

PROTOCOLO DE VIGILANCIA CENTINELA EN SALUD PÚBLICA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS

IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL EVENTO

Carga de la enfermedad

Las leucemias en niños constituyen una enfermedad rara. Sin embargo, a nivel mundial se estima que corresponden a cerca de 30% de las neoplasias malignas que se presentan en niños y de éstas más de 75% son leucemias linfoides agudas (LLA)¹.

En el continente americano, comparado con los demás continentes, los niños presentan un riesgo incrementado de presentar una leucemia (Figura 1). En Suramérica, Colombia tiene junto con Ecuador las tasas de incidencia más altas con 6 casos nuevos por 100.000 menores de 15 años (tasas ajustadas por edad) en niños y 5,6 casos nuevos por 100.000 menores de 15 años en niñas².

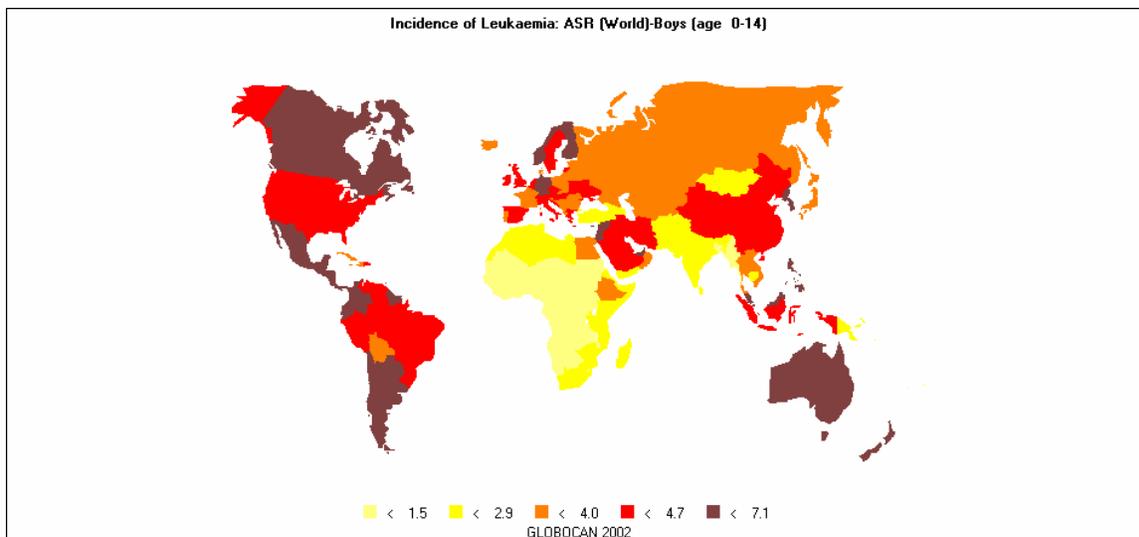


Figura 1. Incidencia de leucemias en niños menores de 15 años (TAE x 100.000)

Las estimaciones para Colombia en 2002 fueron de 2.081 casos nuevos de cáncer y 1.181 muertes por cáncer en menores de 15 años; de éstos, las leucemias aportaron 814 casos nuevos y 608 muertes, con una proporción similar en niños y niñas

En el año 2005, de acuerdo con la información de estadísticas vitales del Dane se registraron en Colombia 18.400 defunciones en menores de 15 años, de las cuales 833

(4,5%) fueron cánceres. De éstas, 377 (45%) correspondieron a leucemias (C91 a C95) de cualquier tipo.

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de las leucemias en niños, son las radiaciones ionizantes, la exposición a pesticidas e hidrocarburos en distintos momentos de la concepción, el uso de alcohol y el uso de sustancias psicoactivas en la madre gestante. A partir de las observaciones de mayores riesgos de desarrollar leucemias en gemelos las interacciones entre factores genéticos y ambientales se han hecho aún más evidentes como factores de riesgo.

De otro lado, un estudio reciente desarrollado en Brasil, encontró una asociación muy importante, con razones de disparidad más altas a las encontradas hasta ahora con los demás factores, (OR=8,0) entre el uso de sustancias hormonales durante el embarazo, particularmente anticonceptivos orales, utilizados para inducir abortos con el desarrollo de leucemia aguda en la infancia³. En ese mismo estudio el uso de pesticidas en el hogar y el consumo de dipirona también mostraron un riesgo incrementado (OR=2, 5 y 1,5, respectivamente).

Diagnóstico

El diagnóstico precoz (detección de una enfermedad presintomática) en leucemias agudas pediátricas es inexistente debido a que la enfermedad siempre es una enfermedad diseminada y cuando es sospechada se encuentra en la etapa sintomática donde generalmente ya es posible establecer el diagnóstico clínico⁴.

El establecimiento del diagnóstico puede verse afectado en primer lugar por el tiempo transcurrido entre el primer síntoma de la enfermedad detectado por un familiar y la primera consulta con un médico y en segundo lugar por el tiempo entre el momento en que el caso es valorado por un médico hasta la confirmación.

A partir del diagnóstico por aspirado de médula ósea (mielograma), se puede iniciar el tratamiento. Sin embargo, el diagnóstico completo requiere que se hagan los exámenes de citogenética para identificar el cariotipo así como los exámenes para identificar el inmunofenotipo.

Tratamiento, pronóstico y supervivencia

En los países desarrollados el impacto de los tratamientos sobre la mortalidad ha sido muy evidente con tasas que han mostrado una tendencia significativa al descenso: mientras en 1960 las tasas de mortalidad eran de 30 a 35 casos por millón, a finales de 1990 se situaban en 10 casos por millón⁵. En los Estados Unidos de Norteamérica hasta los años 80, las leucemias eran la principal causa de mortalidad por cáncer en niños; sin embargo hoy en día, en ese país, los avances en el tratamiento de las leucemias han llevado a tasas de curación que están entre 70 y 85%⁶.

Aunque existen muchos regímenes de tratamiento, cabe resaltar dos aspectos clave: el tratamiento específico y el tratamiento de soporte. El tratamiento o cuidado médico de soporte consiste en corregir las alteraciones secundarias a la leucemia como son la infección, el sangrado, la anemia, alteraciones metabólicas y electrolíticas, disfunción hepática o renal, etc. Para ello el paciente es hospitalizado y simultáneamente se implementa medidas preventivas para complicaciones como la desparasitación, la valoración por odontopediatría, psicología/psiquiatría.

El tratamiento específico se divide en diferentes fases de las cuales vale la pena diferenciar las siguientes para el caso de la leucemia linfocítica aguda (LLA), que permiten tener una idea de la complejidad del mismo:

1. Inducción a la remisión clínica y hematológica: incluye varios medicamentos según el protocolo,
2. Prevención o profilaxis de sistema nervioso central: se administra 1, 2 o 3 agentes vía intratecal mediante una punción lumbar, obtención de líquido cefalorraquídeo para estudio de las células. Este procedimiento se repite en varias fases del tratamiento; incluye entre 11 a 15 punciones durante todo el tratamiento
3. Consolidación: el paciente es hospitalizado para hidratación e infusión continua de quimioterapia además de medicamentos intratecales
4. Mantenimiento (medicamentos por vía oral)
5. Reintensificación
6. Mantenimiento

En el caso de las leucemias mieloides agudas (LMA) el tratamiento incluye las siguientes fases:

1. Inducción a la remisión clínica y hematológica
2. Consolidación
3. Intensificación

La duración del tratamiento completo de las leucemias agudas varía entre 40 semanas (en el caso de las LMA) y 104 semanas (en el caso de las LLA) que deben ser de un cumplimiento muy estricto y conllevan un riesgo importante de rechazo, incumplimiento y de abandono, que afectan la supervivencia^{7, 8}. En cualquiera de los casos el tratamiento inicia con medidas de soporte.

En el pronóstico de las leucemias agudas pediátricas intervienen una serie de factores de los cuales algunos están relacionados con la biología y los subtipos específicos de la leucemia y otros con factores de índole social.

Dentro de los factores socioeconómicos relacionados con el pronóstico están la distancia geográfica para el tratamiento, la adherencia al mismo así como a medidas sencillas que reduzcan las infecciones de niños en tratamiento y el estado de nutrición de los niños^{9,10}. Investigadores mexicanos demostraron que los niños mal nutridos tuvieron menores posibilidades de permanecer en remisión completa que aquellos mejor nutridos¹¹.

Las diferencias en el acceso al tratamiento, el tipo de tratamientos administrados y las condiciones socioeconómicas se ven reflejadas en la razón incidencia/mortalidad que para el año 2002 en Estados Unidos fue 5,1 (Globocan), mientras que en Colombia para el mismo año fue 1,3 indicando una letalidad altísima de las leucemias agudas.

A pesar de que las diferencias raciales y socioeconómicas en la supervivencia de los niños con leucemia se han estudiado ampliamente, varios estudios han encontrado que tanto los niños afroamericanos como americanos caucásicos tienen la misma supervivencia si se someten al mismo tratamiento con la misma adherencia¹².

En nuestro país la situación de las leucemias en niños constituye un problema que debe ser abordado desde varias dimensiones de forma prioritaria, en concordancia con los compromisos adquiridos a favor de la niñez en la ley de Infancia¹³; por tanto, las leucemias en niños, ameritan ser consideradas como una enfermedad de interés en salud pública objeto de intervenciones decididas por parte de los distintos actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud, incluyendo su vigilancia intensificada con el propósito de contribuir a disminuir la mortalidad y a mejorar la oportunidad en el diagnóstico y en la atención de los niños con leucemias.

Objetivo de la vigilancia de leucemias agudas pediátricas.

Detectar los casos de leucemias probables y confirmadas en menores de 15 años en el momento que son captados por primera vez en una institución de salud, independientemente del estado de los casos (vivo o muerto), y relacionarlos con la oportunidad de la atención. A partir de esta evidencia diseñar estrategias de control, evaluar las intervenciones existentes y mejorar el funcionamiento de los actores del sistema de seguridad social que deben dar respuesta a la problemática.

LA INFORMACIÓN Y LA CONFIGURACIÓN DEL CASO

Descripción Clínica de Caso.

Las leucemias de los niños son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas del sistema hematopoyético que involucra en la mayoría de los casos la transformación de células progenitoras linfoides y menos frecuentemente la transformación de progenitoras de las líneas celulares mieloides, de monocitos, eritroides y megacariocíticas. Las alteraciones que contribuyen a la transformación leucémica de las células hematopoyéticas madres alteran los procesos regulatorios, y se aumenta de forma ilimitada la capacidad de autorrenovación, lo que produce una pérdida del control de la proliferación normal, bloqueo en la diferenciación y resistencia a la muerte celular programada^{14,15,16}.

El 95% de las leucemias en el niño son agudas (leucemias caracterizadas por la proliferación rápida de células tumorales fundamentalmente blastos); de las cuales aproximadamente 75% son leucemias linfoides y 25% son mieloblásticas. 5% de las leucemias corresponden a leucemias crónicas de tipo mielocíticas crónicas y mielomonocíticas crónicas juveniles, que no serán objeto del sistema de vigilancia.

Las características de presentación de la enfermedad (síntomas y los signos) son muy variadas pero en general reflejan el grado de falla medular en mantener la hematopoyesis normal y lo extenso del compromiso extramedular.

La duración de los síntomas puede variar desde días a meses y en la mayoría de los casos el inicio es agudo, aunque en una minoría de pacientes puede ser insidioso. Los síntomas y signos comunes de las leucemias se relacionan directamente con el grado de citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia) producidas. La tabla 1 muestra las características clínicas al diagnóstico y su frecuencia relativa en leucemias linfoides y mieloides agudas^{16,17,18}

Tabla 1. Características clínicas al diagnóstico en niños con leucemia aguda

Síntoma o Signo	LLA	LMA
Fiebre	50 a 60%	33%
Sangrado	48%	35%
Linfadenopatía	50%	10 a 20%
Esplenomegalia	63%	41%
Hepatomegalia	30 a 40%	47%
Hepatoesplenomegalia	68%	50%
Dolor óseo	23 a 33%	20%
Hiperplasia gingival		10 a 15%
Nódulos subcutáneos		10%

Fuente: Pui Ch (16).

Definiciones operativas y clasificación de casos para la vigilancia

CASO PROBABLE DE LEUCEMIA AGUDA PEDIÁTRICA. Se considera caso probable a todo menor de 15 años que presente una o más de las siguientes manifestaciones clínicas (fiebre, sangrado, linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia, dolor óseo, hiperplasia gingival, hepatoesplenomegalia, nódulos subcutáneos) más la presencia de blastos (uno o más) en sangre periférica.

CASO CONFIRMADO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA PEDIÁTRICA. Se considera caso confirmado de leucemia linfóide aguda pediátrica, a todo menor de 15 años con aspirado o biopsia de médula ósea donde el 25% o más de las células nucleadas son blastos linfoides (LLA).

CASO CONFIRMADO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PEDIÁTRICA. Se considera caso confirmado de leucemia mielóide aguda pediátrica, a todo menor de 15 años con aspirado o biopsia de médula ósea donde el 20% o más de las células nucleadas son blastos mieloides (LMA).

Notificación y flujo de Información

El proceso de notificación, verificación y seguimiento de casos, se realizará de la manera que se describe a continuación y utilizando los formatos de notificación obligatoria anexos:

Notificación de casos

Las Unidades Primarias Generadoras de Datos (UPGD) que actuarán en la vigilancia de leucemias agudas pediátricas, son las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud que prestan servicios oncológicos, las cuales reportarán de manera semanal los casos detectados a la Unidad de Vigilancia en Salud Pública de la Dirección Municipal de Salud y a las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios respectivas (EAPB, entiéndase EPS, EPSs, DTS y otras entidades administradoras de regímenes especiales), a las que pertenecen los casos.

Las Direcciones Municipales de Salud harán notificación semanal de los casos de leucemias agudas pediátricas reportadas por las UPGD de su jurisdicción, a las respectivas Direcciones departamentales de salud.

Las Direcciones Departamentales y Distritales, harán notificación semanal al nivel central de todos los casos reportados por sus municipios, enviando la información revisada en archivos planos al Instituto Nacional de Salud para su registro en el SIVIGILA. Para ello, las direcciones territoriales de salud utilizarán los medios físicos y magnéticos que conserven la estructura de datos solicitados en los formatos.

El Instituto Nacional de Salud (INS), hará la compilación, verificación y depuración de datos registrados en el SIVIGILA y enviará cada semana copia de la base de datos con los reportes de las leucemias agudas pediátricas al Instituto Nacional de Cancerología (INC) para efectos del seguimiento y toma de decisiones, formulación y ejecución de proyectos relacionados con la atención del evento.

La ausencia de notificación obligatoria de casos, se entenderá como notificaciones negativas de leucemias por parte de las UPGD con servicios oncológicos obligadas a notificar casos probables o confirmados de leucemias agudas pediátricas. Las Direcciones departamentales de salud deberán confirmar la ausencia de casos mediante una notificación mensual negativa por cada UPGD de su jurisdicción obligada a notificar casos.

Ajustes por períodos epidemiológicos

Los ajustes a la información de los casos notificados se deberán realizar con una periodicidad mensual, definiendo la clasificación final de los mismos con base en el estudio de cada caso y su seguimiento dentro de las primeras cuatro semanas de su notificación, de conformidad a los mecanismos definidos por el sistema.

Todo caso probable que ha sido estudiado y no cumple los criterios diagnósticos de leucemia linfocítica aguda o mielocítica aguda, se clasificará como CASO DESCARTADO en

el proceso de ajuste.

Seguimiento de los casos

Es una actividad propia de los prestadores de servicios de salud y las administradoras de planes de beneficios, que debe desarrollar con fines de atención y manejo clínico individual de cada caso probable detectado y diagnosticado.

El seguimiento para la clasificación final de caso y seguimiento del tratamiento será una responsabilidad de los niveles territoriales y del Instituto Nacional de Cancerología. Para el efecto, la información complementaria recolectada en el proceso de estudio individual de casos deberá ser completada por las entidades territoriales, reportada a través del SIVIGILA y reenviada al Instituto Nacional de Cancerología. Éste, a su vez, remitirá trimestralmente un informe consolidado a la Defensoría del Pueblo.

Búsqueda activa institucional de leucemias agudas pediátricas

Las direcciones municipales de salud realizarán búsquedas activas en las UPGD obligadas a notificar casos, de acuerdo con la metodología establecida para el resto de eventos de interés en salud pública, donde se contemplarán los siguientes diagnósticos diferenciales de leucemias agudas pediátricas: anemias aplásticas (D60 a D64, CIE-10), síndromes mielodisplásicos (D46, CIE-10), y púrpuras (D69, CIE-10). Su periodicidad será mensual y tendrá como fuente de búsqueda principal los Registros Individuales de Prestación de Servicios (RIPS) y registros institucionales de laboratorio y patología de cada una de las UPGD obligadas a notificar casos.

Formatos de notificación y seguimiento de casos

Para la notificación se sugiere utilizar como formato la Ficha Única de Notificación de datos básicos y complementarios establecidas por el Instituto Nacional de Salud, adaptada de conformidad con la lista de variables de interés para este evento del Anexo 1 Datos básicos y complementarios de obligatorio registro para la notificación de casos probables y confirmados de leucemias agudas pediátricas.

Los datos básicos y complementarios deberán reportarse de conformidad con la estructura y estándares de datos definidos para el SIVIGILA y no podrán ser modificados por las direcciones departamentales, distritales o municipales de salud, ni las entidades administradoras de planes de beneficios, ni ningún otro organismo de administración, dirección, vigilancia y control. Lo anterior sin perjuicio de que en las bases de datos propias las UPGD y los entes territoriales puedan tener información adicional para su propio uso.

El Instituto Nacional de Salud desarrollará el aplicativo para la cara A del Anexo 1, de manera que pueda ser digitado en línea. La cara B no se encontrará en dicho aplicativo.

Los reportes deberán ser enviados en medio físico (fichas) y/o medios magnéticos en archivos planos delimitados por comas, con la estructura y características definidas en

cuanto a orden y tipo de variables, longitud de campos y valores permitidos.

EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Análisis de los datos

El análisis de los casos de Leucemias Agudas Pediátricas notificados al SIVIGILA, se hará periódicamente en intervalos no mayores a cuatro semanas con el fin de realizar:

- **Seguimiento a los casos probables.** Se hará seguimiento a los casos notificados como probables, con el objeto de promover que el diagnóstico definitivo se haga lo más pronto posible.
- **Seguimiento a los casos confirmados.** Se hará seguimiento a los casos notificados como confirmados, con el objeto de promover que el tratamiento se instaure lo más pronto posible.
- **Seguimiento a las defunciones por leucemias agudas pediátricas.** Se hará seguimiento a los casos notificados como fallecidos, con el objeto de promover el estudio de caso y el respectivo análisis de evitabilidad de los decesos ocurridos.

Indicadores

- Número de casos reportados (incidencia)
- Número de casos probables
- Número de casos confirmados
- Número de muertes reportadas
- Número de niños con diagnósticos diferenciales identificados en búsqueda activa
- Número de niños con diagnósticos diferenciales en seguimiento
- Número de UPGD obligadas a notificar el evento caracterizadas por la DTS municipal
- Porcentaje de cumplimiento en la notificación
- Porcentaje de oportunidad en la notificación
- Porcentaje de certificación de notificación negativa
- Porcentaje de estudios de caso realizados
- Porcentaje de cumplimiento de búsqueda activa institucional
- Porcentaje de oportunidad de búsqueda activa institucional
- Porcentaje de casos estudiados y evaluados en unidad de análisis

ORIENTACIÓN DE LA ACCIÓN

Las acciones están orientadas en primera instancia a garantizar los procesos de atención integral de los casos sospechosos y confirmados reportados al sistema. Para las acciones individuales, se establece como criterio de seguimiento y verificación los tiempos mínimos requeridos que deben transcurrir para la confirmación diagnóstica ante una sospecha y para el inicio del tratamiento ante una confirmación.

En aras de reducir efectivamente la mortalidad por leucemias agudas pediátricas, se proponen los siguientes tiempos para realizar actividades concernientes al diagnóstico y tratamiento, así:

- Tiempo para confirmación diagnóstica a partir del aspirado de médula ósea: 8 días calendario.
- Tiempo para el inicio del tratamiento, una vez confirmado el diagnóstico por aspirado: 24 horas a 48 horas.

La vigilancia de estos criterios les corresponde a las respectivas EAPB a las cuales están afiliados los casos sospechosos y confirmados, en cumplimiento de su competencia de garantizar la realización de acciones individuales tendientes a confirmar los eventos de interés en salud pública sujetos a vigilancia y asegurar las intervenciones individuales y familiares del caso.

A las Unidades de Vigilancia del nivel municipal, les corresponde realizar las investigaciones de caso con el apoyo de las IPS que atienden y reportan casos sospechosos y confirmados. Cada mes, estas Unidades deberán realizar comité de análisis, preparar los informes técnicos que describan los estudios de caso y las medidas respectivas adoptadas para garantizar cumplimiento, cobertura y calidad en el proceso de vigilancia por parte de los actores responsables.

Las investigaciones de las muertes por Leucemias Agudas Pediátricas, seguirán el mismo procedimiento de análisis de casos que realizan los comités de estadísticas vitales con el concurso de las IPS y EAPB involucradas en cada caso, e incluyen la exploración de las condiciones o situaciones médicas y no médicas relacionadas con el fallecimiento, de las condiciones de accesibilidad y uso de los servicios de salud por la población, y de la calidad de los procedimientos desarrollados y los servicios prestados. Los análisis correspondientes a las investigaciones de muertes por leucemias agudas pediátricas serán remitidas mensualmente a las Direcciones Departamentales, quienes a su vez las remitirán al Instituto Nacional de Salud y al Instituto Nacional de Cancerología.

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

Alteraciones hematológicas

Generalmente las anomalías hematológicas observadas en el cuadro hemático consisten en hemoglobina baja, trombocitopenia y cifras de leucocitos con conteo diferencial anormal. Las cifras pueden ser variables en cada una de las líneas celulares; en general la hemoglobina se presenta debajo de 8g % en mas de la mitad de los pacientes, con variaciones entre 2 y 14g % (media de 7g %) y los reticulocitos están bajos o ausentes. Aun en casos con anemia grave los eritrocitos son normocíticos y normocrómicos. El conteo de leucocitos varía ampliamente desde 100 hasta 1.500.000/mm³ (media 12.000/mm³ para LLA y 24.000/mm³ para LMA), aproximadamente el 15% de los niños con LLA y 20% de LMA se presentan con hiperleucocitosis (conteos de leucocitos mayores a 100.000/mm³). La neutropenia grave (neutrófilos absolutos < 500) ocurre aproximadamente en el 40% de los pacientes y en el conteo diferencial hay linfocitosis y

presencia de blastos. La disminución en la cifras de plaquetas generalmente esta presente al diagnóstico acompañando a las alteraciones de las otra líneas celulares, aproximadamente 75% de los pacientes tienen plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$. La trombocitopenia aislada es un evento excepcional

Médula ósea

El examen de la médula ósea es esencial para establecer el diagnóstico definitivo de leucemia debido a que en cerca del 16% de los pacientes con leucemia aguda tienen ausencia de blastos circulantes en la sangre periférica al momento del diagnóstico¹⁹. La muestra debe ser obtenida por aspiración y complementada en circunstancias especiales (aspirado con material insuficiente para su estudio) con biopsia. El aspirado de médula ósea proporciona células para evaluar la morfología y para los estudios biológicos, inmunofenotipo y genética.

El examen de médula ósea debe incluir como mínimo, la relación mieloide eritroide, la presencia y el porcentaje de blastos, el porcentaje de monocitos y las características morfológicas de todas las líneas celular.

Las leucemias agudas por definición están caracterizadas por el reemplazo variable de la celularidad de la médula por blastos o premyelocitos anormales. El porcentaje mínimo requerido para el diagnóstico de leucemia aguda varia de acuerdo con el tipo de leucemia y el sistema de clasificación aplicado. Para las leucemias agudas linfoides el punto de corte es de 25% de reemplazo por blastos linfoides, para las leucemias mieloides agudas el punto de corte según la clasificación morfológica franco-americano-británica (FAB) es de 30% mientras la OMS requiere solo de 20% de mieloblastos²⁰

En el 80 a 90% de los casos la línea mieloide puede ser determinada por la morfología (FAB) más el estudio de citoquímica (mieloperoxidasa, sudan negro, PAS). En el resto de los casos se requiere del estudio de inmunofenotipo para establecer el linaje. Los estudios de citogenética y de genética molecular son muy importantes para establecer la clasificación de la enfermedad.

Inmunofenotipo

El estudio inmunológico o inmunotipificación de las leucemias es un componente esencial de las pruebas diagnosticas para permitir establecer la línea celular de la leucemia y el estado de diferenciación. Facilita el estudio de enfermedad mínima residual y proporciona información pronostica.

La identificación de la línea celular en leucemias agudas se logra en aproximadamente el 98% de los casos con la aplicación de un apropiado panel de anticuerpos monoclonales dirigidos hacia los antígenos relativamente específicos de una línea celular²¹

Tabla 2. Panel básico para inmunotipificación de las leucemias agudas

Grupo de Diferenciación (CD)	Linaje B	Linaje T	Mieloide - Monocítica	Mega- cariocítica	Eritroide
CD45	±	+	+	+	±
CD19	+	-	±	-	-
CD22	+	-	-	-	-
CD79a*	+	±	±	-	-
CD7	-	+	±	±	±
CD3*	-	+	-	-	-
MPO*	-	-	±	-	-
CD13	±	±	±	±	±
CD33	±	±	±	±	±
CD117	-	-	±	±	±
CD61	-	-	-	+	-
CD235	-	-	-	-	+

* expresión de antígenos citoplasmáticos

Citogenética

Uno de los factores pronósticos más importantes para la clasificación en grupos de riesgo de la leucemia es la presencia o ausencia de alteraciones cromosómicas y la identificación de los genes comprometidos en las anomalías cromosómicas recurrentes. La citogenética convencional es el método de elección para la evaluación inicial de las anomalías cromosómicas en el cariotipo; por este método se puede detectar una clona anormal en el 90% de pacientes con leucemia linfocítica aguda y 80% de pacientes con leucemia mieloide aguda²¹.

Documento preparado por Marion Piñeros, INC; Constanza Pardo, INC; Johana Otero, INC; Amaranto Suarez, INC; Martha Vizcaíno, INC; Sara García, INS; Cesar Castiblanco, INS; Ruby Trejo, INS; Edgar Parra, INS

*Revisado y ajustado por Victor Hugo Alvarez MPS; Marion Piñeros, INC.
Bogotá, marzo de 2008*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ [Belson M, Kingsley B, Holmes A.](#) Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect.* 2007 ;115(1):138-45.
- ² Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0 IARC Press, Lyon, 2004.
- ³ [Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia.](#) Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2336-41.
- ⁴ Fajardo-Gutiérrez A. Mortalidad por cáncer en niños. *Bol. Med Hosp Infant Mex.* 2005; 62:1-3.
- ⁵ Robins L. General principles of the epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* Third Edition.
- ⁶ [Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al.](#) Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA.* 2003 Oct 15;290(15):2001-7.
- ⁷ Massera G, Baez F, Biondi A, Cavalli F, Chiesa R, Conter V and et al. Bridging the childhood cancer mortality gap between economically developed and low income countries: Lesson from the MISPHO experience.
- ⁸ [Ribeiro RC, Pui CH.](#) Saving the children—improving childhood cancer treatment in developing countries. *N Engl J Med.* 2005 May 26;352(21):2158-60.
- ⁹ Spinetta J, Masera G, Eden T, Oppenheim D, Martins A, Dongen-Melman J and et al. Refusal, non-compliance, and abandonment of treatment in children and adolescents with cancer. A report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Medical and Pediatric Oncology 2002; 38:114-117.
- ¹⁰ [Viana MB, Fernandes RA, de Carvalho RI, Murao M.](#) Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl.* 1998;11:56-61.
- ¹¹ [Viana MB, Fernandes RA, de Oliveira BM, Murao M, de Andrade Paes C, Duarte AA.](#) Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2001;86(2):113-20.
- ¹² Pui C.- H, Relling MV, and Downig JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48.
- ¹³ República de Colombia. Ley 1098 por medio de la cual se expide el código de la infancia y la adolescencia.
- ¹⁴ Margolin J, Steuber P, Poplack D. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. *Principles and Practices of Pediatric Oncology.* Fifth edition. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p 538 – 90.
- ¹⁵ Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. *Principles and Practices of Pediatric Oncology.* Fifth edition. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p 591 – 644.
- ¹⁶ Pui C.- H. Acute lymphoblastic leukemia. In: Ching-Hon Pui editor. *Childhood leukaemia.* Second edition. Ed. Memphis Tennessee, USA: St. Jude Children’s Research Hospital; 2006. p 439-472.
- ¹⁷ Rubnitz JE, Razzouk BI and Ribeiro RC. Acute myeloide leukemia. In: Ching-Hon Pui editor. *Childhood leukaemia.* Second edition. Ed. Memphis Tennessee, USA: St. Jude Children’s Research Hospital; 2006. p 499-539.
- ¹⁸ Gajjar A, Riveiro R, Hancock ML, et al. Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 1995; 86:1992-5.
- ¹⁹ Onciu M and Pui C.- H. Diagnosis and classification. In: Ching-Hon Pui editor. *Childhood leukaemia.* Second edition. Ed. Memphis Tennessee, USA: St. Jude Children’s Research Hospital; 2006. p 21-47.
- ²⁰ Behm FG. Immunophenotyping In: Ching-Hon Pui editor. *Childhood leukaemia.* Second edition. Ed. Memphis Tennessee, USA: St. Jude Children’s Research Hospital; 2006. p 150-209.

²¹ Raimondi SC. Cytogenetic of acute leukemias. In: Ching-Hon Pui editor. Childhood leukaemia. Second edition. Ed. Memphis Tennessee, USA: St. Jude Children's Research Hospital; 2006. p 235-271.