

PERFIL CLÍNICO Y GENÉTICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO MEDICO DE ALTA TECNOLOGÍA (IMAT) - ONCOMÉDICA, 2017-2019

Otero Tapia Jorge Luis¹, Cardona Arias Jaiberth Antonio², Villegas Gracia Rossana³

1. Bacteriólogo Esp. Epidemiología. Msc. Salud pública, Universidad de Córdoba, Montería, Colombia. Jloter20@gmail.com Teléfono: 3205405974.

2. Microbiólogo y Bioanalista, Magíster Epidemiología, Magíster Economía aplicada, Estudiante Doctorado en Salud Pública. Docente titular Universidad de Antioquia

3. Bacterióloga. Esp. Hematología y banco de sangre. Pontificia Universidad Javeriana. Msc. Microbiología y Bioanálisis. Universidad de Antioquia. Docente de planta Universidad de Córdoba.

RESUMEN

Introducción: la leucemia es una enfermedad caracterizada por la infiltración de células malignas del sistema hematopoyético a la médula ósea y otros tejidos. En Colombia y Latinoamérica existen pocos estudios que caractericen las leucemias pediátricas, el conocimiento de un perfil de los pacientes que padecen esta enfermedad y sus factores clínicos asociados al tipo de leucemia ayudaría a mejorar las intervenciones en salud de esta población. **Objetivo:** describir el perfil clínico y genético de una cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos con leucemia en el Instituto Médico de Alta Tecnología IMAT ONCOMÉDICA. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional de una cohorte retrospectiva en la totalidad de sujetos que cumplieron los criterios diagnósticos. **Resultados:** Los signos y síntomas más prevalentes fueron fiebre (73,4%), palidez (33,1%) el 79,8% presentó esplenomegalia, el 83,1% correspondió a leucemia linfoblástica aguda y 14,5% leucemia mieloide aguda. La alteración citogenética y molecular más frecuente fue la t (9;22) que genera el gen de fusión BCR/ABL. El tipo de leucemia presentó asociación estadística con la presencia de esplenomegalia (mayor en LLA), clasificación de riesgo (mayor en LMA) y niveles de hemoglobina y leucocitos (mayor en LLA). **Conclusión:** Se identificaron características clínicas relevantes para priorizar algunos grupos y generar hipótesis sobre posibles factores de riesgo para posteriores estudios etiológicos que complementen los conocimientos médicos de esta población. Además, los hallazgos de este perfil de salud pueden contribuir a mejorar programas clínicos y de salud pública en este grupo, con el fin de garantizar un diagnóstico y atención más oportuno, evitar complicaciones en los pacientes y la progresión de la enfermedad, disminuir los sobrecostos de la atención y mejorar el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

Palabras clave: Pediatría, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda.

ABSTRACT

Introduction: leukemia is a disease characterized by the infiltration of malignant cells of the hematopoietic system into the bone marrow and other tissues. In

Colombia and Latin America there are few studies that characterize pediatric leukemias; knowledge of a profile of patients suffering from this disease and its associated factors would help improve health interventions in this population. Objective: to describe the clinical and genetic profile of a retrospective cohort of pediatric patients with leukemia at the IMAT ONCOMÉDICA High Technology Medical Institute. **Methodology:** An observational study of a retrospective cohort was carried out in all subjects who met the diagnostic criteria. **Results:** The most prevalent signs and symptoms were fever (73.4%), paleness (33.1%), 79.8% had splenomegaly, 83.1% corresponded to acute lymphoblastic leukemia and 14.5% acute myeloid leukemia. The most frequent cytogenetic and molecular alteration was the t (9; 22) that generates the BCR / ABL fusion gene. The type of leukemia was statistically associated with the presence of splenomegaly (higher in ALL), risk classification (higher in AML), and hemoglobin and leukocyte levels (higher in ALL). **Conclusion:** Relevant clinical characteristics were identified to prioritize some groups and generate hypotheses about possible risk factors for subsequent etiological studies that complement the medical knowledge of this population. In addition, the findings of this health profile can contribute to improving clinical and public health programs in this group, in order to guarantee a more timely diagnosis and care, avoid complications in patients and the progression of the disease, reduce cost overruns of care and improve the prognosis and survival of patients.

Key words: Pediatrics, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia.

CONTEXTO PROBLEMICO

Anualmente se diagnostican alrededor de 300.000 casos de cáncer infantil entre los 0-19 años (1)(2). En el mundo se han reportado casos de muerte por cáncer pediátrico hasta de 79.956 fallecidos. A esto se suma que el cáncer representa una alta proporción en el total de muertes infantiles; por ejemplo, en Estados Unidos se presenta el fallecimiento de 12.400 niños cada año, siendo mayor la proporción en diagnosticados con leucemia(3)

La leucemia constituye el cáncer más frecuente en la infancia y del 30 al 38 % de las neoplasias malignas en menores de 15 años, con estimaciones que refieren que cada año se producen cerca de 160 mil casos nuevos en todo el mundo con una letalidad aproximada del 56% (4).

La leucemia es una enfermedad caracterizada por la infiltración de células malignas del sistema hematopoyético a la médula ósea y otros tejidos. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 75-85% de las leucemias en menores de 18 años y el pico máximo de incidencia se establece entre los 2 y 5 años con un predominio ligero en varones, en países con variabilidad poblacional se ha observado una mayor incidencia en la raza blanca(5)(6).

La mayoría de los síntomas de las leucemias agudas están relacionados con la infiltración de la médula ósea por blastos; palidez y astenia causadas por la anemia; equimosis y petequias por la trombocitopenia, e infecciones a repetición que no responde a tratamiento por la alteración de la línea blanca. El 65% de los pacientes con LLA presenta algún grado de hepatoesplenomegalia y en algunas ocasiones

por la infiltración de la medula ósea se pueden presentar dolores óseos y artralgias(7) (8).

Dentro del pronóstico de las leucemias agudas pediátricas intervienen factores biológicos, clínicos, epidemiológicos, entre otros. Por ejemplo, se debe tener presente que las anomalías citogenéticas de los blastos son un importante componente para la estratificación del riesgo de estos pacientes, al tiempo que otros factores sociales y económicos, relacionados con barreras de acceso y el abandono del tratamiento, aumentan considerablemente la mortalidad por esta causa (9).

JUSTIFICACIÓN

Debido al impacto que genera esta enfermedad en todos los aspectos, nuestro país se comprometió (gracias a acuerdos internacionales) al control integral del cáncer, en cumplir con los objetivos del milenio en la prevención y control de enfermedades no transmisibles,; por esta razón en 2008 tras el reconocimiento del cáncer en menores de 18 años como una problemática de salud pública por su elevada mortalidad se definió realizar vigilancia del evento,(10)(4). Además, en el departamento de Córdoba, existen escasos trabajos de investigación donde se realicen perfiles de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia. El conocimiento de estos perfiles y su asociación con las características clínicas y epidemiológicas ayudaría a identificar determinantes que podrían mejorar las intervenciones en salud de esta población.

OBJETIVOS.

Objetivo General

describir el perfil clínico y genético de una cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos con leucemia en el Instituto Médico de Alta Tecnología IMAT ONCOMÉDICA 2017-2019.

Objetivos Específicos

- Determinar las características, clínicas y hematológicas de los pacientes pediátricos con leucemia.
- Describir las características citogenéticas y moleculares de los pacientes pediátricos con leucemia.
- Explorar la asociación entre el tipo de leucemia y sus características clínicas
- Identificar las variables clínicas que podrían explicar la presencia de los diferentes subtipos de leucemias en la población de estudio

REFERENTES TEÓRICOS TEORICO

Generalidades sobre leucemia

las leucemias pueden definirse como un grupo de enfermedades malignas que se caracterizan por una proliferación incontrolable de células como consecuencia de cambios genéticos que afectan los procesos de proliferación, diferenciación, auto-renovación, maduración y evasión de la apoptosis(11) (12).

La leucemia es el cáncer más común durante la infancia, para ser clasificada muestra una gran variedad de características basadas en el tipo de células productoras o grados de maduración. De acuerdo con el linaje puede ser de origen linfoblástico o mieloblástico. La leucemia linfoblástica es aquella que se origina del linaje linfoide ya sea linfocitos B o T, mientras que la leucemia mieloblástica deriva del linaje mielode: glóbulos rojos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos y plaquetas. Según la funcionalidad celular se pueden clasificar en aguda o crónica(13)(14)(15).

Leucemias pediátricas

Las leucemias agudas son más comunes en la población infantil y se diferencian de la población adulta por la sintomatología, cuadro clínico, comportamiento y supervivencia, que puede ser un 30% mayor (12).

Las leucemias más comunes durante la edad infantil son la LLA, que corresponde al 80% y la leucemia mieloblástica aguda (LMA) que presenta una frecuencia del 15-25%(5).

De todos los casos de cáncer infantil diagnosticados en el mundo, casi un tercio corresponde a leucemia, lo que la convierte en la forma más común de este tipo de cáncer(16).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, de una cohorte retrospectiva (enfoque cuantitativo, método empírico-analítico). Es observacional ya que no se modificaron las condiciones de los pacientes, únicamente se realizó una observación de un fenómeno. Es descriptivo ya que se determinan las características principales del fenómeno en una población (en este caso una cohorte de pacientes atendidos en una IPS), además se pretende la generación de hipótesis para orientar el posible diseño de estudios observacionales analíticos posteriores(17).

Las variables categóricas se describieron con frecuencias y las continuas con medidas de resumen. La identificación de los factores asociados con el tipo de leucemia (linfoide o mielode aguda) se realizó mediante Chi-cuadrado de Pearson y U de Mann-Whitney; el ajuste multivariado se realizó mediante regresión logística. Los análisis se realizaron en SPSS 27.0.

RESULTADOS

La mayor proporción de pacientes tuvieron su diagnóstico durante sus primeros 5 años de vida (38,7%); fueron hombres (54,8%), el 79,8% de los pacientes estudiados presentó esplenomegalia, 4,8% alteración del SNC y 2,4% masa mediastínica; 83,1% correspondió a LLA (con predominio de LLA precursor B), 14,5% LMA y 2,4% LMC. la mayor proporción (42,7%) en alto riesgo, 21,8% presentó recaídas y la letalidad fue del 21,8% (Tabla 1). Vale destacar que sólo el

52,4% (n=65) registró el cariotipo, la detección de *BCR/ALB* sólo se realizó en el 58,9% (n=73) de los cuales el 11,8% (n=6) fue positivo.

Tabla 1. Descripción de las características y desenlaces clínico-epidemiológicos

Variables y sus categorías		n	%
Alteraciones clínicas	Esplenomegalia	99	79,8
	Afectación SNC	6	4,8
	Masa mediastínica	3	2,4
Subtipo de leucemia	LLA precursor B	92	74,2
	LLA tipo T	11	8,9
	LMA	15	12,1
	LMA M3 promielocítica	3	2,4
	LMC	3	2,4
Tipo de riesgo	Estándar	35	28,2
	Intermedio	36	29,0
	Alto	53	42,7
Recaída	Negativo	97	78,2
	Positivo	27	21,8
Desenlace	Vive	97	78,2
	Muere	27	21,8

En la tabla 2. se presentan las medidas de resumen (tendencia central, dispersión y posición) para la hemoglobina y el recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en cuatro momentos diferentes; destacándose el elevado número de leucocitos y neutrófilos en la medición inicial, con subsecuente disminución en las mediciones siguientes; mientras que las plaquetas presentaron un comportamiento inverso con valores bajos al inicio y su posterior aumento.

Tabla 2. Medidas de resumen para los parámetros hemáticos en diferentes momentos de seguimiento.

	Media±DE	Mediana (RI)	Rango
Hemoglobina g/dL			
Inicial	7,3±2,1	7,3 (5,9-8,9)	(2,1-12,3)
ED8	8,8±1,5	8,6 (7,8-9,8)	(5,7-13,2)
ED15	8,7±1,4	8,5 (7,9-9,4)	(4,9-12,7)
ED33	9,1±1,4	9,0 (8,3-9,7)	(5,6-12,2)
Leucocitos (/mm³)			
Inicial	65,7±114,1	14,1 (4,5-61,1)	(0,5-670,)
ED8	5,1±9,5	2,7 (1,3-4,4)	(0,1-63,2)
ED15	2,2±2,3	1,5 (0,8-2,6)	(0,1-12,1)
ED33	2,6±3,7	1,8 (1,1-2,9)	(0,1-35,4)
Neutrófilos (/mm³)			
Inicial	10,2±34,3	1,5 (0,6-4,5)	(0,1-210,8)
ED8	1,5±2,1	0,7 (0,2-1,8)	(0,1-10,4)
ED15	1,3±1,9	0,6 (0,1-1,5)	(0,1-10,8)

ED33	1,3±2,3	0,8 (0,4-1,5)	(0,1-21,9)
Plaquetas (/mm³)			
Inicial	93,8±103,6	59,0 (28,0-123,0)	(3,0-781,0)
ED8	110,3±104,8	70,0 (43,0-134,0)	(12,0-547,0)
ED15	117,3±97,7	86,0 (54,0-139,0)	(8,0-486,0)
ED33	160,5±110,0	143,5 (74,5-225,0)	(1,4-693,0)

Por otra parte, las únicas variables asociadas con el tipo de leucemia aguda fueron la presencia de esplenomegalia y recaída que fueron estadísticamente más elevados en la LLA, y el tipo de riesgo que fue estadísticamente mayor en la LMA;. Además, varias mediciones de hemoglobina y leucocitos (primer y segundo seguimiento), así como los neutrófilos y plaquetas del segundo seguimiento fueron estadísticamente mayores en los pacientes con LLA (Tabla 3).

Tabla 3. Potenciales factores asociados con el tipo de leucemia aguda.

		LLA % (n)	LMA %(n)	p Chi2
Edad del diagnóstico	1-5 años	42,7 (44)	22,2 (4)	0,119 ^a
	6-10 años	30,1 (31)	27,8 (5)	
	11-18 años	27,2 (28)	50,0 (9)	
Sexo	Mujer	43,7 (45)	55,6 (10)	0,351
	Hombre	56,3 (58)	44,4 (8)	
Zona de residencia	Urbano	63,1 (65)	66,7 (12)	0,772
	Rural	36,9 (38)	33,3 (6)	
Régimen de salud	Subsidiado	78,6 (81)	61,1 (11)	0,108
	Contributivo	21,4 (22)	38,9 (7)	
Esplenomegalia	Negativo	16,5 (17)	44,4 (8)	0,007**
	Positivo	83,5 (86)	55,6 (10)	
Masa mediastínica	Negativo	97,1 (100)	100,0 (18)	0,463
	Positivo	2,9 (3)	0,0 (0)	
Afectación SNC	Negativo	94,2 (97)	100,0 (18)	0,294
	Positivo	5,8 (6)	0,0 (0)	
Tipo de riesgo	Estándar	31,1 (32)	11,1 (2)	0,000**
	Intermedio	35,0 (36)	0,0 (0)	
	Alto	34,0 (35)	88,9 (16)	
Recaída	Negativo	74,8 (77)	94,4 (17)	0,044*
	Positivo	25,2 (26)	5,6 (1)	
Desenlace	Vive	77,7 (80)	77,8 (14)	0,992
	Muere	22,3 (23)	22,2 (4)	
Mediana (Rango intercuartil)				p U M-W
Hemoglobina g/dL	ED8	8,9 (8,0-10,0)	7,7 (6,6-8,2)	0,000**
	ED15	8,6 (8,0-9,6)	8,2 (7,1-8,6)	0,047*
Leucocitos (/mm³)	ED8	2,8 (1,6-5,2)	1,1 (0,5-2,6)	0,002**
	ED15	1,6 (0,9-3,1)	0,8 (0,5-1,3)	0,002**
Neutrófilos (/mm³)	ED15	0,8 (0,2-1,8)	0,08 (0,02-0,5)	0,000**
Plaquetas (/mm³)	ED15	95,5(58,0-170,5)	55,0 (29,0-87,0)	0,001**

*p<0,05. **p<0,01. ^a Chi-cuadrado de tendencia.

De las variables asociadas en el análisis bivariado, sólo la esplenomegalia, el tipo de riesgo y la hemoglobina ED8 conservaron su diferencia estadística entre la LLA

y la LMA en el ajuste multivariado mediante regresión logística binaria; las demás eran producto de un potencial efecto confusor (Tabla 4).

Tabla 4. Ajuste multivariado de las variables con asociación bivariada para el tipo de leucemia aguda

Variables del modelo	B	E.T.	Wald	p
Esplenomegalia	-2,234	0,823	7,365	0,007
Tipo de riesgo	2,193	0,731	8,999	0,003
Hemoglobina ED8	-1,171	0,372	9,880	0,002
Hosmer y Lemeshow				0,188

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Del total de las leucemias diagnosticadas, el 97.7% correspondió a leucemias agudas y el 2.3% a leucemia mieloide crónica. La LLA fue la más frecuente, siendo la LLA tipo B la predominante con aproximadamente el 72.4% y LMA con un 14.5% de los casos. Este dato concuerda con estudios epidemiológicos en el mundo, por ejemplo, Hasanbegovic et al.(18) en una clínica universitaria en Bosnia y Herzegovina durante un periodo de seis años que incluyó 99 pacientes, reportó que un 80.4% eran linfoides y el 19.4% mieloides. Otro trabajo hecho por Lepe-Zúñiga et al.(19) en una clínica especializada en Chiapas México en 81 casos de leucemia infantil, presentó una distribución de 75.3% para LLA tipo B, 16% LMA y 3.7% LLA tipo T, estos hallazgos dan cuenta de la similitud con la cual se están presentando los diferentes tipos de la leucemia aguda, en los estudios referenciados está como patrón común el predominio de la LLA tipo B lo anterior debido a que la LLA tiene una mayor incidencia en la edad pediátrica.

Del 52.4% de los casos de los cuales se pudo conocer el cariotipo y la biología molecular, se identificó que el 11.8% tenían la translocación t(9;22) que origina el gen de fusión *BCR/ABL*, el cual se considera de alto riesgo. Zapata et al.(20) en una investigación en México de una cohorte de 84 pacientes, mostró una frecuencia del 12% similar a lo encontrado en este estudio, otra investigación realizada por Castro y Utrera.(21) en Venezuela, determinó una frecuencia del 20,8% para la t(9;22). Este tipo de translocación se considera de alto riesgo y requiere aparte de esquemas de tratamientos más intensivos, medicamentos que son altamente costosos y que causan un impacto en el sistema de salud(22).

La estratificación del riesgo de los pacientes diagnosticados con leucemia aguda, es de suma importancia, ya que se puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida de cada paciente con una terapia dirigida al riesgo, la determinación del nivel de riesgo de cada paciente depende muchos factores como la edad al diagnóstico, el recuento leucocitario, las alteraciones citogenéticas y moleculares y la presencia de la enfermedad mínima residual (EMR)(23). De esta forma, la clasificación de los pacientes de acuerdo con sus características, permite brindar terapias dirigidas específicas, acordes con el pronóstico, para mejorar su efectividad y disminuir la toxicidad(24).

El recuento leucocitario al diagnóstico es uno de los factores de pronóstico que definen la estratificación de riesgo, un recuento de leucocitos totales en sangre periférica al diagnóstico por debajo de $50.000/\text{mm}^3$, constituye un factor de pronóstico favorable(5). En esta investigación la media del recuento de leucocitos estuvo en $65.700/\text{mm}^3$ acompañado de neutropenia, similar a lo descrito por Suarez et al (26) en un hospital de Colombia, el cual reporta una neutropenia en el 89% y Fuentes et al(27) en un hospital en Guayaquil Ecuador reporta datos similares. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la medición de los leucocitos en el día 8 y 15 de quimioterapia encontrándose cifras más bajas en LMA. Un estudio realizado por Ducasse et al.(28) indica que los pacientes con episodios de neutropenia febril en el contexto del tratamiento de una LMA presentaron mayor duración y profundidad de la neutropenia comparado con pacientes con LLA, dado principalmente por la mayor intensidad de los esquemas de quimioterapia recibidos lo que provoca período de neutropenia más prolongados y profundos.

CONCLUSION

- Las principales características clínicas encontradas fueron esplenomegalia, fiebre y palidez con una clasificación de estratificación del riesgo alto.
- Las leucemias mayormente diagnosticadas fueron LLA tipo B y la leucemia mieloide aguda, la translocación t (9;22) que origina el gen de fusión BCR/ABL fue la alteración citogenética y molecular más frecuente.
- Dentro de las variables asociadas con el tipo de leucemia aguda se encontraron la presencia de esplenomegalia y recaída, que fueron estadísticamente más elevados en la LLA, y el tipo de riesgo que fue estadísticamente mayor en la LMA; varias mediciones de hemoglobina y leucocitos (primer y segundo seguimiento), así como los neutrófilos y plaquetas del segundo seguimiento fueron estadísticamente mayores en los pacientes con LLA

BIBLIOGRAFIA

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–31.
2. Prajapati Z, Kokani M, Gonsai R. Clinicoepidemiological profile of hematological malignancies in pediatric age group in Ahmedabad. *Asian J Oncol.* 2017;03(01):054–8.
3. Camille Q, Santos P, Cibelle C. Factores asociados a la detección del cáncer infantil y adolescente en la atención primaria de salud : un estudio transversal prospectivo. 2020;329–38.
4. Maestre C. Instituto Nacional de Salud. Cancer en menores de 18 años. 2018;1:19.
5. Atienza A. Consejo Editorial Subdirectores Ejecutivos. Leucemia linfoblástica

aguda *Pediatr Integr*. 2016;20:380–9.

6. Al-shammari A. Oriente Medio durante 1980-2014 : un estudio poblacional. Control y causas del cáncer. 2020;231–40.
7. Suquía MG. Leucemia aguda infantil: caracterización clínico-biológica e investigación en modelo trasngénico murino Sca 1-TEL-AML1 [Internet]. Universidad de Salamanca; 2014 [cited 2019 Nov 3]. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/80856713.pdf>
8. Kar A, Hijiya N. Diagnosis and Initial Management of Pediatric Acute Leukemia in the Emergency Department Setting. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2018;19(2):135–44.
9. Piñeros M, Pardo C, Otero J, Suárez A, Vizcaíno M, Hugo Álvarez V, et al. Protocolo de Vigilancia de las Leucemias Agudas Pediátricas. *Rev Colomb Cancerol*. 2007;11(4):219–27.
10. Ramirez Wurttemberger O. Abr-Jun) Ramírez WO. Information and Childhood Cancer. *Colomb Med*. 2016;47(2):74–9.
11. Velásquez H, Rivera SV. adolescentes Early diagnosis of acute leukemia in children and adolescents. 2015;54(2):110–5.
12. Casta CN. Asociación de la carga de enfermedad por Leucemia pediátrica aguda y las desigualdades en salud por régimen de afiliación y departamento de procedencia en Colombia durante el periodo 2011 2012. Universidad Nacional de Colombia; 2016.
13. Tiol-Carrillo A, Enzaldo-de la Cruz P. Pre-acute lymphoblastic leukemia: case report and literature review. *Rev Odontológica Mex*. 2017;21(1):e54–60.
14. Gómez-Mercado CA, Segura-Cardona AM, Pájaro-Cantillo DE, Mesa-Largo M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. *Univ y Salud*. 2020;22(2):112–9.
15. Silva AL, Alves FS, Kerr MWA, Xabregas LA, Gama FM, Rodrigues MGA, et al. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. *PLoS One*. 2019;14(8):1–17.
16. Schiffman JD. Applying molecular epidemiology in pediatric leukemia. *J Investig Med*. 2016;64(2):355–60.
17. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: The lay of the land. *Lancet*. 2002;359(9300):57–61.
18. Hasanbegovic E, Begic N, Hasanbegovic S, Begic Z. Socio-demographic Characteristics of Patients with Diagnosis of Leukemia in Bosnia and Herzegovina During Six-year Period. *Mater Socio Medica*. 2016;28(6):473.
19. Lepe-Zúñiga JL, Jerónimo-López FJ, Hernández-Orantes JG. Cytological features of childhood acute leukemia at the Hospital de Especialidades

Pediátricas, Chiapas, Mexico. Boletín Médico Del Hosp Infant México (English Ed. 2017;74(2):122–33.

20. Zapata-Tarres, JL. Sánchez-Huerta TA-F et al. Identificación de alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda. *Rev Mex Hematol.* 2017;18(2):47–57.
21. Castro YC, Utrera R. Identification of Molecular Alterations in Venezuelan Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Diagnosis. *J Basic Appl Genet.* 2020;31(1):33–43.
22. Neira Cardona S. La declaratoria de interés público del medicamento Imatinib - Glivec, configura un responsabilidad internacional. Montevideo, Uruguay;; 2020.
23. Jin M, Xu S. Hematopoyesis pediátrica y neoplasias relacionadas (Revisión). *Cart Oncol.* 2017;14(4):10–4.
24. Sun Y, Zhang Q, Feng G, Chen Z, Gao C, Liu S, et al. An improved advanced fragment analysis-based classification and risk stratification of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell Int.* 2019;19(1):1–12.
25. Medina RA, Saucedo LM. 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 Introduccion Metodologia. *iMedPub.* 2020;16:1–7.
26. Vanessa D, Ayala S, Álvarez R, Fernando J, Urrego G, Maritza M, et al. Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia y Diana Carolina Burbano Guerrero e. *Pediatría (Santiago).* 2016;49(2):48–53.
27. Fuentes L, Flores M, Iglesias A, Luzuriaga A, Rendón N, Ordoñez R, et al. Characteristics of acute lymphoblastic leukemia and febrile neutropenia in children and adolescents cared for in a hospital in Guayaquil, Ecuador. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2018 Apr 1;35(2):272–8.
28. Ducasse K, Fernández JP, Salgado C, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Infectol.* 2014;31(3):333–8.