucales, que alteran la nutrición y salud general de los niños. Estas alteraciones se pueden disminuir con una prevención y/o control aplicando una buena higiene bucal, una buena hidratación, dieta blanda y evitando enjuagues con alcohol (10).

Por otro lado, es de conocimiento que las células cancerosas consumen de una forma excesiva azúcar para alimentar su rápido crecimiento, medicamentos como la L-asparaginasa retrasa o inhibe la producción de proteínas transportadoras de azúcar por lo que no puede reproducirse y sirve como tratamiento de eficacia, sin embargo, puede generar efectos citoquímicos/citotóxicos que pueden generar complicaciones musculoesqueléticas y metabólicas especialmente (31,50).

Los medicamentos quimioterapéuticos prolongados generan secuelas a nivel musculoesquelético y en el desarrollo del niño las cuales después de finalizado el tratamiento generan consecuencias en su actividad y/o rendimiento físico y como consecuencia afecta la calidad de vida del paciente (8).

Referencias

1. Lustosa D, de Almeida F, Cavalcante F, de Oliveira M. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. julio de 2015
2. Lassaletta-Atienza A. Leucemias. *Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integral*. 2012;XVI(6):453-462
3. Young Y, Miller: Incidence or malignant tumours in U.S. children. *J. Pediatr* 1975;86: 254-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714852/>
4. Pui CH, Evans W: Drug Therapy: Acute lymphoblastic leukemia. *New Engl J Med* 1998; 339:9 605-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407512/>
5. VelentzaL, ZamánF, SavendahlL. Bone health in glucocorticoid-treated childhood acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev. Oncol hematol*. 2021;168:103492
6. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2524-2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031. PMID: 33054110; PMCID: PMC7604619.
7. Pui CH, Evans WE. Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. *N. ingl. J. Med* 2006;354(2):166-78. <http://doi.org/cggrpn>.
8. Rodríguez MC, Galván DM. Efectos de la quimioterapia en el sistema músculo esquelético de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Universidad y Salud* (2014). Disponible en: <https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/2379>

9. Aricò M, Boccalatte MF, Silvestri D, Barisone E, Messina C, Chiesa R, Santoro N, Tamaro P, Lippi A, Gallisai D, Basso G, De Rossi G; Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. Osteonecrosis: An emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2003 Jul;88(7):747-53. PMID: 12857552.
10. Juárez-López MLA, Solano-Silva MN, Fragoso-Ríos R, et al. Alteraciones bucodentales en niños con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(2):132-135.
11. Kuskonmaz B, Unal S, Gumruk F, Cetin M, Tuncer AM, Gurgey A. The neurologic complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients excluding leukemic infiltration. *Leuk Res*. 2006 May;30(5):537-41. doi: 10.1016/j.leukres.2005.09.009. Epub 2005 Oct 24. PMID: 16249027.
12. Palma R, Paula, Folatre B, Isabel, Kyonen L, Mónica, Cea S, Gustavo, Yilorm B, Mania, & Martínez D, Pilar. (2013). Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa. *Revista chilena de pediatría*, 84(4), 387-395. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062013000400004>
13. Baytan B, Evim MS, Güler S, Güneş AM, Okan M. Acute Central Nervous System Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Neurol*. 2015 Oct;53(4):312-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.006. Epub 2015 May 15. PMID: 26202590.
14. Rahiman EA, Rajendran A, Sankhyan N, Singh P, Muralidharan J, Bansal D, Trehan A. Acute neurological complications during acute lymphoblastic leukemia therapy: A single-center experience over 10 years. *Indian J Cancer*. 2021 Oct-Dec;58(4):545-552. doi: 10.4103/ijc.IJC_422_19. PMID: 34380827.
15. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, Mangione A, Cianciulli E, Buffardi S, Marchese L, Nastro A, Misuraca A, Poggi V. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma*. 2010 Jun;51(6):1063-71. doi: 10.3109/10428191003754608. PMID: 20470218.
16. Kembhavi SA, Somvanshi S, Banavali S, Kurkure P, Arora B. Pictorial essay: Acute neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Radiol Imaging*. 2012 Apr;22(2):98-105. doi: 10.4103/0971-3026.101080. PMID: 23162250; PMCID: PMC3498649.
17. Millan NC, Pastrana A, Gutter MR, Zubizarreta PA, Monges MS, Felice MS. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2018 Feb;65:86-93. doi: 10.1016/j.leukres.2017.12.010. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29328996.
18. Intusoma U, Nakorn CN, Chotsampancharoen T. Intracranial Hemorrhage in Childhood Acute Leukemia: Incidence, Characteristics, and Contributing Factors. *Pediatr Neurol*. 2019 Oct;99:23-30. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.005. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31326259.

19. Pardes-Chavanes P, Afanetti M, Boyer C, Poirée M. Hémorragie cérébrale fatale en cours d'induction d'une leucémie aiguë lymphoblastique [Fatal central nervous system hemorrhage during acute lymphoblastic leukemia induction]. *Arch Pediatr.* 2016 Dec;23(12):1260-1263. French. doi: 10.1016/j.arcped.2016.08.014. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27743763.
20. Alqasim AMZ, Al-Hadithi RH, Al-Khalidi AN. Coagulopathic side effect of L-asparaginase on fibrinogen level in childhood acute lymphoblastic leukemia during induction phase. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019 Mar;12(1):67-69. doi: 10.1016/j.hemonc.2018.01.003. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29406239.
21. Kieslich M, Porto L, Lanfermann H, Jacobi G, Schwabe D, Böhles H. Cerebrovascular complications of L-asparaginase in the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Jun;25(6):484-7. doi: 10.1097/00043426-200306000-00011. PMID: 12794528.
22. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108: 2216–2222.
23. Kamali K, Taghavinassab R, Haghpanah S, Bordbar MR, Kamalipour P. Brain MRI Findings in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *IJBC* 2017; 9(2): 37-43.
24. Beinart G, Damon L. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2004 Dec;77(4):331-5. doi: 10.1002/ajh.20230. PMID: 15551293.
25. Reddick WE, Glass JO, Helton KJ, Langston JW, Xiong X, Wu S, Pui CH. Prevalence of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 May;26(5):1263-9. PMID: 15891195; PMCID: PMC2396789.
26. Rijmenams I, Moechars D, Uyttebroeck A, Radwan A, Blommaert J, Deprez S, Sunaert S, Segers H, Gillebert CR, Lemiere J, Sleurs C. Age- and Intravenous Methotrexate-Associated Leukoencephalopathy and Its Neurological Impact in Pediatric Patients with Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 16;13(8):1939. doi: 10.3390/cancers13081939. PMID: 33923795; PMCID: PMC8073318.
27. Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilário MO. Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância [Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood]. *J Pediatr (Rio J).* 2002 Nov-Dec;78(6):481-4. Portuguese. PMID: 14647728.
28. Pécheux L, Forget P, Geurten C, Rausin L, Nicolescu R, Hoyoux C. '09[Bone disorders and complications of pediatric acute lymphoblastic leukemia : monocentric study and review of the literature]. *Rev Med Liege.* 2018 Nov;73(11):575-582. French. PMID: 30431247.
29. te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, Roos JC, Böklerink JP, Leeuw JA, Bruin MC, Kollen WJ, Veerman AJ, de Groot-Kruseman HA, van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Bone mineral density at diagnosis determines fracture rate in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to the DCOG-ALL9 protocol. *Bone.* 2014 Feb;59:223-8. doi: 10.1016/j.bone.2013.11.017. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24287213.

30. Alos N, Grant RM, Ramsay T, Halton J, Cummings EA, Miettunen PM, Abish S, Atkinson S, Barr R, Cabral DA, Cairney E, Couch R, Dix DB, Fernandez CV, Hay J, Israels S, Laverdière C, Lentle B, Lewis V, Matzinger M, Rodd C, Shenouda N, Stein R, Stephure D, Taback S, Wilson B, Williams K, Rauch F, Siminoski K, Ward LM. High incidence of vertebral fractures in children with acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2760-7. doi: 10.1200/JCO.2011.40.4830. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22734031; PMCID: PMC4022591.
31. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 15;19(12):3066-72. doi: 10.1200/JCO.2001.19.12.3066. PMID: 11408503.
32. Ward LM, Ma J, Lang B, Ho J, Alos N, Matzinger MA, Shenouda N, Lentle B, Jaremkó JL, Wilson B, Stephure D, Stein R, Sbrocchi AM, Rodd C, Lewis V, Israels S, Grant RM, Fernandez CV, Dix DB, Cummings EA, Couch R, Cairney E, Barr R, Abish S, Atkinson SA, Hay J, Rauch F, Moher D, Siminoski K, Halton J; Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Consortium. Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2018 Aug;33(8):1435-1443. doi: 10.1002/jbmr.3447. Epub 2018 May 22. PMID: 29786884.
33. Arikoski P, Komulainen J, Riikonen P, Jurvelin JS, Voutilainen R, Kröger H. Reduced bone density at completion of chemotherapy for a malignancy. *Arch Dis Child*. 1999 Feb;80(2):143-8. doi: 10.1136/ad.80.2.143. PMID: 10325729; PMCID: PMC1717834.
34. Fischer G Sylvia, Neira L Laura, Ferreiro M Myriam, Torres C María Teresa, Giadrosich R Vinka, Milinarsky T Aída et al . Densitometría ósea en niños leucémicos al completar el primer mes de quimioterapia. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2005 Ene; 133(1): 71-76. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000100009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000100009>.
35. Inaba H, Cao X, Han AQ, Panetta JC, Ness KK, Metzger ML, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Sandlund JT, Jeha S, Cheng C, Pui CH, Relling MV, Kaste SC. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2018 Mar 1;124(5):1025-1035. doi: 10.1002/cncr.31184. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29266176; PMCID: PMC5821586.
36. Van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 2002 Aug;141(2):204-10. doi: 10.1067/mpd.2002.125728. PMID: 12183715.
37. Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, Panetta JC, Cai X, Cheng C, Neale G, Howard SC, Evans WE, Pui CH, Relling MV. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011 Feb 24;117(8):2340-7; quiz 2556. doi: 10.1182/blood-2010-10-311969. Epub 2010 Dec 10. PMID: 21148812; PMCID: PMC3062406.
38. Ali N, Gohar S, Zaky I, Elghoneimy A, Youssef S, Sameer G, Yassin D, Salem S, Magdi H, Sidhom I. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia: A report from Children's Cancer Hospital Egypt (CCHE). *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jan;66(1):e27440. doi: 10.1002/pbc.27440. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30183135.

39. Mattano LA, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:3262–3272.
40. te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, de Groot-Kruseman HA, Lequin MH, van der Sluis IM, Bökkerink JP, Leeuw JA, Bruin MC, Egeler RM, Veerman AJ, van den Heuvel-Eibrink MM. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 1;29(31):4143–50. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3217. Epub 2011 Sep 26. PMID: 21947829.
41. Castilhos de Oliveira M, Silvana Borges T, Quevedo Miguens SA, Thomazi Gassen H, Camargo Fontanella VR. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for leukemia. *Stomatos [Internet].* 2016 ;22(43):20–30. Disponible en: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-44422016000200004
42. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez Mdel S, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén Ade J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent.* 2010 Spring;34(3):275–9. doi: 10.17796/jcpd.34.3.y060151580h301t7. PMID: 20578668.
43. Azher U, Shiggaon N. Oral health status of children with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy. *Indian J Dent Res.* 2013 Jul-Aug;24(4):523. doi: 10.4103/0970-9290.118371. PMID: 24047855.
44. Pereira Pinto L, de Souza LB, Gordón-Núñez MA, Soares RC, de Brito Costa EM, de Aquino AR, Fernandes MZ. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Nov;70(11):1847–51. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.04.016. Epub 2006 Aug 17. PMID: 16914211.
45. Parra JJ, Alvarado MC, Monsalve P, Costa ALF, Montesinos GA, Parra PA. Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapy treatment. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2020 Feb;21(1):129–136. doi: 10.1007/s40368-019-00454-4. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31214964.
46. Garrocho-Rangel JA, Herrera-Moncada M, Márquez-Preciado R, Tejeda-Nava F, Ortiz-Zamudio JJ, Pozos-Guillén A. Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series. *Eur J Paediatr Dent.* 2018 Sep;19(3):239–242. doi: 10.23804/ejpd.2018.19.03.13. PMID: 30063158.
47. Girish Babu K, Mathew J, Doddamani G, Narasimhaiah J, Naik LK. Oral health of children with acute lymphoblastic leukemia: A review. *J Orofac Sci [Internet].* 2016 ;8(1):3. Disponible en: <https://www.jofs.in/article.asp?issn=0975-8844;year=2016;volume=8;issue=1;spage=3;epage=11;aulast=Girish>
48. Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Jul;52(7):814–8. doi: 10.1002/pbc.21980. PMID: 19260096.
49. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Sep;51(3):387–92. doi: 10.1002/pbc.21624. PMID: 18523991.
50. Baillargeon J, Langevin AM, Mullins J, Ferry RJ Jr, DeAngulo G, Thomas PJ, Estrada J, Pitney A, Pollock BH. Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2005 Dec;45(7):960–3. doi: 10.1002/pbc.20320. PMID: 15700246; PMCID: PMC3102306.

51. Cohen-Rosenstock Stephanie, Valverde-Muñoz Kathia. Pancreatitis aguda como efecto adverso de L-asparaginasa en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. *Acta méd. costarric* [Internet]. 2018 June; 60(2): 30-33. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022018000200030&lng=en.
52. Treepongkaruna S, Thongpak N, Pakakasama S, Pienvichit P, Sirachainan N, Hongeng S. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Nov;31(11):812-5. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b87035. PMID: 19801
53. Flores-Calderón J, Exiga-González E, Morán-Villota S, Martín-Trejo J, Yamamoto-Nagano A. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Oct;31(10):790-3. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b794e8. PMID: 19770681.
54. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, Attarbaschi A, Barzilai S, Colombini A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18:1238-1248948.
55. Ballón Cossío David. L-Asparaginasa, un arma de doble filo pero de vital importancia. *Rev. bol. ped.* [Internet]. 2014; 53(1): 24-28. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752014000100007&lng=es.
56. Cohen-Rosenstock Stephanie, Valverde-Muñoz Kathia. Pancreatitis aguda como efecto adverso de L-asparaginasa en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. *Acta méd. costarric* [Internet]. 2018 June; 60(2): 30-33. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022018000200030&lng=en.