



Prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en niños: Análisis citogenético y valor pronóstico

Prevalence of acute lymphoblastic leukemia in children: Cytogenetic analysis and prognostic value

Prevalência de leucemia linfoblástica aguda em crianças: Análise citogenética e valor prognóstico

Javier Martin Reyes-Baque ^I

javier.reyes@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-3670-0036>

Mercedes Cecibel Mendoza-Cedeño ^{II}

mendoza-mercedes3761@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-1973-5501>

Carolina Cecibel Pozo-Ramírez ^{III}

pozo-carolina3621@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-5654-6956>

Correspondencia: javier.reyes@unesum.edu.ec

Ciencias de la salud

Artículo de revisión

***Recibido:** 27 de mayo de 2021 ***Aceptado:** 20 de junio de 2021 * **Publicado:** 05 de julio de 2021

- I. Magíster en Investigación Clínica y Epidemiológica, Licenciado en la Especialización de Laboratorio Clínico, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- II. Egresado Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico, Jipijapa, Ecuador.
- III. Egresado Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda es un tipo de cáncer que se caracteriza por la excesiva producción de linfocitos inmaduros en la médula ósea, se da tanto en adultos como en niños, pero se encuentra con mayor frecuencia en edad pediátrica. El objetivo del estudio fue Evaluar la prevalencia de la leucemia linfoblástica aguda en niños y el valor pronóstico del análisis citogenético. La metodología se basó en la revisión bibliográfica y narrativa, que permitió el análisis de información extraída de fuentes teóricas indexadas a sistemas de base de datos como Pubmed, Latindex, Scopus, Redalyc, Scielo y otros sitios web. Se incluyeron artículos de diversos países durante el año 2015- 2020, en el idioma español e inglés. No se tomaron encuesta aquellos que no estaban relacionados con la temática y publicados en años posteriores. Los resultados alcanzados demostraron que los pacientes en edad pediátrica diagnosticados con LLA, son del sexo masculino con el 56% entre 1-14 años de edad. El diagnóstico clínico se caracterizó por presentar mayormente hemorragias, astenia, hepatomegalia, En el diagnóstico de laboratorio el 76% presentaron células B, leucocitos menor de <20.000, Además se analizó el valor pronóstico mediante análisis citogenético demostrando que 25% son alteraciones cromosómicas desfavorables, logrando así contribuir con datos de prevalencia, diagnóstico clínico, laboratorio y valor pronóstico para una mejor comprensión de la correlación clínica, significativa de las alteraciones y cambios genéticos en la leucemia linfoblástica aguda.

Palabras claves: Leucemia linfoblástica aguda; análisis citogenético; translocaciones; cromosomas; valor pronóstico.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is a type of cancer that is characterized by the excessive production of immature lymphocytes in the bone marrow, it commonly occurs in THE pediatric age of the male sex. The objective of the study is to evaluate the prevalence of acute lymphoblastic leukemia in children and the prognostic value of cytogenetic analysis. The methodology is based on the bibliographic and narrative review, which allowed the analysis of information extracted from theoretical sources indexed to database systems such as Pubmed, Latindex, Scopus, Redalyc, Scielo and other websites. Articles from various countries were included during the year 2015-2020, in Spanish and English. Those that were not related to the subject and published in later years were not surveyed. The results achieved allowed to demonstrate that pediatric patients

diagnosed with ALL are male with 56% between 1-14 years of age. The clinical diagnosis was characterized by presenting mostly hemorrhages, asthenia, hepatomegaly, In the laboratory diagnosis 76% presented B cells, leukocytes less than $<20,000$, In addition, the prognostic value of chromosomal alterations found by cytogenetic analysis was analyzed with 25%, thus contributing to the diagnosis, treatment and prognosis for a better understanding of the clinical correlation and genetic alterations and changes in acute lymphoblastic leukemia.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia; cytogenetic analysis; translocations; chromosomes; prognostic value.

Resumo

A leucemia linfoblástica aguda é um tipo de câncer que se caracteriza pela produção excessiva de linfócitos imaturos na medula óssea, ocorre tanto em adultos como em crianças, mas é mais frequente na idade pediátrica. O objetivo do estudo foi avaliar a prevalência de leucemia linfoblástica aguda em crianças e o valor prognóstico da análise citogenética. A metodologia baseou-se em revisão bibliográfica e narrativa, o que permitiu a análise de informações extraídas de fontes teóricas indexadas em sistemas de bancos de dados como Pubmed, Latindex, Scopus, Redalyc, Scielo e outros sites. Artigos de vários países foram incluídos durante o ano de 2015-2020, em espanhol e inglês. Aqueles que não estavam relacionados ao assunto e publicados em anos posteriores não foram pesquisados. Os resultados alcançados mostraram que os pacientes pediátricos com diagnóstico de LLA são do sexo masculino com 56% entre 1 e 14 anos de idade. O diagnóstico clínico foi caracterizado por apresentar em sua maioria hemorragias, astenia, hepatomegalia, No diagnóstico laboratorial 76% tinham células B, leucócitos menores que <20.000 , Além disso, o valor prognóstico foi analisado por análise citogenética mostrando que 25% são alterações cromossômicas desfavoráveis, conseguindo assim contribuir com dados de prevalência, diagnóstico clínico, valor laboratorial e prognóstico para um melhor entendimento da correlação clínica significativa das alterações e mudanças genéticas na leucemia linfoblástica aguda.

Palavras-chave: Leucemia linfoblástica aguda; análise citogenética; translocações; cromossomos; valor prognóstico.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad neoplásica, consecuencia de una proliferación clonal de células precursoras derivadas de la línea linfoide, que infiltrada en la médula ósea, produce en diferentes niveles disminución celular en todas las líneas (1). A nivel mundial la leucemia linfoblástica aguda se diagnostica en niños y adultos, pero su prevalencia alcanza su punto máximo entre 2-5 años de edad (2). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el 2015 con el fin de contribuir a la detección precoz del cáncer infantil y para disminuir la mortalidad de los niños/as, lanzó en los países de América la publicación denominada, diagnóstico temprano del cáncer en la niñez, reconociendo que la leucemia linfoblástica aguda es una de las principales causas de muerte en mayores de un año y menores de quince (3).

Según la Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador (SOLCA) (4) sobresale entre las patologías oncológicas más frecuentes entre el período 2014-2018 el diagnóstico de Leucemia linfoide con un 41% en niños y 39% en niñas. En el país existe esta problemática, de especial en la ciudad de Guayaquil, indicando predominancia en el sexo masculino; sin embargo, la mortalidad tiene una tendencia sostenida, reconociendo que en la actualidad existen mejores técnicas diagnósticas y alternativas terapéuticas (5).

Se hace referencia de los principales antecedentes, haciendo constar a Layton (6) en el año 2015 en investigación efectuada para la Universidad Autónoma de México donde destaca que la leucemia linfoblástica aguda infantil es un tipo de enfermedad hematológica, que se caracteriza por la proliferación descontrolada de células inmaduras que surgen a partir de células madre de la médula ósea. Bocadilla y col. (7) en el 2015 determinaron está asociada con un exceso de variantes fenotípicas menores, que incluyen las variantes comunes y las anomalías menores, siendo indicadores de una fenogénesis alterada.

Según estudio efectuado en España por Geneca, Ribera y Ribera (8) en el año 2015, manifiestan que leucemia linfoblástica aguda es la principal causa de morbilidad entre los trastornos sanguíneos infantiles; se expone que existen dos subtipos, el progenitor linfoide B-ALL y el T-ALL. De acuerdo a investigación publicada en el año 2015 por Kutok, Loghavi y Jorgensen (9) exponen que aproximadamente del 5% de leucemias linfoblásticas agudas en edad infantil albergan el cromosoma Filadelfia (Ph).

En el 2016 los investigadores Covarrubias, Larios, Morales, Ornelas, Rendón y Ríos (10) describieron que la leucemia linfoblástica aguda representa el 40% de todas las patologías

oncológicas en el área de pediatría. Lassaletta (11) en el 2016 expuso que la confirmación del diagnóstico puede verificarse mediante estudios sean estos morfológicos, citogenéticos y moleculares a través del aspirado de médula ósea. Moorman (12) en el año 2016 en investigación científica resalta que esta leucemia a nivel genética es una enfermedad heterogénea con mayor prevalencia en los niños, especialmente en aquellos grupos etarios entre 3-6 años. Aguilar y col. (13) en estudio evidenciaron un total de 463 pacientes con LLA, de los cuales 25 fallecieron, siendo 16 (64%) del sexo femenino, estos casos presentaron problemas en el tratamiento, tales como choque séptico y hemorragias.

En México en el 2017 los investigadores Jiménez, Hidalgo y Ramírez (14) efectuaron un estudio retrospectivo en el Hospital Juárez denotando que en este país el 25% de cáncer detectados en menores de 14 años de edad han sido identificados como LLA; destacan que las herramientas genómicas prometen ser útiles para detectar pacientes con alto riesgo de recaída, sea al diagnóstico o durante el tratamiento. Hernández y col. (15) indicaron que en pediatría la mortalidad por LLA es un indicador del acceso y seguridad de la atención sanitaria. Según Navarrete y Pérez (16) manifestaron que la base de la etiología de la LLA son las alteraciones genéticas, pero son suficientes para el desarrollo leucémico para ello aseguran que son fundamentales las modificaciones epigenéticas.

En Cuba, los investigadores Borrego, González y Valdés (17) en el año 2017 realizaron un estudio de caso, donde destacaron que la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica es sin lugar a dudas la leucemia linfocítica aguda, y según reporte de estudios efectuados por estos autores, la mayoría en la mayoría de los casos se presenta el tipo de células B en el sexo masculino, con características de cifras de leucocitos elevada e invasión potencial en el sistema nervioso central.

Iacobucci y Mullighan (18) resaltando que aunque las tasas de recuperación la leucemia linfoblástica aguda superan el 90% en niños, siguen constituyendo una de las causas de mortalidad en infantes; por otra parte, la LLA de células B y T, comprenden múltiples subtipos que albergan diferentes constelaciones de re-ordenamientos somáticos del ADN estructural y mutaciones que con frecuencias trastornan el desarrollo linfocítico. Shogo (19) en el 2017, en estudio descriptivo manifestó que tanto las células B y T presentan alteraciones citogenéticas recurrentes, muchas de ellas con implicaciones pronósticas; además describió las principales categorías de anomalías

citogenéticas asociadas con la leucemia linfoblástica aguda, recomendando en estos casos el diagnóstico por medio del análisis de banda G y FISH.

Fuentes y col. (20) en el 2019 efectuaron un estudio en el Hospital de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer de la ciudad de Guayaquil, defendiendo la idea que la LLA es un tipo de cáncer que se origina en la médula ósea por la proliferación de los glóbulos blancos (linfocitos), y el término agudo refiere que la enfermedad puede progresar de manera rápida, y podría ser letal en el caso de no ser tratada a tiempo. Caicedo y col. (21) efectuaron una indagación en el año 2019 en Cuenca, donde exponen que la LLA es predominante en niños de grupo etario de 2 a 5 años de edad, con mayor frecuencia en varones; resaltan que en estudios genómicos se han encontrado variantes polimórficas en distintos genes afines con la patología como la anemia de Fanconi y el síndrome de Down.

De esta forma el problema que incentivó a estructurar el tema de investigación fue el limitado nivel de conocimiento relacionado con la temática, al análisis citogenético y el reconocimiento del valor pronóstico ante casos de presencia de LLA, así como la prevalencia que tiene esta en los niños. El objetivo de la investigación es evaluar la prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en niños y el valor pronóstico del análisis citogenético. Los objetivos específicos son: a) establecer la prevalencia por género de leucemia linfoblástica aguda en niños a nivel mundial; b) caracterizar el diagnóstico clínico y de laboratorio para la leucemia linfoblástica aguda en niños; y c) analizar el valor pronóstico del estudio citogenético en la evolución de la leucemia linfoblástica aguda.

La leucemia linfoblástica aguda se integra al grupo de enfermedades por infiltración de células neoplásicas del sistema hematopoyético en médula ósea, sangre u otros tejidos; constituye entre el 75% y el 80% de leucemias en edad infantil; Su origen se establece como multifactorial pero el genético es el más mencionado (22). Es uno de los cuatro tipos principales de leucemia que se diagnostica en niños y pacientes menores de 20 años (23). Por lo general, los tumores no son comunes en este tipo de leucemia, pero en la médula ósea sí causa afectaciones; en casos determinados al ser descubierta se ha desarrollado en los ganglios linfático, bazo e hígado (24). Se origina a partir de formas primitivas de los linfocitos en la médula ósea y común en edad infantil, los signos más comunes que se suelen presentar es fiebre y hematomas en el cuerpo (25).

Es esencial exponer que la LLA tienen un sello distintivo que son las anomalías cromosómicas y las alteraciones genéticas implicadas en la proliferación de células precursoras linfoides; los factores clínicos como la edad y el recuento de glóbulos blancos son referenciales importantes para

establecer el nivel de riesgo; pero la identificación de alteraciones genéticas ha ayudado en el mejoramiento del pronóstico (26). Según la literatura, se determina que la leucemia mencionada, surge de una célula progenitora única de origen linfoide que adquiere un cambio genético que conlleva a una proliferación sin medida, así como también a la atraso de un estado madurativo; inapropiada expresión de oncogenes y pérdida de la función de genes supresores de cáncer son los eventos genéticos que favorecen la transformación maligna; existen estudios que reportan esta enfermedad en grupo etarios de menores de 5 años, en mujeres en estados de gestación y en adultos mayores (27).

En LLA el crecimiento sin control de los linfoblastos en la médula ósea bloquea el desarrollo normal de las otras series celulares (28). Además se sustenta que este tipo de cáncer se caracteriza por las proliferaciones clonales malignas de células en desiguales grados de diferenciación, representado las neoplasias que se presentan con mayor continuidad en la infancia (29). El desarrollo de la leucemia se fundamenta en un evento previo con la expresión de un oncogén en una cantidad de células susceptibles, que facilitan la aparición de un clon preleucémico; estas células pueden persistir durante años, sin daño para el infante (30). Pero aun así se desconocen los ambientes oncogénicos; en la actualidad se puede manifestar que ciertos factores del ambiente como las radiaciones ionizantes tienen influencia en la génesis de las leucemias agudas (31).

Se afirma que la LLA se diferencia de otros tipos porque empieza en la médula ósea con la excesiva producción de linfocitos inmaduros; está asociada a la expresión de genes aberrantes, también a la presencia de translocaciones cromosómicas (32). En estudio realizado para la Universidad Venezolana de Oncología se establece que es una neoplasia hematológica frecuente en niños; el gen de fusión ETV6/RUNX1 se destaca entre las diferentes alteraciones genéticas, causa transformaciones en la diferenciación linfoide normal y alteraciones cromosómicas estructural t(12;21)(p13;q22) (33). En los últimos años se han reconocido mutaciones genéticas que tienen más asociación al mayor nivel de riesgo de leucemia linfoblástica aguda, siendo inseguro el factor (34). La sobrevivencia a la LLA en países desarrollados es aproximada al 80%, mientras que en países de bajos ingresos la tasa de persistencia es menor con relación a las altas cifras de recaída, complicaciones y abandono al proceso de tratamiento (35).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social en el 2015 se efectuó un estudio observacional, prospectivo y descriptivo donde se determinó que de 142 pacientes, 52 (73%) presentaron

leucemia linfoblástica aguda; por complicaciones con 28 dermatosis, 11 inespecíficas (39 %) seguidas de 10 medicamentosas (36 %) y 7 infecciosas (25 %) (36). En plan nacional del Ministerio de Salud de Perú establece que, la LLA es la primera causa de cáncer en edad de 1 a 21 años, y la segunda neoplasia con menos vida saludable en este país; debido al avance tecnológico es necesario proceder a estrategias innovadoras que favorezcan en el proceso de diagnóstico anticipado y el tratamiento especializado para la reducción de la mortalidad (37).

Aún no es muy bien conocida la etiología de la leucemia linfoblástica aguda, pero se considera que existe una complicada relación entre los factores genéticos, inmunológicos y ambientales que le dan origen. Los factores de riesgo que clínicamente deben tomarse en cuenta son: peso mayor de 4000 gramos en el nacimiento; edad materna mayor a 35 años; edad paterna mayor a 40 años; pérdidas fetales en historia materna; exhibición a radiación ionizante posnatal e in útero; exposición a pesticidas e hidrocarburos; consumo de bebidas alcohólicas y tabaco en el proceso de embarazo; hermano gemelo con leucemia aguda; síndrome de Down (38).

Se diferencian algunas clasificaciones de la leucemia linfocítica aguda, a continuación, se describen las identificadas en la revisión de información, entre ellas están: L1: Leucemia Linfoblástica Aguda de blastos pequeños. L2: Leucemia Linfoblástica Aguda de blastos grandes. L3: Leucemia Linfoblástica Aguda de tipología semejante al linfoma hodgkiniano (39). Además otra investigación expone que este tipo de leucemia integra a un conjunto de cánceres malignos que perjudican en la médula ósea; con inflamaciones de las células precursoras pre-B y esporádicamente se muestran pre-T (40).

La leucemia linfoblástica de células B, se presenta con mayor frecuencia en niños, y comienza en formas tempranas; existen varios subtipos, entre estos la leucemia de Burkitt, un subtipo poco común que afecta más a los niños de más edad en comparación con la LLA de células B; con frecuencia, causa un aumento del timo ocasionando posibles problemas respiratorios; Así mismo se puede propagar al líquido cefalorraquídeo al inicio de la enfermedad (41). Significativo es traer a colación un estudio efectuado en el Hospital Unión de la Universidad Médica de Fujian (provincia del sureste de China) (42), se divulgó un caso raro con t(3;13)(q29, q21); el paciente fue diagnosticado con pre LLA-B, sin fusión cromosómica o genética anormal, y se logró la remisión completa después de la quimioterapia de inducción; 10 meses después, recayó en la consolidación, con pruebas de citogenética que mostraron 46, XX, t(3;13)(q29, q21), denotando que la recaída coincidió con el primer diagnóstico.

En Guayaquil-Ecuador existen evidencias de un estudio de caso, en el que se demuestra que la leucemia linfocítica aguda tipo B es una alteración que involucra las células madre hematopoyéticas precursoras, como resultado de alteraciones a nivel de los cromosomas; se destaca el caso del gen de fusión E2A-PBX1 t(1;19) (q23; p13), resultado de la translocación bilateral entre el cromosoma 1 y el cromosoma 19, con más frecuencia de prevalencia en los infantes, con predominio en el sexo masculino (43). La leucemia linfoblástica aguda precursora de células B es la más frecuente en los infantes(44). En estudio diagnóstico efectuado en Cuba en varios servicios oncohematológicas del país se analizaron a 150 pacientes con LLA; el 74% (111) casos se diagnosticaron con el fenotipo B y el 26% que equivalen a 39 pacientes con el fenotipo T (45).

Un estudio de cohorte retrospectiva efectuado en un hospital Peruano con pacientes con LLA, se determina que la tasa de mortalidad es del 33%, y de recaída del 66%; siendo los factores agrupados con una persistencia general más baja: el recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico (HR: 1.01; IC del 95%: 1.01-1.03), linaje diferente al B (HR: 2.15; IC del 95%: 1,06-4,41), edad al diagnóstico (HR: 1,09; IC del 95%: 1,03-1,16), recaída de la médula ósea (HR: 6,81; IC del 95%: 4,14-11,21) y fracaso de la inducción (HR: 3,04; IC del 95%: 1,47-6,32); mientras que los factores asociados con una menor supervivencia libre de enfermedad: sexo masculino (HR: 1,43; IC del 95%: 1,10-1,86), edad al diagnóstico (HR: 1,06; IC del 95%: 1,02-1,10) y leucocitos en el momento del diagnóstico (HR: 1,01; IC del 95%: 1,002-1,011) (46)

En la actualidad la LLA se clasifican en: a) Leucemia linfoblástica aguda B: neoplasia de células precursoras de linaje B; b) Leucemia linfoblástica aguda de precursores B con anormalidades genéticas recurrentes, neoplasias de células precursoras linfoblastos de linaje B caracterizadas por anormalidades genéticas recurrentes, incluyen translocaciones balanceadas y anormalidades que comprometen los cromosomas; estas alteraciones específicas fueron incluidas en la clasificación por estar asociadas a hallazgos clínicos o fenotípicos específicos, porque tienen implicaciones pronosticas significativas (47).

Entre las leucemias linfoblástica agudas, el subtipo T (LLA-T) tiene frecuencia aproximada de 15 a 25% en niños, así se demostró en estudio retrospectivo efectuado en Bolivia, donde se estudiaron 872 casos de LLA, de los que 618 eran niños y 254 adultos; en los casos pediátricos, la leucemia linfoblástica aguda-B representó 94%, mientras que la leucemia linfoblástica aguda-T, 6%. (48). La LLA se caracteriza por una alteración citogenética que ocasiona la proliferación anormal

monoclonal de células precursoras de la serie linfoide, y que infiltra más de 25% de la médula ósea; se considera como la neoplasia frecuente en edad pediátrica, representando al 25% de todos los tipos de cáncer diagnosticados en la infancia (49). Esta enfermedad afecta la sangre y la médula ósea como consecuencia de la proliferación clonal anormal de un grupo celular, no siempre puede presentarse con leucocitosis (50).

En la médula ósea, los glóbulos blancos inmaduros son los que predominan en los pacientes con LLA, debido a que las células no funcionan con normalidad; estas se desplazan a las plaquetas normales y a los glóbulos rojos normales sin realizar su función (51). Es importante mencionar que los niños poseen un mayor riesgo alto de sepsis, denominada como una afección de mortalidad, presentando una respuesta inmune masiva a infecciones bacteriana en el torrente sanguíneo (52). Los signos y síntomas de un infante con esta enfermedad son fiebre, cansancio, pérdida de peso, dolor en las extremidades inferiores, piel pálida, ganglios linfáticos inflamados, hematoma injustificado, puntos rojos en la piel, sangrado prolongado (nariz, encías), vómito (53). En Cuenca-Ecuador se realizó un estudio de tipo descriptivo donde se evaluaron hemogramas de cuales 110 casos fueron diagnosticados LLA en edad pediátrica, tratados en la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA). Se analizó el número de glóbulos blancos (GB), plaquetas, niveles de deshidrogenasa láctica (DHL), hemoglobina (Hb), presencia de alteraciones cromosómicas e inmunofenotipo (T - B), grupo de riesgo (50). Por otra parte Acero, Martínez y Villalba (54) los tipos de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda son antecedentes, pruebas de sangre hemograma completo, análisis químicos de la sangre, evaluación celular, citometría de flujo, análisis citogenética, hibridación in situ con Fluorescencia, reacción de cadena de la polimerasa PCR, prueba de líquido cefalorraquídeo, ecografía, se adicionan también las pruebas de imagenología y ecocardiografía (55).

La sobrevivencia global ante la enfermedad, hace unos años, en países en desarrollo, no superaba el 50%; además el riesgo a las fallas en el proceso en el tratamiento en cada paciente es la respuesta en las quimioterapias (56). Sin lugar a confrontaciones, se ha demostrado que este tipo de leucemia por ser una enfermedad cancerígenas se presenta entre el 2% al 5% de tipo pediátrica; es raro en menores de un año, pero en un paciente vulnerable es de interés la presentación clínica; a pesar de los múltiples progresos en el tratamiento en la infancia, el pronóstico de los niños lactantes es pobre, por ello se presenta mayor morbimortalidad en niños mayores de 1 año (57).

La incidencia de la LLA en infantes está relacionada con la toxicidad y la morbilidad que en asociación con los protocolos de los tratamiento intensivo para la leucemia linfoblástica aguda en la infancia; por ello, se vuelven aún más trascendentales estos tratamientos porque la mayoría de niños y niñas tienen la oportunidad de superar el cáncer que reduce la calidad de vida de la población durante la primera infancia (58). Es importante mencionar que debido a que tiene diversidad genética limita la investigación de la patogénesis molecular, así como el desarrollo estrategias de tratamiento eficientes y efectivas (59).

Referente a estudio se llega a conocer que los infantes del sexo masculino han presentado aproximadamente un 30% de neoplasias malignas, y de está el 75% han sido diagnosticadas como leucemias linfoides agudas; por ejemplo, en Colombia en el 2018 las tasas de incidencia han sido de 6,3 por 100000 habitantes, y en linfomas no-Hodgkin de 8,4; colocando a esta nación dentro de los 6 países con mayor incidencia de cáncer pediátrico en Suramérica. Relevante es mencionar que para niños y adolescentes la tasa de incidencia de leucemia se estima en 5 casos nuevos por 100000, integrando también a Ecuador y Perú entre los estados con mayores acontecimientos en edad infantil (60).

En México en la población menor de 15 años las leucemias representan una tasa de incidencia alta, siendo un tipo de cáncer prevaeciente; la etiología de las leucemias puede ser desconocida, sin embargo se presentan diferentes factores que logran relacionarse con la enfermedad, tal es el caso de las translocaciones cromosómicas (61). De manera general, se puede afirmar que la leucemia linfoblástica aguda alcanza una incidencia anual de 30 casos por millón de habitantes, con una cumbre etaria que está entre los dos y cinco años es más (62).

Los niños con síndrome de Down tienden a ser diagnosticados por leucemia linfoblástica aguda, alcanzando una tasa de supervivencia más baja que aquellos sin este síndrome; en los resultados de estudio retrospectivo se observó menor persistencia entre los 6-9 años; aunque estos pacientes han demostrado mejor respuesta temprana, las supervivencia libre de eventos son del 47%; de 54 casos analizados el 57 % se presentó en el sexo masculino con un total de 31 niños (63). No se puede dejar de un lado aclarar que el trisomía 21 o síndrome de Down es una anomalía cromosómica constitucional, que puede mostrarse en forma de mosaico en 1% a 4% de los casos; la mayoría de los pacientes tienen un fenotipo normal y no manifiestan alteraciones clínicas

significativas; en definitiva los pacientes con este síndrome tienen un riesgo mayor a ser diagnosticados con leucemias agudas (64).

En los últimos 10 años, en Colombia, la LLA ha ocasionado aproximadamente el 40% de defunciones en infantes. Estudio descriptivo y exploratorio aplicado a seis niños, demostró que se presentó la enfermedad en 4 infantes del sexo masculino y en dos femenino, con edades que fluctúan entre los 2–9 años; entre los datos recopilados se representa la media (rango mínimo y máximo), con un conteo total de glóbulos blancos ($\times 10^9/L$) de 3,89 (0,47–112,8); hemoglobina (g/dL) de 8,3 (5,02–10,9); y porcentaje de blastos en médula ósea 61 (35–80) (65). En estudio de casos y controles efectuado en Durango-México se establece que “ este tipo de leucemia ha sido uno de las enfermedades oncológicas con mayor frecuentes en pediatría; se estudiaron 39 casos de los cuales el género en predominio ha sido el masculino con el 62%, con un 38% en el femenino, en infantes de 1 y 16 años; en lo referente a controles, estos fueron efectuados a 102 infantes, cuya edad media fue 6 años, con prevalencia de la enfermedad en el 50% de varones (66).

En Perú se evidencian resultados de una investigación basada en un “estudio analítico, observacional y de cohorte retrospectivo atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, se determinó que de 348 pacientes, el 53% representa al sexo femenino, y el 47% masculino; de los casos el 88% fueron diagnosticados con LLA-B, el 8% LLA-T, y el 15% bifenotípica; con riesgo bajo el 93%, y alto el 7%” (46). Otro estudio efectuado en este país en diversos Centros Neoplásicos, basado en un estudio experimental, observacional, prospectivo de corte transversal, permitió establecer que de 30 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, correspondieron el 60% al sexo masculino (18 casos) y 40% al femenino (12 casos), cuyas edades estaban comprendidas entre los 2 y 15 años, presentándose más casos en los menores de 6 años (67).

En estudio realizado en hospitales de la ciudad de Bogotá se estableció que de un total de 128 menores con leucemia linfoblástica aguda, el 52% que representa a 66 casos fueron del sexo masculino; y en el momento del diagnóstico el 42% que equivale a 54 casos con edades entre 1 y 4 años; con signos clínicos frecuentes de palidez el 84%, disminución del apetito 73%, mientras que el 63% pérdida del peso, el 39% sangrado en la piel, el 31% mareos o caídas frecuentes y el 29% dolor articular (68).

En estudio de cohorte retrospectivo realizado en Brasil con 27 pacientes se logró determinar que la edad media al diagnóstico fue de 12 años; el 67% que representa a 18 casos perteneció al sexo

masculino, y el 33% que equivale a 9 pacientes del femenino; identificando linaje T en 16 pacientes (59%); mientras que tumor intraabdominal fue la principal manifestación clínica en pacientes con células pre-B. Después de un período de seguimiento medio de 43 meses, 22 pacientes que representan al 81% sobreviven en la primera remisión clínica completa; además 5 niños que equivalen al 19% fallecieron, 3 de ellos poco después del ingreso y 2 después de la recaída (69). Por medio de estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo con intención analítica efectuado en el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), en Colombia se analizó 190 registros de pacientes, denotando que la leucemia linfocítica aguda es el principal tipo de cáncer representando con un 37%; de acuerdo con la distribución de este cáncer pediátrico por sexo, la mayor notificación de casos se presentó en el sexo masculino con el 51% y un 49% en el femenino; mientras que la edad promedio ha sido los 8 años; se resalta que el 81% eran residentes del área urbana, el 78% fueron hospitalizados en algún momento y el 13% fallecieron; denotando además que la leucemia linfoblástica aguda alcanza el 37% del total de tipo de cáncer en Antioquía (70).

Referentes más recientes sobre la problemática abordada en esta investigación son los registrados en la plataforma digital de la Sociedad Norteamericana Contra el Cáncer (2020) donde se afirma que “el riesgo de leucemia linfoblástica aguda es más frecuente en infantes menores de 5 años de edad, con prevalencia de la enfermedad cancerígena en el sexo masculino (71). Es importante reafirmar que la leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer en el que existen mayor producción de células inmaduras, estas constituyen el 75% los casos diagnosticados de leucemias en niños y niñas; aunque en los países desarrollados la supervivencia de estos pacientes ha mejorado de manera notable, la mortalidad sigue siendo alta en los países de recursos limitados (72).

En Tlaxacala-México se efectuó un estudio de casos y controles no pareado y no probabilístico, los sujetos de estudio fueron 98 pacientes; se encontró que en el grupo la mayoría de los participantes fueron del género masculino representado un 67% frente a un 33% del sexo femenino, con una edad promedio de 11 años; mientras que en los estudios de controles el 55% fueron niños y el 45% niñas con una edad promedio de 11 años (73).

Por su parte, en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de Colombia se realizó estudio longitudinal con intención analítica donde se incluyeron 35 menores de 18 años hospitalizados con

diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresaron durante el periodo septiembre de 2017 a abril de 2018, de los cuales el 51% que representan 18 casos, fueron del sexo masculino con una edad mediana de 5 años, comprendida desde los 2 hasta los 12 años. Por otra parte, el 49% que equivalen a 17 casos presentó riesgos de alto linaje B, mientras que el 34% que corresponden a 12 casos, presentaron riesgo de intermedio linaje B; y el 17% que representan a 6 casos con riesgo alto linaje T (74).

En estudio efectuado en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba en 160 casos de pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda fueron identificados como del sexo masculino 54% (87 casos) con un promedio de edad de 8 años, en un rango de 4 meses a 18 años. En el 79% (126 casos) se encontraron el fenotipo B predominante en menores de 6 años con un 49%, mientras que en el 40% se denotó el fenotipo T en infantes hasta 10 años; en ambos fenotipos leucémicos se encontró predominio del sexo masculino con un 64% (75).

Otra importante indagación es el estudio descriptivo, trasversal y prospectivo a pacientes atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez se incluyeron 84 casos de menores de 18 años con diagnóstico de leucemia aguda, de los cuales, 67 con leucemia linfoblástica aguda predominante en el sexo masculino, en un grupo etario de 2 a 3 años; además en el 40% que representan a 25 casos de pacientes se identificó una alteración molecular y las alteraciones citogenéticas detectadas fueron las translocaciones $t(12;21)(8p13q22)$ y $t(9;22)(q34q11)$ (76).

En el Ecuador según reportes de SOLCA (77), las leucemias entre el 2005 al 2017, se presenta como una de las primordiales causas de mortalidad en niños de la población de Guayaquil; a través del indicador años de vida potencial perdidos se demuestra la utilidad para evaluar el impacto de la mortalidad por enfermedades oncológicas en la población infantil; la leucemia linfoblástica aguda es mayor en pacientes pediátricos del sexo masculino.

Para efectuar una definición precisa de análisis citogenético, es importante fundamentar que la citogenética es el estudio de los cromosomas, en número y estructura; en 1882 el científico Walther Flemming publica las primeras ilustraciones de los cromosomas humanos con observaciones efectuadas en microscopio; y en 1953, Joe Tjio y Levan determinaron el número real de cromosomas humanos por célula diploide ($2n=46$) (78).

El proceso de ejecución de la prueba de citogenética se lo realiza en el laboratorio donde las células son cultivadas en placas hasta que empiezan a fraccionarse, observando de manera constate en el

microscopio con el fin de detectar cualquier cambio en los cromosomas; estas pruebas tardan unas 2 a 3 semanas; además es preciso mencionar que debido a que por medio del microscopio, en determinados casos, no se pueden observar las permutaciones cromosómicas, existe la necesidad emergente de concurrir o emplear otros tipos de pruebas (79). La prueba FISH es un proceso minucioso que se efectúa en el ADN de las células con el uso de tintes fluorescentes que sólo se adhieren a permutaciones cromosómicas específicas; generalmente los resultados son reportados con el pasar de los días; el tipo de prueba es utilizada para hallar translocaciones (80).

El análisis citogenético es una prueba que puede ser realizada a partir de una muestra de tejido de la médula ósea o de sangre; proporciona información sobre la identificación de alteraciones cromosómicas; contribuyen en la identificación de grupos de riesgo estimados en la clasificación de los pacientes en las distintas líneas de tratamiento (81). La creciente importancia del análisis genético molecular ha generado que los profesionales estén atentos a los cambios; además en la actualidad este análisis es beneficioso para el establecimiento del diagnóstico de fenotipo T; pero a medida que los tratamientos se tornan más específicos puede ser notable la evaluación de anomalías genéticas (82). logrando también demostrar la forma en que la enfermedad responderá a los procedimientos combatientes; por ejemplo, los cromosomas 9 y 22 que presenta una translocación genera como resultado un diagnóstico de LLA con apariencia del cromosoma (Ph+) o Philadelphia (83).

Según el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (32), el análisis citogenético es una prueba de laboratorio utilizada para efectuar exámenes en los cromosomas de las células de una muestra; en el proceso se examina y se observa si existe algún cambio de cromosomas como en otro orden, faltantes, rotos o sobrantes. La LLA con el cromosoma Filadelfia, parte de un cromosoma que se intercambia de posición con una parte de otro cromosoma.

El estudio de caso efectuado en Colombia en el Hospital Universitario San Ignacio permitió conocer que un niño de 8 años de edad diagnosticado con LLA-B con dos conjuntos de blastos desiguales. Por medio de examen genético en la médula ósea se evidenció t(9;22)(q34;q11) con BCR-ABL, hiperdiploidía mayor a 50 cromosomas y trisomía 5. Debido a la complejidad genética al paciente se le realizó monitoreo de forma semanal a través de citometría de flujo (85). Según Registro Oncopediátrico Hospitalario de Argentina (ROHA), la LLA es una enfermedad cancerígena que se presenta con mayor regularidad en niños, representando cerca del 75% de casos

de pacientes con leucemia de tipo aguda; por año se presentan 370 casos predominando en el grupo etario de 2 - 5 años que superan al 70% de supervivencia libre y global (85). Además en otra investigación permitió conocer que el resultado de cariotipo que refleja a través de muestra, la presencia en la médula ósea de Cromosoma filadelfia; así como también translocación (9;22)(q34;q11) (86).

Los niños con células leucémicas que tienen translocaciones entre los cromosomas 15 y 17 o entre los cromosomas 8 y 21, o con una inversión (reordenamiento) del cromosoma 16 tienen mejores probabilidades de ser curados. Los niños cuyas células leucémicas carecen de una copia del cromosoma 5 o 7 (conocido como monosomía) o solo parte del cromosoma 5 (conocido como deleción) suelen tener un pronóstico más adverso (87). De acuerdo a estudio efectuado para el Instituto Mexicano del Seguro Social de México, es importante denotar que el gen E2A se encuentra en la banda cromosómica 19p13 y 3 en el llamado punto de ruptura de la translocación t(1;19) (q23, p13). Esta es característica de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje pre-B; es importante mencionar que el análisis citogenético para la detección de este tipo de cáncer (88).

Materiales y métodos

El presente artículo científico se basa en una revisión descriptiva y narrativa. Se efectuó la búsqueda de artículos científicos publicados durante los años 2015-2020 en las bases de datos PubMed, utilizando términos MeSH “lymphoblastic leukemia”, “acute lymphoblastic leukemia”, “lymphoblastic leukemia in children”. Se empleó el operador booleano “AND”, descartando el uso de “OR”, porque el interés fue investigar publicaciones relacionadas con la leucemia linfoblástica aguda en niños.

Se revisó manualmente las referencias bibliográficas de cada artículo recuperado: se incluyó estudios expuestos en español en bases de datos como Scielo, Redalyc, Medigraphic, Scopus (Elsevier-Science Direct) en estas plataformas se realizó la búsqueda rápida de información con los términos leucemia, leucemia linfocítica, leucemia linfoblástica, análisis citogenético, pruebas citogenéticas; y otros sitios web electrónicos (SOLCA, OPS, OMS, NIH).

Resultados y discusión

Para exponer resultados del estudio se revisó y seleccionó información de un total de 33 artículos científicos con datos referenciales que denotan estudios con mayor vinculación a la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en edad pediátrica cuyas edades de los niños está entre los 0-14 años; las publicaciones de los investigadores están comprendidas desde el año 2015 hasta el 2020.

En la tabla 1, se detalla un condensado general de los artículos científicos con mayores fundamentos, donde se denota que este tipo de cáncer puede presentarse con mayor frecuencia en los niños y niñas desde los 0 hasta los 14 años de edad. Se logró constatar que en todos los estudios seleccionados se integró a un total de 7.042 infantes; de los cuales 3.149 fueron del sexo femenino representado por el 45%; y 3.895 de sexo masculino que corresponden al 55%, encontrando que el género masculino predominó en el número de los casos de LLA. De acuerdo al tiempo con más publicaciones se logró identificar que en Colombia México y Ecuador son los países con mayores investigaciones referente a la temática, sin embargo, el país con mayor número de casos fue Argentina, Brasil y México a diferencia de Honduras y España que reportan 29 casos entre los 2 países.

Tabla 1: Prevalencia por género de la leucemia linfoblástica aguda en niños nivel mundial.

Región/país	Edades con mayor presencia LLA	Prevalencia					Referencia	
		Casos por género		%		Total %		
		Casos totales	F	M	%	%		
AMÉRICA		6965	3125	45	3842	55	100	
Argentina	1-6 años	1793	782	44	1011	56	100	63
Bolivia	0-14 años	518	239	46	281	54	100	50
Brasil	4-14 años	1367	616	45	751	55	100	71
Colombia	0.-14 años	128	62	48	66	52	100	70
	10 meses - 13 años	10	7	70	3	30	100	69
	2-9 años	6	2	33	4	67	100	65
	2-12 años	35	17	49	18	51	100	76
Cuba	0-8 años	190	93	49	97	51	100	72
	14 años	1	-	0	1	100	100	17
	1-8 años	56	25	45	31	55	100	1
Ecuador	4 meses-14 años	160	73	46	87	54	100	77
	1-14 años	110	52	47	58	53	100	52
	5-9 años	80	39	49	41	51	100	4
	0-9 años	316	138	44	178	56	100	29

	2-6 años	101	51	50	50	50	100	20
Honduras	1-14 años	25	9	36	16	64	100	74
México	1-14 años	39	15	38	24	62	100	66
	4-11 años	98	32	33	66	67	100	75
	1-14 años	79	36	46	43	54	100	51
	3-7 años	120	49	41	71	59	100	7
	2-3 años	67	23	34	44	66	100	78
	1-14 años	463	185	40	278	60	100	13
	3-9 años	24	8	33	16	67	100	15
	4-8 años	17	4	24	13	76	100	39
	5-14 años	164	65	40	99	60	100	14
	1-14 años	133	74	56	59	44	100	28
Paraguay	4-6 años	472	222	47	250	53	100	56
Perú	2-14 años	30	12	40	18	60	100	67
	2-9 años	348	186	53	162	47	100	48
	1-10 años	15	9	60	6	40	100	68
EUROPA		4	3	100	1	100	100	
España	2 meses, 2 y 14 años	3	3	100	-	0	100	11
	18 meses	1	-	0	1	100	100	34
ASIA		73	21	29	52	71	100	
India	2-12 Años	73	21	29	52	71	100	(89)
Total General		7.042	3.149	45	3.895	55	100	

Tabla 2 Se resalta los hallazgos más importantes referentes al diagnóstico clínico para la leucemia linfoblástica aguda en niños, se consideró un total de 5 artículos, en donde el país predominante esta Paraguay presentando más casos con manifestaciones clínicas a diferencia de los otros países escogidos. Los pacientes presentaban con mayor frecuencia manifestaciones clínicas, como adenopatías, petequias, hemorragias, cefaleas, fiebre antes y durante el diagnostico. En la ciudad de Guayaquil se presentó un estudio de caso en donde se observó que los infantes presentaron sepsis.

Tabla 2: Diagnóstico clínico de leucemia linfoblástica aguda en niños

Diagnóstico Clínico de LLA	Casos	Total de Casos	Lugar	Referencia
- Adenopatía	50			
- Hepatoesplenomegalia	68	227	Madrid-España	(44)
- Fiebre	61			
- Petequias	48			

- Adinamia	3			
- Fiebre	3	14	Bogotá- Colombia	(54)
- Palidez	6			
- Pérdida de peso	2			
- Anorexia	110			
- Cefalea	11			
- Astenia	165		Asunción-	(56)
- Vómitos	21	472	Paraguay	
- Hemorragia	110			
- Presencia de masa mediastínica	47			
- Síndrome anémico	13			
- Síndrome doloroso osteo-articular	2	25		(55)
- Síndrome consultivo	2		Piura-Perú	
- Síndrome hemorrágico	6			
- Síndrome adénico	4			
- Palidez muco-cutánea	6	10	Colombia	
- Manifestaciones dérmicas	3			(54)
- Adenopatías	1			

En la tabla 3 se reflejan las características de laboratorio para y en pacientes diagnosticados con LLA en 8 investigaciones científicas, donde según estos estudios ciertos infantes presentan manifestaciones clínicas como leucocitosis, subtipos de LLA, alteraciones inmunológicas, alteraciones en análisis bioquímicos, presencias de alteraciones cromosómicas que suelen surgir debido al tratamiento inducido al paciente. El artículo con mayores manifestaciones clínica se encuentra realizado por Alfaro y col. (63) que se basan en leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down.

Tabla 3: Diagnóstico de laboratorio en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Tema del estudio	Parámetros	Número de casos	Casos totales
Alfaro y col (63) Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo versus pacientes sin síndrome de Down	Conteo leucocitario		
	< 20.000	1.167	1754
	>20.000-50.000	261	
>50.000	326		
Caniza y col. (56) Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda	Hemoglobina		
	<6	171	470
	6 a 12	293	
>12	6		
Fú y col. (72) Factores asociados a recaídas en leucemia linfoblástica aguda tratados en niños del Hospital Escuela	Plaquetas al diagnóstico	29	124
	<20.000	72	
	20,000-99,000 u/l	23	
	>100,000 u/l		

Alvarado y col (29) Hallazgos inmunofenotípicos, morfológicos y citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría	Diagnóstico morfológico L1 L2 L3	286 30 0	316
Moya y Pio (67) Parámetros bioquímicos enzimáticos (ALT, AST, ALP, γ -GT, LDH) en niños con leucemia linfoblástica aguda antes del tratamiento antineoplásico	Diagnósticos químicos TGO TGP ALP GGT LDH	Altos Normal Bajos 11 17 2 12 17 1 16 14 1 3 26 1 15 14 1	30
Chávez (45) Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfocítica Aguda Infantil	Diagnóstico Inmunológico Fenotipo B Fenotipo T	111 39	150
Amaru y col. (48) Baja incidencia de LLA-T: una característica de la población boliviana	Subtipos LLA-pro B LLA-B Común LLA-pre B LLA-pro T LLA- T cortical LL- pre T	18 554 118 9 2 28	618
Ángeles y col. (76) Identificación de alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda	Alteraciones cromosómicas Del 1p32 (1;19) (q23;p13) (4;11) (q21;q23) t(8;21) (q22;q22) t(9;22) (q34;q11) t(11;19) (q23;p13.3) (16;21) (p11;q22) Sin translocaciones	2 3 2 1 8 2 7 75	100

En tabla 4 se describe el valor pronóstico del análisis citogenético de la LLA en niños, en estos estudios se resalta la presencia o ausencia de alteraciones cromosómicas más relevantes que se dan durante y después del tratamiento para esta enfermedad, en las 5 investigaciones indican que tener puede existir valor pronóstico desfavorable con la presencia de anomalías cromosómicas como q32;q12, 9p13 y 1q23), e hiperdiploidía mientras que la presencia de alteraciones cromosómicas como, t (9; 22) , t(12;21) t (12; 21) e hiperdiploidía , son caracterizados como un valor pronóstico, favorable por lo tanto el análisis citogenético es importante para conocer las diferentes alteraciones cromosómicas que se dan en la evolución de la enfermedad.

Tabla 4: Valor pronóstico de leucemia linfoblástica aguda en niños

Tema	Alteraciones genéticas	Genes asociados	Valor pronóstico
Becerra y López (60) Citogenética del Cáncer; alteraciones cromosómicas útiles para diagnóstico oportuno y pronóstico en neoplasias Linfoproliferativas	(t(14;18)(q32;q12)	<i>BCL-2/IGH</i>	Desfavorable
Hunger y Mullighan (62) Detección de translocaciones relevantes por PCR en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda	9p13 y 1q23) t (12; 21)	E2A-PBX1 TEL-AML1	Desfavorable Favorable
Arellano y col. (81) Leucemia Linfoblástica Aguda y Diagnostico	Hipodiploidía t(12;21)	TEL-AML1	Desfavorable Favorable
Mejía y Nuñez (88) Biología molecular y leucemia: y recaída al sistema nervioso centra	t (9; 22)	BCR;ABL	Favorable
1 American Cancer Society (79)	(4;11)		Desfavorable
2 Subtipos y factores pronósticos de la leucemia linfocítica aguda	Hiperdiploidía		Favorable

De acuerdo a la investigación realizada se puede conceptualizar que la LLA es un tipo de enfermedad oncológica, que se caracteriza por la infiltración de células neoplásicas del sistema hematopoyético en médula ósea, sangre y otros tejidos. Es importante mencionar que, Ecuador y Perú se encuentran integrado entre los estados con mayores acontecimientos de esta patología en edad infantil (60), por su parte en México el 25% de cáncer detectado en menores de 14 años corresponde a la LLA (14).

Según hallazgos de estudios realizados en diversos países, el mayor predominio de LLA en edad pediátrica es en el sexo masculino con un 56% a diferencia del sexo femenino que obtuvo el 46 % lo cual tiene una relación con el estudio retrospectivo realizado por Hernández y col. (15), en donde estudió 24 casos de los que el 66% fueron del género masculino y el 34% del femenino” de la misma forma Sonora-México reporta evidencia de un estudio de cohorte transversal donde se denota que de 20 pacientes con LLA, el 65% son del sexo masculino y 45% al sexo femenino mientras que un estudio retrospectivo realizado en la ciudad de Guayaquil, indica que incluyo a 101 infantes de los cuales el 51% fueron del sexo femenino y el 49% son del sexo masculino

existiendo en este estudio una pequeña diferencia en ambos género. Pero cabe destacar, en la mayoría de los estudios encontrados tuvo predominio el género masculino de igual manera en los resultados obtenidos mediante la investigación se pudo constatar aquello, el género masculino es más predominante ante la LLA.

Entre las manifestaciones clínicas es más frecuente la presencia de adenopatías, en estudios como el de Aplan y Fry (44) y Acero, Martínez y Villalba (54) especifican la misma, a su vez la fiebre está presente durante la patología de LLA, hemorragia y palidez. En cuanto a los exámenes de laboratorio se realizan los rutinarios encontrando alteraciones como en el estudio por pare de Sánchez y col. (63) presencia de leucocitosis como también las plaquetas bajas encontrando dicha alteración en el estudio de Medina y col. (72).

En la patología ya antes mencionada, las translocaciones cromosómicas son los principales referentes ante el análisis citogenético que resalta por ser una prueba que permiten el diagnóstico de los fenotipos B o T los cuales tienen una incidencia directa en los infantes con LLA. Según las investigaciones revisadas existen mayor reporte de estudios en México, Colombia y Ecuador, países en vía de desarrollo donde según la literatura revisada se han estudiado casos de niños y niñas diagnosticados con LLA de manera especial el linaje B en pacientes que presentan características físicas y clínicas de la enfermedad. El valor pronóstico es claro cuando se comparan los recuentos extremos: <10.000 y >100.000 /mm³. Actualmente en el protocolo pediátrico se denota un recuento de menor a 20.000GB/mm³ estableciendo un riesgo estándar en los paciente (86).

Según lo expuesto es trascendental exponer que en la ciudad de Guayaquil se realizó un estudio de caso de parte de un grupo de investigadores en donde demuestran que en la presencia de LLA de tipo B se logran encontrar en su mayoría de veces alteraciones cromosómicas como el cromosoma filadelfio lo cual llegan a considerar una característica para un mal pronóstico de esta patología, resaltando que en este estudio existió una predominancia en el sexo masculino (43).

Es importante manifestar que entre los factores de riesgos ambientales a la leucemia linfoblástica aguda en niños de acuerdo a estudio realizado en México por Agramán y col. (90) se destacan: antecedente de cáncer familiar con el 53%, madres durante embarazo expuestas a fumigaciones en parcelas con el 47%, madres durante embarazo expuesta a pesticidas en el hogar con el 47%, madres durante el embarazo expuestas a energía como cercanía de transformadores y plantas de energía eléctrica con el 41% y madres que aceptan el consumo de tabaco con el 16%.

Mientras que los factores de riesgo que clínicamente se considerase según Álvarez y col. (38) para el diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda en niños son peso >4000 g. al nacimiento, edad materna mayor a 35 años, edad paterna mayor a 40 años, historia materna de pérdidas fetales, exposición a radiación ionizante in útero y posnatal, exposición directa a hidrocarburos y pesticidas, alcoholismo durante el embarazo.

Conclusiones

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad maligna que afecta a la médula ósea cuya prevalencia en infantes es mayor en el sexo masculino entre 1 a 14 años edad. El diagnóstico clínico en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda reporta con mayor frecuencia petequias, fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia, cansancio abundante, mientras que en el diagnóstico de laboratorio se realizan estudios de hemograma completo, frotis de sangre periférica y análisis citogenético complementario.

El análisis citogenético brinda un valor pronóstico en la LLA y es parte del diagnóstico de certeza, ya que contribuye en el análisis de las alteraciones de las células leucémicas cuando existe la presencia de alteraciones cromosómicas, mismas que son dadas por el desarrollo de la LLA analizando la evolución de la patología; en algunos casos suelen ser favorable como la presencia del cromosoma filadelfia, a diferencia de alteraciones genéticas como la translocación t(4-11) que da un pronóstico desfavorable. Sin embargo, la ausencia de alteraciones no quiere decir que sea un valor favorable ya que en cualquier momento podría darse una translocación o alteración genética.

Referencia

1. Fernández M, Pérez Y, Ugellés D. Supervivencia de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. MEDISAN. 2019; 23(3): p. 412-423. ISSN: 1029-3019.
2. Imai K. Leucemia linfoblástica aguda: fisiopatología y terapia actual. Rinsho ketsueki. 2017; 58(5): p. 460-470. DOI: 10.11406/rinketsu.58.460
3. Organización Panamericana para la Salud (OPS). Nueva publicación de la OPS/OMS busca contribuir a la detección temprana del cáncer infantil. [Online]; 2015. Acceso 18 de Julio de 2020. Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=com_c.

4. Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador (SOLCA). Investigación científica. [Online]; 2020. Acceso 21 de 07de 2020. Disponible en: www.solca.med.ec/docencia-e-investigacion/investigacion-cientifica-cisol/.
5. Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador (SOLCA). Boletín epidemiológico. [Online]; 2019. Acceso 21 de 07de 2020. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/8%20Leucemias%20poblaci%C3%B3n%20infantil%202019.pdf>.
6. Layton C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *ELSEVIER*. 2015; 3(1): p. 85-91. DOI: 10.1016/j.mei.2015.02.008
7. Bocadilla L, Corona J, Corona A, Estrada S, Sánchez F. Variantes fenotípicas menores en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del occidente de México. *Anales de pediatría*. 2015; 82(2): p. 75-82. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.11.029
8. Genesca E, Ribera J, Ribera M. Leucemia linfoblástica aguda de progenitores T: de biología a clínicas. *Med Clin*. 2015; 144(5): p. 223-229. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.01.029
9. Kutok J, Loghavi S, Jorgensen J. Leucemia linfoblástica aguda B/linfoma linfoblástico. *American Journal of Clinical Pathology*. 2015; 144(3): p. 393-410. DOI: 10.1309/AJCPAN7BH5DNYWZB
10. Covarrubias G, Larios T, Morales A, Ornelas J, Rendón H, Ríos C. Supervivencia de Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Intermedio. *Medigraphic*. 2016; 33(1): p. 19-25. ISSN: 1405-1303
11. Lassaletta. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*. 2016; 20(6): p. 380-389. ISSN: 1135-4542
12. Moorman A. Biomarcadores genéticos pronósticos y predictivos nuevos y emergentes en la leucemia linfoblástica aguda precursora de células B. *Haematologica*. 2016; 101(4): p. 407-416. DOI: 10.3324/haematol.2015.141101
13. Aguilar M, Fernández G, Núñez N, Núñez J, Pérez R. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017; 55(3): p. 286-291. ISSN: 2448-5667
14. Jiménez S, Hidalgo A, Ramírez J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación Genómica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020; 74(3): p. 13-26. DOI: 10.1016/j.bmhimx.2016.07.007

15. Hernández M, Haro M, Hurtado R, Ortega G, Barrera A. Causas de mortalidad por leucemia linfoblástica en niños del Instituto Mexicano del Seguro Social. *El Residente*. 2016; 74(1): p. 44-47. ISSN: 2007-2783
16. Navarrate M, Pérez P. Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017; 74(24): p. 243-264. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2017.02.005
17. Borrego G, González O, Valdés C. Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. *Rev Ciencias Médicas de Pinar del Río*. 2017; 21(4): p. 545-550. ISSN 1561-3194
18. Iacobucci I, Mullighan C. Bases genéticas de la leucemia linfoblástica aguda. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(9): p. 975-983. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7836
19. Shago M. Anormalidades citogenéticas recurrentes en la leucemia linfoblástica aguda. *Methods Mol Biol*. 2017; 1541(1): p. 257-278. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_21
20. Fuentes L, Fores M, Iglesias A, Luzuriaga A, Rendón N, Ordoñez R, et al. Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2018; 35(2): p. 272-278. DOI: 10.17843/rpmesp.2018.352.2862.
21. Espinoza C, Villacrés I, Caicedo G, Herrera M, Mayorga E, Cáceres Á, et al. Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2019; 38(6): p. 762-771. DOI: 10.17843/rpmesp.2018.352.2862. ISSN 0798-0264
22. Casillas M, Romano A, Alonso C. Rehabilitación oral de paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Tamé*. 2017; 6(17): p. 634-636. ISSN: 2007-462X
23. Sociedad de leucemia y linfoma. La guía sobre la leucemia linfoblástica aguda: Información para pacientes y cuidadores. [Online]; 2019. Acceso 07 de Septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.mskcc.org/es/cancer-care/patient-education/all-guide-information-patients-and-caregivers>.
24. American Cancer Society. Pruebas para leucemia linfoblástica aguda. [Online]; 2018. Acceso 9 de Agosto de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>.
25. Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma. Leucemia. [Online]; 2017. Acceso 07 de Agosto de 2020. Disponible en: https://www.funleucemialinfoma.org/wp-content/uploads/2017/07/NIn%CC%83os_Leucemia_LLA_web.pdf.

26. Terwiliger T, Abdul M. Leucemia linfoblástica aguda: una revisión exhaustiva y una actualización de 2017. *Blood Cancer J.* 2017; 7(6): p. 1-12. DOI: 10.1038/bcj.2017.53.
27. Rojas Y, Guevara J. Leucemia linfoblástica en el embarazo. *Rev Med de la Univ de Costa Rica.* 2015; 9(2): p. 74-81. ISSN: 1659-2441
28. Chargoy E, Martínez C, Cacique C, Jimenez J, Gómez L. Translocaciones en leucemia linfoblástica aguda y supervivencia a cinco años en niños. *Rev Hematol Mex.* 2018; 19(4): p. 165-173. ISSN: 1561-2996
29. Alvarado D, Espin L, González Á, Ramírez J. Hallazgos inmunofenotípicos, morfológicos y citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría. *Rev Oncolog Ecu.* 2019; 29(2): p. 127-136. DOI: 10.33821/89
30. Shipman L. El papel de los patógenos en pB-ALL. *Nature Reviews Cancer.* 2015; 15(1): p. 637. DOI: 10.1038/nrc4037
31. Erdmann F, Schuz J. Exposición ambiental y riesgo de leucemia infantil: una visión genera. *Arch Med Res.* 2016; 47(8): p. 607-614. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.11.017
32. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil. [Online]; 2020. Acceso 27 de Juliode 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq>.
33. Bobadilla L, Corona A, Corona J, Silva R. Impacto del gen de fusión ETV6/RUNX1 en leucemia linfoblastica aguda pediátrica. *Rev Venezolana de Oncología.* 2016; 28(4): p. 261-271. ISSN: 0798-0582
34. Carceller E, Lassaletta Á, Madero L, Ruano D. Dos hermanos con leucemia linfoblástica aguda: ¿casualidad o herencia? *An Pediatr (Barc).* 2017; 87(3): p. 170-174. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.03.009
35. Linares A, Sarmiento I, Trujillo A. Quimioterapia intensiva en niños con leucemia linfoblástica aguda. Análisis ínterin en un centro de referencia en Colombia. *Rev de la Facultad de Medicina.* 2015; 64(3): p. 417-425. ISSN: 2357-3848
36. Medina G, Palomino N, Pulido N, Peralta F. Manifestaciones cutáneas de las leucemias. *Rev Médica de Instituto Mexicano del Seguro Social.* 2015; 53(1). ISSN: 0443-5117
37. Ministerio de Educación de Perú. Plan Nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años. [Online]; 2017. Acceso 10 de Septiembre de 2020. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4233.pdf>.

38. Álvarez J, Onofre R, Riveros A, Sardinas S, Velásquez H, Vásquez S. Diagnóstico temprano de leucemia aguda en niños y adolescentes. *Rev Soc Bol Ped.* 2015; 54(2): p. 110-115. ISSN 1024-0675
39. Reyes DI, Linares A, Lopera J, Martínez L, Vizcaino M. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Rev Colombiana de Cancerología.* 2016; 20(1): p. 17-27. DOI: 10.1016/j.rccan.2015.08.003
40. Alarcón C, Neira J, Pérez V, Ramos V. Leucemia Linfoblástica Aguda. A Propósito de un Caso. *Rev Médica en nuestros hospitales.* 2015; 20(1). ISSN: 1390-9436
41. American Cancer Society. Subtipos de la leucemia en niños. [Online]; 2019. Acceso 09 de Agosto de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-clasifica.html>.
42. Hong Y, Huang J, Li X, Li N. Un caso de leucemia linfocítica aguda con t (3; 13) y leucemia del sistema nervioso central después de un trasplante alogénico de sangre de cordón. *Cell Medicine.* 2019; 11(4): p. 165-173. DOI: 10.1177/2155179019873850
43. Arcentales M, Campoverde M, Chacón J, Oliveros J. Leucemia linfoblástica aguda tipo B con alteración de los genes E2APBX1 / TCF3-PBX 1. *Revista científica digital INSPILIP.* 2020; 3(2): p. 1-13. ISSN 2588-0551
44. Aplan P, Fry T. Un modelo sólido in vivo para la leucemia linfoblástica aguda precursora de células B. *The Journal of Clinical investigation.* 2015; 125(9): p. 3227-3429. DOI: 10.1172/JCI83799
45. Cháquez O, Del Valle L, Díaz G, García M, Macías C, Machín S, et al. Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfocítica Aguda Infantil. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2016; 32(4): p. 483-497. ISSN: 1561-2996
46. Castro S, Moreno M, Ronceros L, Soto A, Vega S. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2018; 35(3): p. 416-425. DOI: 10.17843/rpmesp.2018.353.2947
47. Ministerio de salud y Protección Social de Colombia. Guía de Práctica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblásticas. 2017. Julio [citada: 2020 agosto 08]. ISBN: 978-958-5401-31-0

48. Amaru A, Amaru R, Cuevas H, Mamani J, Peñaloza R, Quispe T, et al. Baja incidencia de LLA-T: una característica de la población boliviana. *Rev Hematol Mex.* 2015; 16(1): p. 288-293. ISSN: 2448-4709
49. Aquiahuati S, Gutiérrez I, Vázquez E. Funcionalidad familiar en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Aten Fam.* 2015; 22(1): p. 7-9. DOI: 10.1016/S1405-8871(16)30037-2
50. Guerrero E, Peñafiel E, Sempértegui P. Características del primer hemograma, al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, en los niños del Instituto del cáncer de SOLCA-Manabí. *Rev Fac Cienc Med Univ Cuenca.* 2016; 34(3): p. 63-68. ISSN: 1390-4450
51. St. Jude Childrens Research Hospital. Leucemia linfoblástica aguda. [Online]; 2018. Acceso 26 de Juliode 2020. Disponible en: https://together.stjude.org/es-us/acerca-del-c%C3%A1ncer-pedi%C3%A1trico/tipos/leucemia/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla.html#sectioned_content_1330222511-92169b4f-d61a-4e67-a25d-4badbced4079=1.
52. Wolf J y St. Jude Children's Research Hospital. Método identificado para reducir el riesgo de daño cerebral en los sobrevivientes de leucemia. [Online]; 2018. Acceso 25 de Juliode 2020. Disponible en: <https://www.stjude.org/media-resources/news-releases/2018-medicine-science-news/method-identified-to-reduce-risk-of-brain>.
53. Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma. 1. Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma. Leucemia. [Internet]. 2017. [citada: 2020 septiembre 07]. Disponible en: https://www.funleucemialinfoma.org/wp-content/uploads/2017/07/NIn%CC%83os_Leucemia_LLA_web.pdf. [Online]; 2017. Acceso 07 de Septiembre de 2020. Disponible en: https://www.funleucemialinfoma.org/wp-content/uploads/2017/07/NIn%CC%83os_Leucemia_LLA_web.pdf.
54. Acero H, Martínez P, Villalba T. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. *Sociedad Colombiana de Pediatría.* 2016; 49(1): p. 17-22. DOI: 10.1016/j.rcpe.2016.01.002
55. Ambulay R, Morales F. Perfil clínico-hematológico y epidemiológico en los pacientes pediátricos con cáncer linfohematopoyético en un hospital de Piura-Perú, 2014-2018. *Archivos de Medicina (Col).* 2020; 20(1): p. 2339-3874. ISSN: 1657-320X/2339-3874
56. Caniza M, Jiménez A, Samudio M. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr (Asunción).* 2016; 43(1): p. 18-26. DOI: 10.18004/ped.2016.abril.18-26

57. Alarcón B. Leucemia linfoblástica aguda en niños menores de 1 año. Análisis de la supervivencia tras tratamiento con un protocolo específico (LAL-LACTANTES/SHOP-02). Estudio de los factores pronósticos. [Internet] 2019 [citada: 2020 julio 25]. Tesis Doctor. España: Roderic, Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/72362>
58. Borkhardt A, Kuhlen M, Kummer S, Kunstreich M, Laws H. Osteonecrosis en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Haematologica*. 2016; 101(11): p. 1295-1305. DOI: 10.3324/haematol.2016.147595
59. Duque J, Feng J, Scherer F, Lin C, Wong S, Wang Z, et al. La genómica comparativa revela una patogénesis en varios pasos de la leucemia linfoblástica aguda E2A-PBX1. *Oncology*. 2015; 125(9): p. 3667-3680. DOI: 10.1172/JCI81158
60. Becerra J, López J. Citogenética del cáncer; alteraciones cromosómicas útiles para diagnóstico oportuno y pronóstico en neoplasias linfoproliferativas. *Revista de la Facultad de Ciencias Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín*. 2020; 9(1): p. 25-54. DOI: 10.15446/rev.fac.cienc.v9n1.74595
61. Bekker V, Guerra F, Jiménez E, Ramos M, Rosel C. Detección de translocaciones por PCR en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2016; 54(3): p. 2448-5667. ISSN: 0443-5117/ 2448-5667
62. Hunger S, Mullighan C. Leucemia linfoblástica aguda en niños. *N Engl Med*. 2015; 373(16): p. 1541-1552. DOI: 10.1056/NEJMra1400972
63. Alfaro E, Baialardo E, Biochemist C, Felice M, Gutter M, Millán N, et al. Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo versus pacientes sin síndrome de Down. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(4): p. 500e-507e. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.e500
64. Castro M, Cruzate V, Parra I, Pinto C, Quispe S, Sulcahuamán Y. Síndrome de Down mosaico y leucemia linfoblástica aguda de células B: reporte de un caso. *Iatreia*. 2016; 29(4): p. 498-502. ISSN: 0121-0793
65. Calderón S, Umaña A. Estudio proteómico 2DE-DIGE en plasma sanguíneo de pacientes en etapa infantil con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Colomb Quim*. 2019; 48(1): p. 5-15. DOI: 10.15446/rev.colomb.quim.v48n1.75170
66. Almanza H, Arias M, Lares I, Loera V, Reyes A, Zaruma F. Impacto de polimorfismos genéticos de la vía metabólica del metotrexato sobre la supervivencia de niños mexicanos con

- leucemia linfoblástica aguda (LLA). *Vitae*. 2015; 22(3): p. 177-187. DOI: 10.17533/udea.vitae.v22n3a02
67. Moya J, Pio L. Parámetros bioquímicos enzimáticos (ALT, AST, ALP, γ -GT, LDH) en niños con leucemia linfoblástica aguda antes del tratamiento antineoplásico. *Horiz Med*. 2015; 15(4): p. 52-58. ISSN 1727-558X
68. Cabrera D, Castro M, Rueda E. Aproximación a la semiología clínica prediagnóstica, advertida por la madre, de la leucemia linfocítica aguda pediátrica [Internet] 2015. Agosto [citada: 2020 agosto 07]. 113(4): [331-336 pp.]. DOI. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 113(4). DOI: 10.5546/aap.2015.331
69. Borato M, Carnero A, Danta E, Lopes M, Porto L, Sampaio K. Resultado de niños y adolescentes con linfoma linfoblástico. *Rev Assoc Med Bras*. 2015; 61(5): p. 417-422 DOI: 10.1590/1806-9282.61.05.417..
70. Gómez C, Mesa M, Segura A, Pájaro D. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. *Univ. Salud*. 2020; 22(2): p. 112-119. DOI: 10.22267/rus.202202.182
71. Sociedad Norteamericana Contra el Cáncer. Estadísticas importantes sobre la leucemia linfocítica aguda (ALL). [Online]; 2020. Acceso 08 de Agosto de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerc>.
72. Fú L, Medina R, Rodríguez G, Saucedo L. Factores asociados a recaídas en leucemia linfoblástica aguda tratados en niños del Hospital Escuela. *Archivos de Medicina*. 2020; 16(2): p. 1-7. DOI: 10.3823/1427
73. Flores G, Cruz M, Mauricio J, Méndez P, Nava C, Rojas E, et al. Riesgos ambientales y alimentarios en niños y adolescentes con diagnóstico de leucemia en Tlaxcala. *Rev Salud Quintana Roo*. 2015; 8(31): p. 10-14. ISSN 2007-1671
74. Medina C, Pérez M. Medidas no farmacológicas implementadas por las enfermeras para el dolor de niños con Leucemia Linfocítica Aguda. *Index de Enfermería*. 2018; 28(1): p. 1-7. ISSN 1132-1296
75. Cháquez O, Díaz G, García M, Macías A, Lam R, Marsán S, et al. CD45 y leucemia linfocítica aguda pediátrica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología*. 2019; 35(3): p. 1-17. ISSN: 1561-2996

76. Ángeles T, Dorantes E, Juárez L, Klunder M, López B, Parra I, et al. Identificación de alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda. *Rev Hematol Mex.* 2017; 18(2): p. 47-57. ISSN: 1561-2996
77. Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador e Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”. Boletín epidemiológico No. 2. [Online]; 2017. Acceso 10 de Agosto de 2020. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/2%20Boletin%20Epi%20Leucemias%20infantil%20de%200-19.pdf>.
78. Torres E. Ventajas y limitaciones de la citogenética en la medicina actual. [Internet] 2018. Marzo [citada: 2020 julio 26]; 16(2): [107-112 pp.]. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2018; 16(2): p. 107-112. DOI: 10.18004/Mem.iics/1812-9528/2018.016(02)107-112
79. American Cancer Society. Subtipos y factores pronósticos de la leucemia linfocítica aguda. [Online]; 2018. Acceso 09 de Agosto de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificac>.
80. American Cancer Society. Pruebas para encontrar los síndromes mielodisplásicos. [Online]; 2018. Acceso 03 de Agosto de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/sindrome-mielodisplastico/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/co>.
81. Arellano K, Mancero M, Rodríguez M, Santo K. Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. *Recimundo.* 2020; 4(2): p. 53-63. DOI: 10.18004/Mem.iics/1812-9528/2018.016(02)107-112
82. Hsi E, Medeiros L, You M. Leucemia linfoblástica T / linfoma. *American Journal of Clinical Pathology.* 2015; 144(3): p. 411-422. DOI: 10.1309/AJCPMF03LVSBLHPJ
83. The Leukemia & Lymphoma Society. Leucemia linfoblástica aguda. [Online]; 2018. Acceso 10 de Agosto de 2020. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/PS33S_ALL_Spanish_2019_FINAL.pdf.
84. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Leucemia linfocítica aguda (ALL). [Online]; 2017. Acceso 08 de Agosto de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/leucemia-linfocitica-aguda-all-en-adultos/diagnostico>.
85. Campos A, De los Reyes I, Guzmán P, Rey L, Ríos K, Peñaloza N, et al. Leucemia linfocítica aguda B biclonal en un paciente pediátrico: reporte de caso en el servicio de Oncopediatría del

- Hospital Universitario San Ignacio. Universita Médica. 2020; 61(1): p. 1-8. DOI: 10.11144/Javeriana.umed61-1.bicl
86. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. [Online]; 2017. Acceso 09 de Agostode 2020. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/2017/006-Leucemias%20Agudas.pdf>.
87. American Cancer Society. Detección temprana, diagnóstico y tipos. [Online]; 2019. Acceso 09 de Agostode 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9051.00.pdf>.
88. Mejía J, Nuñez J. Biología molecular y leucemia: E2A-PBX1 y recaída al sistema nervioso centra. Rev Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2015; 53(3): p. 236-239. ISSN: 0443-5117
89. Agramán R, Barreras A, De León R, Haro M. Factores de riesgo medioambientales asociados a leucemia linfoblástica aguda en niños. El Residente. 2017; 12(3): p. 84-88. ISSN 2007-2783
90. Kumar P, Trehan A, Marwaha R, Bansal D. Crecimiento en niños tratados por leucemia linfoblástica aguda: informe de una sola institución del norte de la India. Rev. Indian J Hematol Blood Transfus. 2016; 32(1): p. 39-45. DOI: 10.1007 / s12288-015-0513-6

© 2020 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)