



LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EDAD PEDIÁTRICA

Autores: Eric Jesús Agil Vázquez¹, Ivanis Idael Corría-Milán², Leonel David Cruz Vázquez³

¹ Estudiante de Cuarto Año de Medicina. Alumno Ayudante de Cirugía General
<https://orcid.org/0000-0003-0013-6533>,

² Estudiante de Cuarto Año de Medicina. Alumno Ayudante de Cirugía General
<https://orcid.org/0000-0001-9934-2462>,

³ Estudiante de Primer Año de Medicina <https://orcid.org/0000-0003-0013-6533>

Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba

* **Email:** eric.agil99@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las leucemias son procesos neoplásicos del tejido hematopoyético de origen clonal, que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. **Objetivo:** Caracterizar la leucemia linfoblástica aguda en pacientes en edad pediátrica teniendo en cuenta su genómica, características clínicas y tratamiento. **Desarrollo:** De acuerdo con los estirpes celulares que las producen, las leucemias pueden ser linfoblásticas o mieloblásticas. Las leucemias linfoblásticas son aquellas cuya celularidad deriva del estirpe linfoide. Los genes más afectados son los que participan en la diferenciación de linfocitos, supresores de tumor y reguladores del ciclo celular, reguladores de la transcripción y coactivadores. El paciente sufre una disminución de todos los conteos celulares y además dolor en las extremidades superiores e inferiores. El tratamiento puede incluir quimioterapia, radioterapia, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, hemoderivados y antibióticos. **Conclusiones:** La leucemia linfoblástica aguda se caracteriza por aparecer en la primera década de vida. Es una entidad compleja y heterogénea. Las aneuploidías y las translocaciones cromosómicas son las alteraciones genéticas más comúnmente encontradas en este padecimiento.



En pacientes que la padecen suele aparecer pancitopenia e infecciones oportunistas graves. Existen distintas estrategias de tratamiento para esta patología.

Palabras claves: Leucemia; Leucemia aguda; Oncohematológica; Leucemia linfoblástica aguda; Cáncer en la infancia; Hematología, Genómica de la leucemia linfoblástica aguda

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son procesos neoplásicos del tejido hematopoyético de origen clonal (1), que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora (2), que se caracterizan por la ausencia de la regulación fisiológica con anomalías de la proliferación de los leucocitos y mecanismos de apoptosis (1). Según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide, su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente (2). Su evolución, sin tratamiento, es uniformemente fatal. En las leucemias agudas la población celular predominante está formada por células inmaduras (blastos), y en las crónicas, la celularidad presenta un mayor estadio madurativo (1).

El primer informe de leucemia se atribuye a Velpeau, escrito en 1827. En 1847 Virchow acuñó el término leucemia y lo definió como dos afecciones: una esplénica y otra linfática, y considera antecedente la afección de dichos órganos. En 1891 Ehrlich introdujo métodos para su distinción. En 1913 las leucemias se clasificaron en agudas y crónicas, además de en mieloides y linfoides, y en 1917 se reconoció el aumento de su prevalencia entre niños de uno a cinco años de edad (2).

También se inició el intento de los médicos por tratarla de forma paliativa con químicos. El primero en emplearse fue la aminopterina, antimetabolito del ácido fólico que podía acelerar el crecimiento de las células leucémicas con buenos resultados e incluso remisión de los síntomas, para entonces de hasta siete meses. En 1949 se



synthesized antimetabolites that intervene with the synthesis of purine and pyrimidine, and 6-mercaptopurine and allopurinol were introduced into clinical practice (3).

Major advances in the success of treatment encompass a period of 50 years, during which it has ceased to be a uniformly fatal condition and has become a disease with a cure rate for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in developed countries, between 65 and 75%. The progress made in the decade of 1990, regarding molecular characterization, karyotyping and immunophenotyping of leukemic blasts, has improved the understanding of leukemia biology and refined the risk classification criteria, which allows for the appropriate assignment of patients to different treatment schemes. The combination of these progressions, added to the continuous improvement in supportive measures, has produced the cure rate mentioned above (1).

This malignant disease is the most frequent in childhood. According to data from the National Cancer Registry of Cuba, it represents 20 to 21% of neoplasms in children (4). Annually, the number of leukemia cases in children worldwide represents almost 1 out of every 3 cancers (5).

Acute lymphoblastic leukemia is the most frequent type of childhood cancer. Approximately 74% of children under 20 years of age diagnosed with leukemia receive a diagnosis of ALL. Most cases occur between 2 and 5 years of age. However, it is estimated that this year 400 people will be diagnosed with ALL, between 15 and 19 years of age in the United States. It is less common in girls than in boys. Hispanic children and white children have a slightly higher probability of developing ALL than Asian and black children (6).

Due to the high incidence of ALL in pediatric patients in Cuba, the knowledge of this pathology by the general physician allows for the correct identification of cases and their location according to diagnosis, which helps to clarify national trends and contributes to the world registry. It also allows for the planning of expensive diagnostic and therapeutic resources used in these patients. For these reasons, the authors of this review pose the following question:



científica: ¿Cuáles son las características de la genómica de la Leucemia Linfoblástica Aguda y cómo se presenta y se trata esta patología en la edad pediátrica?

Los elementos anteriormente planteados sirven como fundamento para la presente revisión que se realizó con el objetivo de caracterizar la leucemia linfoblástica aguda en pacientes en edad pediátrica teniendo en cuenta su genómica, características clínicas y tratamiento.

DESARROLLO

La leucemia es el trastorno oncológico más común de la infancia caracterizado por una afección de la médula ósea que origina una producción excesiva de células inmaduras denominadas blastos. Las leucemias cuentan con una gran pluralidad de características para poder ser clasificadas con base en el tipo celular que las produce o el grado de maduración de éstas. De acuerdo con los estirpes celulares que las producen, las leucemias pueden ser linfoblásticas o mieloblásticas (7,8). Las leucemias linfoblásticas son aquellas cuya celularidad deriva del estirpe linfoide, es decir, linfocitos B y T respectivamente. Mientras que las leucemias mieloblásticas derivan de las células del estirpe mieloide como los glóbulos rojos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos y plaquetas. Así se diferencian entre agudas y crónicas de acuerdo con la funcionalidad de las células. Las leucemias agudas se caracterizan por tener una población celular no funcional al estar absolutamente inmaduras a diferencia de las leucemias crónicas en donde las células tienen un mayor grado de maduración. A partir de esta premisa se puede inferir que las leucemias agudas generalmente son más agresivas que las crónicas. El origen de este padecimiento se asocia fuertemente a factores genéticos como el síndrome de Down, síndrome de Lifraumeni, síndrome de Klinefelter, enfermedad de Wiskott Aldrich, anemia de Fanconi, la exposición a radiaciones ionizantes, a agentes químicos en edades tempranas y a una predisposición citogenética específica como la presencia del cromosoma Filadelfia (7).

La leucemia linfoblástica aguda se caracteriza por aparecer en la primera década de vida; sin embargo, es posible que su frecuencia pueda incrementarse también en



pacientes de la tercera edad. Las células inmaduras que en condiciones normales se diferenciarían a cualquier célula del estirpe linfoide o mieloide se le denomina blasto (9), estas células al ser no funcionales no deberían encontrarse en la circulación sanguínea; sin embargo, cuando el paciente debuta con leucemia aparece una producción excesiva de blastos que invaden la médula ósea y, por ende, la circulación general. Al producirse una gran cantidad de células inmaduras, éstas ocupan un espacio amplio dentro de la médula ósea de los huesos largos, impidiendo así que las otras células bien diferenciadas puedan reproducirse de forma normal y ocupar su espacio dentro de la médula ósea (7).

La LLA representa un grupo de entidades oncohematológicas de rápida evolución, clínica y biológicamente heterogéneas, caracterizadas por una proliferación descontrolada de glóbulos blancos inmaduros en la médula ósea (MO) y en la sangre e infiltración de estos a otros tejidos.

Genómica

En cuanto a su genética, la LLA es una entidad compleja y heterogénea. Las aneuploidías (hiperdiploidía alta > 50 cromosomas e hipodiploidía < 44 cromosomas) y las translocaciones cromosómicas son las alteraciones genéticas más comúnmente encontradas en este padecimiento. En leucemias pediátricas de linaje de células B, las translocaciones t (12; 21) (TEL-AML / ETV6-RUNX1), t (1; 19) (E2A-PBX1 / TCF3-PBX1) y t (9; 22) (BCR-ABL) y las fusiones que involucran al gen MLL (principalmente MLL-AF4) son las anomalías genéticas mejor caracterizadas y de mayor frecuencia. En promedio, ETV6-RUNX1 se ha reportado en el 25% (rango de 3-45%) de los casos, seguido por TCF3-PBX1 (13%), BCR-ABL (3-5%) y MLL-AF4 (6.0%) (10,11).

Aunque las translocaciones cromosómicas son los marcadores de la LLA, las herramientas genómicas han revelado que otras alteraciones altamente recurrentes están involucradas en su patogénesis, evolución, gravedad y respuesta al tratamiento. La naturaleza de las mutaciones incluye cambios de una sola base, deleciones/inserciones (indel), duplicaciones y variaciones en el número de copias (CNVs). Los genes más afectados son los que participan en la diferenciación de



linfocitos (*PAX5*, *IKZF1*, *EBF1* y *LMO2*), supresores de tumor y reguladores del ciclo celular (*DKN2A/CDKN2B*, *PTEN* y *RB1*), reguladores de la transcripción y coactivadores (*TBL1XR1*, *ETV6* y *ERG*), entre otros.

Asimismo, se ha reportado que existen diferencias en la frecuencia de estas alteraciones entre casos portadores de translocaciones específicas; por ejemplo, en la LLA *BCR-ABL* y *TEL-AML1* positivas, hay más alteraciones adicionales que en las LLA con rearrreglos en *MLL*. Mientras tanto, en la LLA hipodiploide frecuentemente se detectan mutaciones en *IKAROs*, *IKZF2* y en genes involucrados de la ruta de señalización de RAS. El subtipo de LLA sin anomalías citogenéticas se caracteriza por mutaciones en los factores de transcripción ETS (10,12).

En la LLA, pocos casos muestran un patrón de herencia mendeliano, donde los genes TP53, PAX5 y GATA2 son los más reconocidos como responsables de una transmisión autosómica dominante (13). Más recientemente y con la identificación de las mutaciones germinales p. L349P y N385fs en ETV6, también se observó que la LLA puede presentar un patrón de herencia recesivo. Cabe mencionar que portadores heterocigotos (dos alelos diferentes) para estas mutaciones desarrollaron entidades asociadas a la LLA, como la trombocitopenia y otros tumores sólidos (14). Sin embargo, la LLA es principalmente de origen multifactorial, con un patrón de herencia complejo, donde polimorfismos de baja penetrancia en genes que participan en la reparación del DNA, en la respuesta a xenobióticos, en el sistema inmunitario y genes reguladores, predisponen al desarrollo de la enfermedad. Un hallazgo interesante en estos estudios es la identificación de SNPs en el intrón 3 de ARID5B (del inglés AT Rich Interactive Domain 5B) como factores de riesgo para la LLA (10).

Otros genes ampliamente estudiados son *IKZF1*, *CEBPE*, *PIP4K2A*, *CDKN2A/CDKN2B*, TP53 y GATA3 (15). De este último, las variantes rs3824662 y rs3781093 confieren susceptibilidad a LLA en niños, adolescentes y jóvenes adultos, además de que se asocian con la edad al diagnóstico, la presencia de rearrreglos en *CRLF2*, mutaciones en *JAK* y deleciones en *IKZF1*, genes que influyen directamente la transcripción de



GATA3. Asimismo, se ha reportado que alelos de riesgo en IKZF y CEBPE distinguen a la LLA de cél-B de la LLA de cél-T (10).

En la leucemogénesis, la desregulación epigenética tiene un papel fundamental. Se han descrito distintas señales epigenéticas para los diferentes subtipos de la LLA, donde es muy común encontrar mutaciones en genes que codifican modificadores del epigenoma, los cuales a su vez se asocian con falla terapéutica. La hipometilación global e hipermetilación de islas ricas en CpG de las regiones promotoras de algunos genes son características de las células leucémicas. La hipometilación y la hipermetilación pueden influir en la expresión anormal de genes, promoviendo o regulando la proliferación celular, respectivamente. Los genes comúnmente metilados en LLA incluyen a los que participan en rutas de señalización (TIE1, MOS, CAMLG y GPRC5C), regulación del ciclo celular y proliferación (MCTS1 y DGKG), factores y reguladores de la transcripción (PROP1, TAF3, H2AFY2, ELF5, ZBTB16, CNOT1 y TADA2A) y genes homeóticos (HOXA5 y HOXA6) (10).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El paciente con LLA sufre una disminución de todos los conteos celulares (pancitopenia) y además dolor en las extremidades superiores e inferiores. Al tener un descenso importante en el conteo de la hemoglobina y de las plaquetas el paciente cursa con anemia y trombocitopenia que se traduce clínicamente en palidez generalizada, astenia, adinamia y lesiones vasculares en la piel y en la mucosa bucal. Todo paciente que debuta con leucemia cursa por determinados síndromes asociados: febril, infiltrativo, hemorrágico, anémico, tumoral y consuntivo (7).

Al tratarse de un padecimiento derivado de los glóbulos blancos es común encontrar infiltrados leucocitarios en la mucosa bucal, esto último es una invasión de células neoplásicas leucocitarias que penetran en la mucosa bucal destruyéndola. Clínicamente se observan como lesiones blanquecinas que no desprenden al raspado. El infiltrado leucocitario puede ser una manifestación subclínica indicativa de que un paciente se encuentra cursando con leucemia (7).



Desde el punto de vista clínico se pueden observar adenopatías, aumento del hígado y el bazo, dolores óseos, fiebre de causa no explicada, infecciones debido a la reducción de los leucocitos normales encargados de combatirlas, palidez cutáneo mucosa por anemia severa secundaria a la disminución en la producción de hematíes, y manifestaciones hemorrágicas debido a la falta de plaquetas (16,17).

Algunos autores reportan la aparición de infecciones severas oportunistas de naturaleza micótica.

Avilés Robles, Mendoza Camargo, Romero Baizabal y Ortega Riosvelasco reportan un caso de aspergilosis diseminada por *Aspergillus flavus* en un paciente pediátrico de 8 años de edad diagnóstico principal de LLA inmunofenotipo T, asociada con aspergilosis diseminada con émbolos sépticos en pulmón, corazón, diafragma, peritoneo, hígado, estómago, cerebro y piel. Además, traqueítis aguda ulcerada, colitis neutropénica en estatus poscolectomía, peritonitis crónica activa, síndrome de activación macrofágica en los ganglios y una pancreatitis crónica (18).

Pena Amaya, Flores, Christmann y colaboradores reportan un caso de Feohifomicosis por *Exserohilum rostratum* en un paciente pediátrico de 1 año de edad inmunocomprometido, con diagnóstico de LLA, postransplante de médula ósea. En este caso no se pudo precisar si se trató de una infección cutánea primaria o de una infección diseminada, con probable foco pulmonar e impacto en piel (19).

El diagnóstico médico de la leucemia se basa en la sintomatología característica y en los estudios de laboratorio que se le indiquen al paciente. Generalmente para corroborar el diagnóstico se indica un aspirado de médula ósea para valorar si existe o no invasión de blastos, si existe una blastosis medular que supere el 30% de la totalidad celular se podrá emitir dicho diagnóstico. Además de los conteos celulares de la biometría hemática que se caracterizan por tener un conteo elevado de leucocitos (mayor de 50,000 mm³) y la presencia de blastos reportados en la misma, y en consecuencia una disminución importante en el conteo de las plaquetas, neutrófilos, hemoglobina, eritrocitos (7).



Tratamiento

El tratamiento de las leucemias puede incluir (20, 21, 22):

- Medicamentos o quimioterapia por vía intravenosa, oral o intratecal.
- Radioterapia.
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).
- Terapia biológica.
- Medicamentos para prevenir y tratar náuseas, u otros efectos secundarios del tratamiento.
- Hemoderivados.
- Factores estimulantes de colonias.
- Antibióticos para prevenir y tratar infecciones.

Galán Gómez y colaboradores, en un estudio reciente, informan la experiencia del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETMON-GETH) en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en leucemia aguda linfoblástica Philadelphia (LLA-Ph), donde recoge la experiencia nacional del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) pediátrico en la LLA-Ph, una enfermedad poco frecuente y de mal pronóstico, en un período prolongado de 22 años. Los datos presentados reflejan un papel relevante del uso del Imatinib previo al TPH, impactando de manera notable en la probabilidad de recaída (23).

En tiempos de pandemia por SARS-CoV-2 es necesario resaltar las medidas terapéuticas a tener en cuenta en pacientes con LLA que se encuentren contagiados por SARS-CoV-2.

Velasco Puyó, Moreno, Díaz de Heredia, Rivière y Soler Palacín plantean una estrategia de tratamiento con Tocilizumab, basándose en el caso de un niño con LLA que ante la sospecha de un síndrome de liberación de citoquinas (SLC), descrito previamente como un predictor de COVID grave (24), se monitorizaron los niveles de proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6) y ferritina y se administró una única dosis de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el



receptor de la IL-6 humana. Tras administrarse la dosis de tocilizumab, la fiebre desapareció de inmediato con resolución de todos los síntomas respiratorios, pudiéndose retirar la oxigenoterapia 24 h después. Los niveles de PCR disminuyeron y comenzó la recuperación hematológica. Los niveles de IL-6 aumentaron en los primeros días, para luego disminuir al tercer día de la administración de tocilizumab. Los niveles de ferritina continuaron aumentando tras la dosis de tocilizumab. Otros biomarcadores relacionados con el SLC, como los triglicéridos, la lactato deshidrogenasa o el fibrinógeno fueron normales, como lo fue la procalcitonina. No se observaron efectos secundarios relacionados con el tocilizumab. (25)

Otras afectaciones

El cáncer es una patología que provoca un gran impacto en el paciente y en su familia, especialmente durante la etapa de tratamiento, sin embargo, algunos de sus efectos pueden hacerse más evidentes en la etapa de curación. Estas secuelas o efectos tardíos pueden ser provocados por la enfermedad o la terapia recibida y pueden afectar tanto el aspecto físico como psicológico. Las secuelas psicosociales se refieren a alteraciones que afectan los sistemas familiares y/o individuales de cada paciente como el desarrollo de la personalidad, aspectos cognitivos, relación con sus pares, vida escolar, laboral, percepción del futuro y metas de vida entre otros. Estas secuelas pueden ser físicas, como amputación de un miembro, o también surgir a partir de un trastorno emocional en sí asociado a las vivencias traumáticas vividas por el niño y la familia durante el tratamiento. El síndrome de Damocles, o temor a la recaída, es una de las secuelas psicosociales más frecuentes generando en los padres una actitud de sobreprotección y control excesivo hacia el paciente, afectando el desarrollo del crecimiento personal y autonomía; los pacientes también pueden ver afectada su seguridad vital mostrando sentimientos de vulnerabilidad, inseguridad en sí mismo, temor a perder la salud, a la muerte, o sentimientos de inferioridad al compararse con sus pares; los sistemas familiares frecuentemente sufren alteraciones surgiendo disfunciones en los diferentes subsistemas(26).



CONCLUSIONES

La leucemia linfoblástica aguda representa un grupo de entidades oncohematológicas de rápida evolución, clínica y biológicamente heterogéneas. Es el trastorno oncológico más común de la infancia. Se caracteriza por aparecer en la primera década de vida. En cuanto a su genética es una entidad compleja y heterogénea. Las aneuploidías y las translocaciones cromosómicas son las alteraciones genéticas más comúnmente encontradas y pocos casos muestran un patrón de herencia mendeliano. En la leucemogénesis la desregulación epigenética tiene un papel fundamental. El paciente sufre disminución de todos los conteos celulares. Es común encontrar infiltrados leucocitarios en la mucosa bucal, adenopatías, aumento del hígado y el bazo, dolores óseos, fiebre de causa no explicada e infecciones graves. Existen distintas estrategias de tratamiento para esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González-Gilart G, Salmon-Gainza SL, Querol-Betancourt N, Jiménez-Portuondo N, Sell-LLuveras M. Características clínicoepidemiológicas de las leucemias en el niño. MEDISAN. 2011; 15(12):1714
2. Ortega-Sánchez M, Osnaya-Ortega ML, Rosas-Barrientos JV. Leucemia linfoblástica aguda. Med Int Mex. 2007;23(1):26-33
3. Kaushanky K, Litchman MA, Prchal JT, Levi MM, Burns LJ, Linch DC. Williams Hematology. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2021
4. Colectivo de autores. Anuario Estadístico de Salud 2020 [Internet]. 2021 [citado 2021 Agosto 04]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
5. Equipo de redactores y equipo de editores de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. Estadísticas importantes sobre las leucemias en niños [Internet]. 2021 [citado 2021 Agosto 04]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/acerca/estadisticas-clave.html>



6. Junta Editorial de Cancer.net. Leucemia linfoblástica aguda infantil: Estadísticas [Internet]. 2021 [citado 2021 Agosto 04]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/leucemia-linfoblastica-aguda-all-infantil/estadisticas>
7. Tiol-Carrillo A, Enzaldo-de la Cruz P. Leucemia aguda linfoblástica Pre-B. Informe de un caso y revisión de la literatura. Revista Odontológica Mexicana [Internet]. 2017 [citado 2021 Agosto 04]; 21(1): 54-60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1870199X17300095>
8. Aster JC. Enfermedades de los leucocitos, los ganglios linfáticos, el bazo y el timo. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patología estructural y funcional. Ed. Madrid, España: 2005, pp. 670-680.
9. Hoffman R, Furie B, McGlave et al. Hematology: basic principles and practice. 2018; (7ma ed).
10. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2017 [citado 2021 Agosto 04]; 74 (1): 13-26 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665114617300060>
11. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):47-60.
12. Ma X, Edmonson M, Yergeau D, Muzny DM, Hampton OA, Rusch M, et al. Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. Nat Commun. 2015;6:6604.
13. Powell BC, Jiang L, Muzny DM, Trevino LR, Dreyer ZE, Strong LC, et al. Identification of TP53 as an acute lymphocytic leukemia susceptibility gene through exome sequencing. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60:E1-3-62
14. Topka S, Vijai J, Walsh MF, Jacobs L, Maria A, Villano D, et al. Germline ETV6 mutations confer susceptibility to acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. PLoS Genet. 2015;11:e1005262.



15. Liao F, Yin D, Zhang Y, Hou Q, Zheng Z, Yang L, et al. Association Between PIP4K2A Polymorphisms and Acute Lymphoblastic Leukemia Susceptibility. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3542.
16. Machín-García SA, Leblanch-Fernández CC, García-Caraballosa MB, Escalona-Vives Y, Álvarez-Molina I, Plá-Del Toro MJ, et al. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2020 [citado 2021 Agosto 04];36(1):1-15 Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1103>
17. Alejandro Gutierrez, Lewis B. Silverman. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1535.
18. Avilés Robles MJ, Mendoza Camargo FO, Romero Baizabal BL, Serrano Bello CA, Ortega Riosvelasco F. Aspergilosis diseminada por *Aspergillus flavus* en un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico. *Bol Med Hosp Infant Mex*. [Internet]. 2017 [citado 2021 Agosto 04];74(5):370-381. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665114617301090>
19. Pena Amaya P, Flores A, Christmann A, Detoni D, Drelichman G, Soberón B, et al. Feohifomicosis por *Exserohilum rostratum* en un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda postransplante de médula ósea. *Rev Argent Microbiol*. [Internet]. 2020 [citado 2021 Agosto 04];52(3):195-197. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754119301166>
20. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Oct;11(5):385-94
21. Winestone LE, Aplenc R. Disparities in Survival and Health Outcomes in Childhood Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019 Jun;14(3):179-186.
22. Drachtman RA, Masterson M, Shenkerman A, Vijayanathan V, Cole PD. Long-term outcomes for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated



- on The Cancer Institute of New Jersey ALL trial (CINJALL). *Leuk Lymphoma*. 2016 Oct;57(10):227580.
23. Galán Gómez V, De la Fuente Regaño L, Rodríguez Villa A, Díaz de Heredia Rubio C, González Vicent M, Badell Serra I, et al. Experiencia del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en leucemia aguda linfoblástica Philadelphia. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2021 [citado 2021 Agosto 04] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540332100148X>
24. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020
25. Velasco Puyó P, Moreno L, Díaz de Heredia C, Rivière JG, Soler Palacín P. Tocilizumab en niño con leucemia linfoblástica aguda y síndrome de liberación de citoquinas asociado a COVID-19. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2020 [citado 2021 Agosto 04]; 93 (2): 132-133. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320301806>
26. Cádiz V, Urzúam A, Campbell M. Calidad de vida en niños y adolescente sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2011 [citado 2021 Agosto 04];82 (2): 113-121. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062011000200005&lng=es



**Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.**

