

# Factores Asociados a Recaídas en Leucemia Linfoblástica Aguda Tratados en Niños del Hospital Escuela

## Associated Factors to Relapse in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at the Hospital Escuela

**Fecha de recepción:** February 02, 2020, **Fecha de aceptación:** April 04, 2020, **Fecha de publicación:** April 13, 2020

Rina Alejandra Medina<sup>1</sup>,  
Litza Mariela Saucedo<sup>1</sup>, Ligia Fú<sup>2</sup> and Gaspar Rodríguez<sup>3</sup>

- 1 Residente de tercer año Postgrado de Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Honduras
- 2 Hematóloga Pediatra, Hospital Escuela, Honduras
- 3 Epidemiólogo, Nefrólogo Pediatra, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Honduras

### Resumen

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más frecuente en la infancia donde hay producción no controlada de células inmaduras, esta constituye el 75% de todos los casos de leucemias en niños, siendo el cáncer más frecuente. Aunque la supervivencia de estos pacientes ha mejorado notablemente en los países desarrollados, la mortalidad sigue siendo alta en los países de recursos limitados.

**Objetivo:** Determinar los factores asociados a recaídas en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en Hospital Escuela de enero 2015 – Diciembre 2017.

**Metodología:** Estudio de Casos y Controles, pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda con una recaída durante su tratamiento, muestreo no probabilístico por conveniencia. Protocolo aprobado por el Comité de Bioética/Instituto Hondureño de Seguro Social. Los datos recolectados se ingresaron en EPI-INFO. Se asocio la variable recaída con las características sociodemográficas, aspectos inherentes al diagnóstico y al tratamiento, estado actual del paciente y caracterización de la recaída per se, mediante prueba de asociación OR.

**Resultados:** El 58.1% correspondió al sexo femenino, con una relación femenino/masculino de 1,4:1. El 20.2% de los pacientes tratados por Leucemia Linfoblástica Aguda sufrió un episodio de recaída. El 32% de los pacientes en los que se usó protocolo AHOPCA 2008 sufrió una recaída en comparación con los controles. Los pacientes que sufrieron una punción lumbar traumática (Mas de 10 GR/mm<sup>3</sup>) al momento del diagnóstico tienen 2.53 veces más riesgo de sufrir una recaída.

**Conclusiones:** La estratificación de riesgo alto requiere tratamiento más intenso y conlleva mayor riesgo de recaída o fatalidad, así también el retraso de inicio de inducción por cualquier causa, la edad asociada a mayor riesgo de recaída abarca los rangos menores de 1 año y mayores de 6 años, la punción lumbar traumática aumenta el riesgo de recaída a sistema nervioso central.

**Palabras clave:** Honduras; Leucemia linfoblástica; Recurrencia; Pediatría

### \*Correspondencia:

Rina Alejandra Medina

✉ rina.alejandra89@gmail.com

### Abstract

**Introduction:** Childhood acute lymphoblastic leukaemia is a type of cancer in which the bone marrow produces too many immature lymphocytes, constituting

75% of all cases of leukaemia in children, being the most frequent cancer in children. Although the survival of patients with ALL has improved markedly in developed countries, mortality remains high in those who are developing.

**Objective:** To determine the risk factors associated with relapse in patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia in the Hospital Escuela. from January 2015 - December 2017.

**Methodology:** Cases and Control Study, patient with acute lymphoblastic leukaemia with a relapse during treatment, non-probabilistic sampling for convenience. protocol approved by the Bioethics Committee / IHSS. The data collected were entered in EPI-INFO. Relapse variables were associated with risk stratification, traumatic lumbar puncture on admission, induction delay, protocol established by OR association test.

**Results:** 58.1% corresponded to the female sex, with a female/male ratio of 1.4:1. 20.2% of patients treated for Acute Lymphoblastic Leukaemia suffered from a relapse episode. Patients who suffered a traumatic lumbar puncture (more than 10 GR/mm<sup>3</sup>) at diagnosis are more than 2.53 times more likely to relapse.

**Conclusion:** The stratification of high risk will require more invasive treatment and higher risk of relapse or fatality, as well as the delay of onset of induction for any cause, traumatic lumbar puncture increases the risk of relapse.

**Keywords:** Honduras; Lymphoblastic leukaemia; Recurrence; Pediatrics

## Introduccion

Las Leucemias Linfoblásticas Agudas (LLA) constituyen el 75% de todos los casos de leucemias en niños, siendo el cáncer más frecuente en niños [1]. La LLA representa un grupo de entidades hematológicas de rápida evolución, clínica y biológicamente heterogéneas, caracterizadas por una proliferación descontrolada de glóbulos blancos inmaduros en la médula ósea (MO) y en la sangre e infiltración de otros tejidos [2]. La LLA es la forma más común de leucemia infantil, y, para la mayoría de los casos, existe una terapia terapéutica bien establecida estándar de cuidado [3].

Cualquier factor que aumenta la probabilidad de tener una enfermedad se llama factor de riesgo, la presencia de un factor de riesgo no significa que el paciente presentará un retraso en el tratamiento aunque en los casos estudiados si se puede observar dicha relación[4]. Los niños con leucemia linfoblástica aguda a menudo se dividen en grupos de riesgo (como de riesgo estándar, de alto riesgo, o alto riesgo), con un tratamiento más intensivo para pacientes de mayor riesgo. Generalmente los niños de bajo riesgo tienen un mejor pronóstico que los de riesgo alto [5].

Es importante resaltar que a pesar de los avances en el tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda, del 10- 15% de los pacientes presentan recaídas. Después de una recaída se puede identificar que el paciente presenta la enfermedad activa lo que significa que, o hay evidencia de que la leucemia aún está presente durante el tratamiento, o que la enfermedad ha recurrido después del tratamiento. Para que el paciente esté en recaída, más del 25% de la médula tiene que estar invadida por

células blásticas [6,7].

El estudio pretende identificar los factores que inciden en la recaída de la enfermedad y describir el estado actual de los pacientes a quienes se les puede continuar ofreciendo tratamiento con intencion curativa dependiendo del tipo de recaída que hayan sufrido [8,9].

Es importante reconocer los factores que aumentan el riesgo de recaída ya que esto permite hacer planificaciones de costos de tratamiento y también plantea la necesidad de poder llegar a ofrecer alternativas de tratamiento como es el Transplante de Medula ósea lo cual aun no esta disponible en nuestro medio para poder ofrecer a las patologías neoplásicas de la infancia [10,11].

## Metodologia

Se trata de un estudio de Casos y Controles, desde enero del año 2015 al mes de diciembre del año 2017. 124 expedientes conformaron la muestra, de los cuales son 25 casos y 99 controles; dichos expedientes contaron con la información mínima necesaria de acuerdo a los criterios de inclusión, el tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Definición de Control: Paciente con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, tratados por el Servicio de Hematooncología Pediátrica en el Hospital Escuela en el periodo de enero 2015 a diciembre 2017, residentes en la Ciudad de Tegucigalpa al momento del inicio del estudio o referidos de otros centros asistenciales, de uno o ambos sexos y con edades comprendidas

entre los 0 a mayor de 6 años al momento del diagnóstico que hubieran sobrevivido o no a la fecha del estudio pero que no tuvieron un episodio de recaída durante algún momento durante su tratamiento en el periodo de enero a 2015 a diciembre 2017.

Definición de Caso: Paciente de análogo estrado de edad (años cumplidos), sexo y que acudieron al mismo centro asistencial que el de los controles, diagnosticado con la misma enfermedad pero que sí tuvieron un episodio de recaída durante algún momento durante su tratamiento en el periodo de enero a 2015 a diciembre 2017.

Las Variables estudiadas fueron: Edad (Menor de 1 año, entre 1 a 6 años y Mayor de 6 años). Tiempo/Distancia del lugar de procedencia al Hospital (Menor de 1 hora, entre 1 a 4 horas y Mayor de 4 horas). Sexo (Masculino y Femenino). Escolaridad y escolaridad del cuidador principal (Analfabeta, educación básica completa/incompleta, educación media completa/incompleta, educación superior completa/incompleta, no aplica, no consignado). Raza, diagnostico socioeconómico (Pobre, No pobre, extremadamente pobre). Fecha de diagnóstico. Clasificación del riesgo (Bajo, Intermedio, Alto y alto con radioterapia). SNC traumático (SNC1, SNC2, SNC3, no realizado). Leucocitos (Menor de 20 mil, Mayor de 20 mil por mm<sup>3</sup>). Hemoglobina (Menor de 7, entre 7 a 11, Mayor de 11 mg/dl). Recuento Plaquetario (Menor de 20 mil, entre 20 a 99 mil, mayor de 100 mil mm<sup>3</sup>). Aspirado de Medula Ósea (Morfología L1, L2 y L3). Inmunofenotipo (Pre B temprana, Pre B, T, Bifenotípica, No específico, Índice DNA). Infiltración (SNC, masa mediastínica, hepatoesplenomegalia, a testículo). Síndromes Genéticos Asociados. Tratamiento (Protocolo AHOPCA 2008, 2005 e Infante). Respuesta al tratamiento (Respuesta a prednisona al día hora, buen o mal respondedor. Medula Ósea al día 15 y día 33). Abandono al tratamiento, Causas del Abandono (Religioso, Económico, Social), Retraso (Entre 1 a 3 semanas, Mayor de 3 semanas). Causas del Retraso (Infeccioso, Citopenia, toxicidad por quimioterapia). Recaída. Sitios de Recaída (Medula Ósea, Ganglios Linfáticos, SNC, Testicular, Otros, Combinados).

Fase del tratamiento oncológico en el momento de la recaída (Temprana, Tardía, Muy Temprana). Estado Actual del Paciente (Vivo, Abandono, Paliativo, Fallecido). Causa de la Muerte (Enfermedad progresiva, infecciones, sangrados). Traslado fuera del país o a adultos. La tabulación de los datos fue a través del programa Excel® para Windows 10 Home, versión 1810; Para el análisis de datos se usó el programa estadístico EPI-INFO® versión 7.2.2.16, donde se elaboró listados de frecuencias uní, bivariado y multivariado. Se corroboró las variables numéricas si tenían distribución normal mediante Histograma, tallo de hoja y también mediante análisis número por Shapiro Wilk, SKTest y Shapiro Francia. Se asociaron variables recaídas con todos los factores asociados estudiados mediante prueba de asociación OR. El protocolo de investigación fué aprobado por el Comité de Bioética y la Gerencia de Docencia e Investigación del Instituto Hondureño de Seguridad Social.

## Resultados

La unidad de análisis hasta el momento fué comprendida por 124 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en los datos sociodemográficos encontramos que los pacientes que viven a una distancia mayor de 4 horas del Hospital tienen mayor riesgo de recaída de la enfermedad, el 48.4% estuvieron en el rango de edad entre 1 a 6 años, en segundo lugar (45.9%) se encontraron los mayores de 6 años, por ser esta una variable numérica, determinamos si cumplía normalidad de acuerdo a método grafico de histograma y tallo de hoja, también con pruebas numéricas (Shapiro Wilk, SKTest y Shapiro Francia) donde determinamos que no cumplía normalidad, por ende calculamos la mediana que comprendió 5.58 años con rangos intercuartílicos entre 3.0-11.4 años El 58.1% correspondió al sexo femenino, con una relación femenino/masculino de 1,4:1. El 46.7% la procedencia fue del departamento de Francisco Morazán, en segundo lugar encontramos el departamento de Choluteca 9.7%. El 79.0% fueron y son pacientes pobres y mestizos (98.4%). El 26.6% de los cuidadores principales tienen educación básica complete (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Características Sociodemográficas de pacientes diagnosticados y Tratados por Leucemia Linfoblástica Aguda por el Servicio de Hematooncología Pediatría del Hospital Escuela Universitario- Bloque Materno Infantil. N=124.

Características Sociodemográficas	Casos		Controles		OR	IC
	N	%	N	%		
<b>Edad</b>						
Menor de 1 año	2	29	5	71	1.635	0.2981-8.966
1 a 6 años	9	15	51	85	0.5294	0.2138-1.311
Mayor de 6 años	14	25	43	75	1.658	0.6848-4.012
<b>Sexo</b>						
Masculino	16	31	36	69	3.111	1.248-7.756
Femenino	9	13	63	87	0.3214	0.1289-0.803
<b>Distancia en Horas de procedencia al Hospital</b>						
Menor de 1 hora	13	26	37	74	1.815	0.75-4.394
Entre 1 a 4 horas	5	11	41	89	0.3537	0.1227-1.019
Mayor de 4 horas	7	25	21	75	1.44	0.5329-3.915
<b>Diagnóstico Socioeconómico</b>						
Pobre	21	21	80	79	1.077	0.3614-3.209
No Pobre	4	17	19	83	0.802	0.2463-2.611

\* Mediana y Rangos Intercuartílicos (25-75) Fuente: Base de Datos

Al indagar sobre los factores de riesgo de recaída inherentes a la enfermedad, hasta el momento encontramos que el 20.2% de los pacientes tratados por Leucemia Linfoblástica Aguda sufrió de un episodio de recaída. Cuando se estratificó el riesgo al diagnóstico encontramos que un riesgo alto presentó un 28% de recaídas y un riesgo alto con radioterapia presentó recaída

en un 25% respecto a los controles. Así mismo encontramos que entre los pacientes que sufrieron una punción lumbar traumática (Mas de 10 GR/mm<sup>3</sup>) al momento del diagnóstico hay más de 2.53 veces más riesgo de sufrir una recaída que en aquellos pacientes cuya punción lumbar no fue traumática al momento del diagnóstico (**Tablas 2,3**).

**Tabla 2.** Estratificación de riesgo como factor de riesgo asociado a recaída en pacientes pediátricos en tratamiento por Leucemia Linfoblástica Aguda. N=124.

Diagnóstico	Casos		Controles		OR	IC
	N	%	N	%		
<b>Clasificación del Riesgo</b>						
Bajo	1	4	23	96	0.1377	0.01766-1.074
Intermedio	14	22	49	78	1.299	0.5374-3.139
Alto	7	28	18	72	1.75	0.6365-4.811
Alto con radioterapia*	3	25	9	75	1.364	0.3406-5.46
<b>SNC</b>						
Punción lumbar traumática	3	38	5	62	2.536	0.5632-11.42
Punción lumbar no traumática	22	19	93	81	0.3943	0.08755-1.775
<b>SNC</b>						
SNC1	9	13	59	87	0.3814	0.1535-0.9473
SNC2	9	25	27	75	1.5	0.5926-3.797
SNC3	6	38	10	62	2.811	0.9108-8.672
No se Realizó	1	25	3	75	1.333	0.1328-13.39
<b>Cuenta leucocitaria al diagnóstico</b>						
>20,000/uL	13	22	45	78	1.3	0.5399-3.13
<20,000/uL	12	18	54	82	0.7692	0.3195-1.852
<b>Hemoglobina al diagnóstico</b>						
<7 g/dL	11	26	32	74	1.645	0.6722-4.026
7-11 g/dL	12	16	62	84	0.5509	0.2276-1.333
>11 g/dL	2	29	5	71	1.635	0.2981-8.966
<b>Plaquetas al diagnóstico</b>						
<20,000	10	34	19	66	2.807	1.093-7.212
20,000-99,000 u/L	11	15	61	85	0.4895	0.2015-1.189
>100,000 u/L	4	17	19	83	0.802	0.2463-2.611
<b>AMO</b>						
<b>Morfología</b>						
L1	14	14	86	86	0.1924	0.07209-0.5135
L2	11	48	12	52	5.696	2.108-15.39
L3	0	0	1	100	0	0
<b>Inmunofenotipo</b>						
Pre B Temprana	14	16	76	84	0.3852	0.1539-0.9637
Pre B	5	25	15	75	1.367	0.4442-4.205
T	6	50	6	50	4.895	1.424-16.82
Bifenotípica	0	0	1	100	0	0
No especificada	0	0	1	100	0	0
<b>Infiltración a SNC</b>						
Si	9	43	12	57	4.078	1.477-11.26
No	16	16	87	84	0.2452	0.08883-0.6769
<b>Hepatomegalia</b>						
Si	7	28	29	72	0.9387	0.3543-2.487

No	18	29	70	71	1.065	0.4021-2.823
<b>Esplenomegalia</b>						
Si	10	33	20	67	2.633	1.03-6.73
No	15	16	79	84	0.3797	0.1486-0.9707
<b>Hepatoesplenomegalia</b>						
Si	6	29	15	71	1.768	0.6068-5.154
No	19	18	84	82	0.5655	0.194-1.648
<b>Otra masa extramedular</b>						
Si	1	11	8	89	0.474	0.0565-3.976
No	24	21	91	79	2.11	0.2515-17.7

**Tabla 3.** Estratificación de riesgo como factor de riesgo asociado a tratamiento aplicado en pacientes pediátricos en tratamiento por Leucemia Linfoblástica Aguda. N=124.

Tratamiento	Casos		Controles		OR	IC
	N	%	N	%		
<b>Protocolo aplicado</b>						
2008	13	32	28	68	2.747	1.119-6.745
2015	12	14	71	86	0.364	0.1483-0.8938
<b>Respuesta a la prednisona día 8</b>						
Buen respondedor	15	15	83	85	0.2892	0.1104-0.7571
Mal respondedor	10	38	16	62	3.458	1.321-9.055
<b>Médula ósea a los 15 días</b>						
M1	16	17	78	83	0.4786	0.1854-10235
M2	2	20	8	80	0.9891	0.1966-4.976
M3	7	35	13	65	2.573	0.9004-7.351
<b>Médula ósea a los 33 días</b>						
M1	19	17	94	83	0.1684	0.0466-0.6089
M2	5	56	4	44	5.938	1.464-24.09
M3	1	50	1	50	4.083	0.2465-67.64

**Tabla 4.** Estratificación de riesgo como factor de riesgo de acuerdo al estado actual del paciente tratados por Leucemia Linfoblástica Aguda. N=124.

Tratamiento	Casos		Controles		OR	IC
	N	%	N	%		
<b>Estado actual del paciente</b>						
Vivo	8	8	88	92	0.05882	0.02062-0.1678
Muerto	14	56	11	44	10.18	3.715-27.9
Protocolo de rescate	1	100	0	0	0	0
Paliativo	2	100	0	0	0	0

Del 20% de los pacientes tratados por Leucemia Linfoblástica Aguda que sufrió episodio de recaída, el 16.2% presentó un retraso en la inducción de su tratamiento definido. El 32% de los pacientes en los que se usó protocolo AHOPCA 2008 sufrió una recaída en comparación con los controles. En cuanto a la asociación entre haber tenido retraso en la inducción y haber tenido una recaída podemos tener una probabilidad de tener riesgo de recaída de 1.51 veces mayor en paciente que se les retrasa la inducción, respecto a los que no se les retrasa la inducción. Así mismo los pacientes que se les inicio el protocolo de tratamiento 2008 puede presentar 2.74 veces más recaídas que en aquellos pacientes que se les inicio protocolo diferente 2008 (Tablas 3,4).

## Discusion

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las

leucemias agudas de la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad, al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones [12].

Vera y Leo [13], en su estudio sobre manifestaciones clínicas de la Leucemia Aguda en los niños Hospitalizados en Trujillo en el periodo 2008-2014, en relación al sexo de los niños con LLA era mayor porcentaje para el sexo masculino en relación al sexo femenino, esto difiere en nuestro estudio donde encontramos que el 58.1% correspondió al sexo femenino, con una relación femenino/masculino de 1,4:1. La literatura demuestra que la sobrevida mundial como la sobrevida libre de la enfermedad se encuentran con tendencias al incremento en ambos sexos, aunque al parecer es mayor en el sexo femenino, esta diferencia se debe al riesgo de infiltración testicular en varones que les confiere peor pronóstico [6], hasta el momento hemos encontrado en nuestro estudio un (0.8%) con infiltración testicular.

Cuando se habla de las manifestaciones clínicas que se presentó durante el diagnóstico, se encontró esplenomegalia, hepatomegalia, trombocitopenia, anemia (Moderada y severa), esto concuerda con lo encontrado por Polo-Capuñay et al. [14] en su estudio sobre Características clínico epidemiológicas de los pacientes con Leucemia Aguda en el servicio de Hematología del Hospital Almanzo Aguinaga Asenjo.

Samudio et al. [6] sobre los factores de riesgo asociado a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda, presento que la edad más frecuente en sobrevivir fue entre los 2 a 5 años, con pocos casos en menores de 1 año y adolescentes. En nuestro estudio encontramos que el 48.4% estuvieron en el rango de edad entre los 1 a 6 años, en segundo lugar (45.9%) los mayores de 6 años.

Existe diferente en la sobrevida alcanzada en pacientes pediátricos con LLA en países desarrollados y en vías en Desarrollo [15,16]. Esto se atribuyó al uso de esquemas más intensivos de quimioterapia, a la aparición de nuevos medicamentos y al mejor tratamiento de apoyo, como la prevención y tratamiento eficaz de las infecciones, así como el apoyo transfusional [6].

En nuestro estudio encontramos que los pacientes de padres con baja educación han presentado recaídas. Este hallazgo ya ha sido reportado por otros estudios, así, en los Estados Unidos se han realizado análisis por etnias encontrándose que la tasa de supervivencia en pacientes hispanos tratados en ese país es inferior a la de los pacientes caucásicos. Existen reportes similares para la población afroamericana. Esto sugiere que los factores socioeconómicos pueden estar implicados [17].

La estratificación de los pacientes en bajo o alto riesgo, inicialmente se hacía en base a la edad, sexo y conteo leucocitario. Posteriormente, la inmunohistoquímica, biología molecular y la citogenética marcó un gran avance para definir el pronóstico. De esta forma, la clasificación de los pacientes de acuerdo con sus características ha permitido brindar terapias dirigidas, acordes con el pronóstico de cada paciente, para mejorar su efectividad y disminuir la toxicidad [18].

En nuestra serie, la mortalidad, teniendo en cuenta la estratificación encontramos que un riesgo Intermedio se presentó en el 11.3% de los recaídas hasta el momento, un riesgo alto fue presentado con recaída en un 5.6%. En la literatura internacional, pacientes catalogados como de bajo riesgo logran una supervivencia por encima de 90% y los de grupos de alto riesgo, sobre todo los de muy alto riesgo, aún continúan con tasas de supervivencia bajas [19]. La anemia fue severa en el 34.8% de los pacientes con cifras de hemoglobina por debajo de 7 g/dL. Aunque en el pasado se consideraba que la hemoglobina por debajo de 7 g/dL tenía un factor pronóstico desfavorable, actualmente se la considera que carece de valor [6].

En cuanto al recuento de plaquetas, el 58.1% de los pacientes presentaba trombocitopenia severa, entre 20,000-99,000 plaquetas/mm. Tuvimos un 23.4% de recuentos plaquetario por debajo de 20,000/mm se han considerado como una situación desfavorable y condiciona un factor predisponente en la infiltración al sistema nervioso central.

La mayoría de las recaídas se producen durante el tratamiento o dentro de los dos primeros años después de la finalización del mismo, aunque se han reportado recaídas después de 10 años, estos casos resultan anecdóticos. La mayor parte de las recaídas se producen en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con la participación de otro sitio, más frecuentemente en SNC o testículos, siendo raras en otros sitios extra medulares [20].

## Conflicto de Interés

Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

## Contribuciones

RAM, LMS se encargaron de la edición del protocolo así mismo, la recolección de datos, análisis e interpretación, edición del informe final así como sus conclusiones y recomendaciones.

## Referencias

1. De Samudio AJ, Samudio M, Caniza MA (2016) Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Asunción* 43: 17–24.
2. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J (2017) Leucemia linfoblástica aguda infantil: Una aproximación genómica. *Bol Méd Hosp Infant* 74: 13–26.
3. Wedekind MF, Dennis R, Sturm M, Koch T, Stanek J, et al. The effects of hospital length of stay on readmissions for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 38: 329–333.
4. Vizcaino M, Lopera JE, Martínez L, De los Reyes I, Linares A, et al. (2016) Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoblástica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Rev Colomb Cancerol* 20: 17–27.
5. González B, Bueno D, Rubio PM, San Román S, Plaza D, et al. (2016) Aspectos inmunológicos de la leucemia mieloblástica aguda. *Anales de Pediatría* 2016: 195–202.
6. Samudio AJ de, Samudio M, Caniza MA (2016) Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Asunción* 43: 17-24.
7. Goodman EK, Reilly AF, Fisher BT, Fitzgerald J, Li Y, et al. (2014) Association of weekend admission with hospital length of stay, time to chemotherapy, and risk for respiratory failure in pediatric patients with newly diagnosed leukemia at freestanding US children's hospitals. *JAMA Pediatr* 168: 925–931.
8. Yeoh A, Collins A, Fox K, Shields S, Ritchie P, et al. (2017) Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 34: 38–42.
9. Wahl SK, Gildengorin G, Feusner J (2012) Weekend delay in initiation of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: Does it matter? *J Pediatr Hematol Oncol* 34: e8–e11.
10. Ramos-Penafiel CO, Olarte-Carrillo I, Santoyo-Sánchez A, Castellanos-Sinco H, Montano-Figueroa E, et al. (2016) Factores pronósticos de remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda posterior a primer recaída. *Rev Colomb Cancerol* 20: 159–166.

11. Ladines-Castro W, Santoyo-Sánchez A, Rozen-Fuller E, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, et al. (2016) Edad y recuento leucocitario como factores pronósticos en leucemia linfoblástica aguda: cohorte hgmla07. *Duazary* 13: 142–148.
12. Atienza AL (2016) Leucemias. *Leucemia linfoblástica aguda. Pediatría Integral* 20: 380–389.
13. Vera L, Leo J (2017) Manifestaciones clínicas de la leucemia aguda en los niños hospitalizados en Trujillo durante el periodo 2008 - 2014. *Univ Nac Trujillo*.
14. Polo-Capuñay AM, León-Seminario CA, Pérez-Villena JF, Yovera-Merino JD, Barraza-Chavesta O, et al. (2014) Características clínico epidemiológicas de los pacientes con Leucemia Aguda del Servicio de Hematología del Hospital Almanzor Aguinaga Ajenjo. *Horiz Méd* 14.
15. Valsecchi MG, Tognoni G, Bonilla M, Moreno N, Baez F, et al. (2004) Clinical epidemiology of childhood cancer in Central America and Caribbean countries. *Ann Oncol* 15: 680–685.
16. Laosombat V, Wongchanchailert M, Sattayasevana B, Wiriyasateinkul A, Watana-Areporchai S (2002) The treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in Thailand. *Med Pediatr Oncol Off J SIOP—International Soc Pediatr Oncol Soc Int Oncol Pédiatrique* 38: 266–268.
17. Lobato-Mendizábal E, López-Martínez B, Ruiz-Argüelles GJ (2003) A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr* 55: 31–35.
18. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, Nachman JB, Trigg ME, et al. (2010) Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983–2002: A Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 24: 285.
19. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, et al. (2010) Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: A report from the children's oncology group. *Leukemia* 24: 355.
20. Makiya M (2013) Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda. *Pediatría Recaída. Hematología* 17: 82-88.