



## LA LEUCEMIA LINFOBLÀSTICA AGUDA Y SUS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN EDAD PEDIÁTRICA

**Autores:** Miguel Velázquez Hernández<sup>1</sup>, Lianet Carcasés Lores<sup>2</sup>, Laritza Dayana Potrillé Rodríguez<sup>3</sup>, **Tutor:** Dr. Iván González Rodríguez<sup>4</sup>

1. Estudiante de 2do año de la carrera de Medicina. Correo: miguel00vh@nauta.cu. ORCID: 0000-0002-3772-3670. Móvil: 58321522.
2. Estudiante de 3er año de la carrera de Medicina. Correo: lianetcarcases@nauta.cu. ORCID: 0000-0002-3551-1156. Móvil: 52061078.
3. Estudiante de 4to año de la carrera de Medicina. Correo: laritzadayana.potrille@nauta.cu. ORCID: 0000-0002-9726-068X. Móvil: 53794523.
4. Especialista II Grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Primaria de Salud. Profesor auxiliar. Correo: ivangr@infomed.sld.cu . ORCID: 0000-0001-5785-5104.

Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo

### RESUMEN

**Introducción:** Se realizó una revisión bibliográfica para la cual se consultó un total de 25 bibliografías acerca de la leucemia infantil, es una de las enfermedades malignas más críticas en niños, siendo la Leucemia Linfoblàstica Aguda (LLA) una transformación maligna y de proliferación de células progenitoras linfoides en la médula ósea, la sangre y los sitios extramedulares. Es una enfermedad heterogénea cuya incidencia predomina en el rango de 2 a 5 años de edad y es más frecuente en los varones. **Objetivo:** Caracterizar la Leucemia Linfoblàstica Aguda y sus complicaciones neurológicas en edad pediátrica. **Métodos:** Se utilizó para la recolección de los datos las plataformas virtuales google.es, sitio web Infomed, varios libros virtuales, para el procesamiento de los mismos el procesador de texto Microsoft Word. El histórico –lógico empleado para el estudio de la historia



del LLA, así como la evolución de la misma, El análisis – síntesis para evaluar la información recopilada de dicha enfermedad y sus complicaciones neurológicas en edad pediátrica. **Conclusiones:** Existen variantes polimórficas en distintos genes vinculados con esta patología, así como algunos síndromes genéticos como el síndrome de Down, anemia de Fanconi, entre otros. Sus manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas, con síntomas constitucionales y de insuficiencia de la médula ósea, pudiendo involucrar al Sistema Nervioso Central (SNC). Existen varias complicaciones vinculadas a este padecimiento, principalmente los eventos cerebrovasculares, las infecciosas, los trastornos asociados por toxicidad de medicamentos y otras condiciones como síndrome de encefalopatía posterior reversible, tumores cerebrales secundarios e infiltración del SNC.

**Palabras clave:** Leucemia Linfoblástica aguda, trastorno neurológico, Sistema Nervioso Central, infección,

## INTRODUCCIÓN

La leucemia Linfoblástica aguda (LLA) es la más común de las enfermedades neoplásicas en niños, representa del 75 a 80% de los casos agudos de las enfermedades malignas en este grupo de edad. La incidencia de la LLA infantil es de 3 a 4 casos por cada 100.000 en los menores de 15 años. A pesar de afectar a infantes de todas las edades, la incidencia alcanza su punto máximo entre los dos y cinco años de edad, con un ligero predominio entre los varones. Los subtipos difieren con respecto a las características biológicas, celulares y moleculares, respuesta a la terapia, el riesgo de recaída y están asociados con diferentes resultados, lo cual la convierte en una enfermedad heterogénea.<sup>1</sup>

La LLA conlleva una diversa gama de complicaciones que pueden deberse tanto a la fisiopatología de la enfermedad como a los diferentes tratamientos que se utilizan para su manejo, dentro de las principales consecuencias que pueden presentarse se encuentran las infecciones, trastornos neurológicos, toxicidad



medicamentosa, entre otros. Las complicaciones más prevalentes han sido las de origen neurológico tal como se expuso en un reporte realizado en Estados Unidos por Lowe y cols., en el cual el 8% de los pacientes evaluados tuvo LLA y de estos el 9% desarrolló alteraciones neurológicas, del mismo modo el 2% tuvo hemorragia del sistema nervioso central (SNC), encontrándose asociadas a una hiperleucocitosis. En este mismo orden de ideas, en un informe mostrado por Inaba y cols., se evidenció que la neutropenia febril fue otra complicación común la cual se relaciona con infección de diverso origen (tracto respiratorio superior, oído, torrente sanguíneo y tracto gastrointestinal).<sup>2</sup>

La patogenia de la LLA implica la proliferación y diferenciación anormales de una población clonal de células linfoides. Los estudios en el grupo pediátrico han identificado síndromes genéticos que predisponen a una minoría de casos de LLA, como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el síndrome de descomposición de Nijmegen. Otros factores predisponentes comprenden la exposición a radiación ionizante, pesticidas, ciertos solventes o virus como el de Epstein-Barr y el de inmunodeficiencia humana. Sin embargo, en la mayoría de los casos aparece como una neoplasia maligna de novo en individuos previamente sanos. Las aberraciones cromosómicas son el sello distintivo de la LLA, pero no son suficientes para generar leucemia.<sup>3</sup>

La LLa es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia constituye el 25 % de los tumores pediátricos y el 75% de las leucemias pediátricas , incidencia 3-4 casos por cien mil niños s es mas comun en niños que que en la niñas , la incidencia en piel clara es mayor. La incidencia de 2 a 3 años es cuatro veces mayor que los de 1año y diez veces mayor que los de 19 años. Desde el punto de vista geográfico, la LLA es más frecuente en los países más industrializados. Se cree que esto es debido a la mayor exposición a los agentes leucemogénicos en dichos países. La leucemia linfóide aguda representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años. Se diagnostican 3 a 4 x 100 000 niños al año ,en Cuba se reportan entre 55 y 60 casos nuevos anualmente.<sup>4</sup>



### **Problema Científico:**

¿Cuáles son las características de la leucemia Linfoblástica aguda y sus complicaciones neurológicas en edad pediátrica?

**Objetivo:** Caracterizar la leucemia Linfoblástica aguda y sus complicaciones neurológicas en edad pediátrica.

### **DESARROLLO**

La leucemia linfoblástica aguda es una Enfermedad caracterizada por proliferación clonal maligna de células precursoras hemopoyéticas en distintos grados de diferenciación, que dan lugar a una infiltración de la medula ósea y secundariamente: hepático, esplénico ya nivel de otros órganos y tejidos. Todavía no se conoce la causa de la mayoría de las LLA.<sup>5</sup>

### **Factores de riesgo**

Dentro de los factores de riesgo que pueden causar la LLA encontramos: La exposición prenatal a los rayos X y la exposición postnatal a altas dosis de radiación. Ciertos trastornos genéticos, como la neurofibromatosis, el síndrome de Shwachman, el síndrome de Bloom, , neurofibromatosis, en síndromes caracterizados por fragilidad cromosómica como la ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom o la anemia de Fanconi, de Klinefelter y la agranulocitosis genética de Kostman. Los niños con síndrome de Down tienen un aumento en el riesgo de desarrollar no solo LLA sino también leucemia mieloide aguda (LMA)(15 veces mayor que los niños normales hasta los 10 años). La frecuencia de LLA es mayor entre familiares de pacientes afectados. Se ha invocado la asociación previa con infecciones de tipo virales, la única asociación clara descrita en pacientes pediátricos hasta ahora ha sido el virus de Epstein-Barr en el linfoma tipo Burkitt y algunos tipos de linfoma de Hodgkin.<sup>6</sup>



## **Etiopatogenia**

La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. La secuencia de eventos que llevan a la transformación maligna es multifactorial. Estos eventos se producen durante el desarrollo linfoide, momento en el que los precursores linfoides tienen mayor riesgo de presentar mutaciones espontáneas debido a la alta tasa de proliferación de estas células y al reordenamiento genético que se lleva a cabo en ese proceso. La acumulación de estos linfoblastos en la médula ósea y en diversos órganos provoca las manifestaciones clínicas de las LLA.<sup>7</sup>

## **Manifestaciones Clínicas**

Las manifestaciones Clínicas que podemos encontrar en el paciente están: Síntomas iniciales inespecíficos (anorexia, irritabilidad y letargia). Puede haber un antecedente de infección viral de vías respiratorias o exantemas, de los que el niño no parece haberse recuperado por completo. Fiebre en el 25% de los casos (neutropenia, proceso maligno). Palidez (anemia), lesiones purpúricas - hemorragias 50% (trombocitopenia) detectadas por los familiares. Presentan linfadenopatías más frecuentemente cervicales o generalizadas. Pueden aparecer infiltración leucémica de la piel. Fibrinopenia (por coagulopatía de consumo), hipoprotinemia y déficit de factor V (por afectación hepática.) Síndrome osteomioarticular (25%) dolores óseos y artralgias significativos, por infiltración leucémica del hueso pericondral o la articulación, o por expansión leucémica de la cavidad medular. Puede existir exoftalmos, y hematomas en gafas. Si existen signos de Hipertensión endocraneana como cefaleas y vómitos, indican afectación leucémica de las meninges. Puede existir infiltración de las glándulas salivares y lagrimales. Infiltración ovárica o testicular.<sup>8</sup>



## **Datos obtenidos en el examen Físico**

Al realizar el examen Físico podemos identificar: Mal aspecto general, decaído. Palidez cutáneo - mucosa. Lesiones purpúricas: petequias, equímosis y hematomas. Adenopatías múltiples adheridas a planos profundos, no dolorosas. Esplenomegalia en el 66% de los casos aproximadamente (habitualmente menos de 6cm por debajo del reborde costal). Hepatomegalia (menos frecuente).<sup>9</sup>

## **Complicaciones de la leucemia Linfoblástica aguda**

### *Eventos Cerebrovasculares*

La leucemia por lo general se encuentra asociada a un proceso de leucocitosis, trombocitopenia, coagulopatías y/o sepsis, estos mecanismos generan estasis en el flujo sanguíneo debido al gran número de células encontradas en arteriolas pequeñas por lo cual se produce un daño vascular que puede evolucionar a una hemorragia masiva o trombosis. De igual manera, se han involucrado agentes terapéuticos con complicaciones cerebrovasculares, algunos de estos han sido los glucocorticoides y la L-asparaginasa , esta última genera una disminución de las proteínas plasmáticas encargadas del proceso de coagulación y fibrinólisis, por lo que este medicamento está relacionado tanto a trombosis como a hemorragias , la presentación clínica varía dependiendo de la fase de tratamiento y de las características propias del paciente pudiéndose mostrar de manera leve como cefalea hasta progresar a déficit neurológico, convulsiones, sensorio alterado y pérdida del conocimiento.<sup>10</sup>

La enfermedad cerebrovascular afecta al 1% de los niños que tienen trastornos hematológicos malignos, siendo con una frecuencia similar tanto para el tipo isquémico como para el hemorrágico, se ha expuesto que la aparición de esta complicación puede presentarse en un promedio de 5 meses posterior al diagnóstico del cáncer.<sup>11</sup>



### *Hemorragia intracraneal (HIC)*

Esta complicación es una de las más frecuentes en los pacientes con leucemia aguda en cualquiera de sus tipos, siendo principalmente predominantes en los individuos con leucemia mieloide aguda (LMA), en especial la de subtipo promielocítico, significando la principal causa de mortalidad. Lo más común es que esta dificultad se presenta al inicio o durante el tratamiento de inducción debido a la trombocitopenia y la coagulopatía. Algunos de los factores de riesgo que se han documentado son el sexo femenino, presencia de trombocitopenia, tiempo prolongado de protrombina y de forma más consistente la hiperleucocitosis, del mismo modo resalta el tratamiento con L- asparginasa, como se ha mencionado previamente. La HIC se presenta más frecuentemente en el supratentorial, sin embargo también puede afectar ganglios basales, cerebelo y tronco encefálico que pueden encontrarse involucrados de forma simultánea, la hemorragia cortical es la más común pudiendo no solo afectar la región parietal sino también desencadenar hemorragia subaracnoidea, subdural y epidural, siendo relacionadas estas consecuencias con una muerte prematura.<sup>12</sup>

Las manifestaciones clínicas dependen del área cerebral involucrada, pudiendo encontrarse déficit neurológico focal, convulsiones y/o alteración del estado de la conciencia, por lo tanto, la evaluación primaria deberá incluir la realización de una tomografía computarizada (TC) ya que permite la localización de la lesión y la determinación de un tratamiento específico como el neuroquirúrgico de ser necesario, una disminución controlada rigurosamente de las células blásticas leucémicas circulantes y la corrección adecuada de la coagulopatía deberían ser el manejo adecuado en la prevención de este resultado adverso.<sup>12, 13</sup>

### *Complicaciones infecciosas*

#### Fisiopatología

La patología y la terapéutica agrupadas pueden originar neutropenia e inmunosupresión, este y otros factores, como el mal estado nutricional, estádía



hospitalaria prolongada, catéteres permanentes, mucositis, etc., predisponen al infante a infecciones de una amplia diversidad de organismos, principalmente no pirógenos, como hongos (*Aspergillus* y *Cándida*), micobacterias, virus o parásitos. Los organismos pueden afectar el parénquima cerebral (focal o difuso), el revestimiento meníngeo o el espacio extra-axial. Es factible que los signos y síntomas de la infección del SNC sean sutiles en el huésped inmunocomprometido debido a la reducción de la respuesta inflamatoria; sin embargo, la enfermedad tiende a ser más diseminada y refractaria al tratamiento y necesita ser manejada agresivamente. Los pacientes pueden presentar dolor de cabeza, convulsiones, sensorium alterado, déficits neurológicos focales, etc. <sup>14</sup>

Las infecciones del SNC ocurren en una proporción importante de individuos oncohematológicos pediátricos y contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad. Los pacientes pediátricos con cáncer y especialmente aquellos con trastornos hematológicos, con frecuencia están gravemente inmunocomprometidos con defectos en los elementos anatómicos y funcionales (humorales y celulares) de la respuesta inmune. Estas fallas pueden deberse a la alteración mencionada previamente en sí o al tratamiento antineoplásico como es el caso de la neutropenia, los efectos de la irradiación, la inmunosupresión sistémica o el Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH).<sup>15</sup>

Igualmente, los cuidados de apoyo extraordinarios mantienen vivos a los pacientes durante períodos de tiempo más largos, ofreciendo una posibilidad más amplia de una potencial colonización con patógenos multirresistentes o inusuales. Los agentes que causan tales infecciones son a menudo organismos oportunistas y se han identificado diversos patógenos causales, como bacterias, hongos, virus y protozoos. Dado que los síntomas neurológicos podrían ser una infección inespecífica del SNC, se justifica un alto grado de conciencia. En los huéspedes inmunocompetentes, las infecciones del SNC se clasifican en términos generales en meningitis, meningoencefalitis y formación de cerebritis/abscesos, por otro lado, la reducción de la reacción inflamatoria en sujetos inmunocomprometidos



puede inducir solo síntomas leves. Además, los patógenos determinan infecciones en grupos específicos de individuos en función del patrón de inmunosupresión (deficiencia en la inmunidad mediada por células versus inmunidad humoral inadecuada).<sup>16</sup>

Los individuos neutropénicos generalmente experimentan infecciones bacterianas, fúngicas y virales del SNC. Los parámetros de rutina en el LCR se modifican con frecuencia de forma inespecífica en estos pacientes. La falta de inmunidad de las células T o la actividad de los macrófagos predisponen a la toxoplasmosis cerebral. Las técnicas de diagnóstico adecuadas, incluidas la neuroimagen, el examen del LCR y en casos cuidadosamente seleccionados, la biopsia de la masa focal se debe lograr de inmediato en caso de sospecha de infección del SNC. Los análisis de LCR que incluyen tinción y microscopía, cultivo, técnicas serológicas y ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son obligatorios para reconocer la meningoencefalitis, que generalmente es causada por virus, Candida Y bacterias. Las lesiones focales, típicamente causadas por Toxoplasma o Aspergillus , podrían requerir una biopsia cerebral. La neuroimagen debería depender comúnmente de la resonancia magnética, ya que es más sensible que la TC para el diagnóstico de la mayoría de las infecciones del SNC.<sup>17</sup>

### *Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)*

Esta es una complicación cada vez más reconocida del tratamiento de muchos cánceres pediátricos, el más común es la leucemia. La inervación simpática deficiente de la circulación posterior, que lleva a la pérdida de la autorregulación cerebral se ha identificado como una causa de esta afección, la mayoría de las veces el SEPR se observa en pacientes con crisis hipertensiva. Los esteroides administrados durante la terapia de inducción de la leucemia a menudo acarrear a una elevación de la presión arterial, se cree que la fuga en el revestimiento endotelial conduce a un edema vasogénico. Las características típicas de presentación son dolor de cabeza, síntomas visuales, convulsiones, sensorio alterado y/o déficit neurológico, junto con la presión arterial elevada.<sup>18</sup>



EL SEPR generalmente se considera reversible; sin embargo, si no se diagnostica y trata rápidamente, puede provocar complicaciones graves y daño neurológico permanente. En los niños, esta condición se ha observado cada vez más en diferentes escenarios clínicos como los trastornos renales, autoinmunes y hematológicos (p. ej., linfocitosis hemo-fagocítica), pero sigue describiéndose principalmente como un inconveniente de la quimioterapia y el TCH alogénico con una incidencia que varía entre 1 y 10%.<sup>19</sup>

Se sugiere que diferentes agentes quimioterapéuticos comúnmente utilizados en niños con trastornos hematológicos tienen un efecto tóxico sobre el endotelio, recientemente también se han descrito varios casos de SEPR en infantes tratados con terapia dirigida molecularmente. La atención de apoyo es la piedra angular del tratamiento, para ello se puede requerir la admisión a una unidad de cuidados intensivos en casos seleccionados. Los fármacos antiepilépticos, en particular las benzodiazepinas deben administrarse de inmediato para controlar las convulsiones en curso. Si se encuentra hipertensión severa durante la fase aguda del SEPR, sería aconsejable una disminución gradual de la presión arterial. Además, todos los pacientes deben ser evaluados por diátesis hemorrágica y alteraciones metabólicas, específicamente hipomagnesemia, cualquiera de estas puede requerir una corrección rápida. Finalmente, en la mayoría de los estudios, la retirada de los tratamientos sospechosos de haber causado SEPR a menudo resultó en una mejora de la toxicidad.<sup>19</sup>

### *Tumores cerebrales secundarios*

Aunque el tumor cerebral secundario no puede considerarse como una complicación aguda, la presentación podría ser aguda, por ejemplo, con convulsiones. La incidencia de una segunda neoplasia maligna en cualquier parte del cuerpo en un paciente tratado por LLA es de 62,3/100.000 casos anualmente, y la neoplasia maligna del SNC constituye un grupo pequeño. La aparición de tumor cerebral a menudo se atribuye a la radioterapia; el glioma es el tumor más común, seguido de ependimomas, linfoma y meningioma. Se ha propuesto que la pérdida



de la vigilancia inmunitaria y los componentes genéticos son los factores etiológicos, la característica de manifestación podría ser convulsiones, dolor de cabeza, sensorio alterado, etc. <sup>20</sup>

### *Infiltración del SNC*

La leucemia primaria del SNC se encuentra en el momento del diagnóstico en menos del 5% de los niños con LLA. Es más común en pacientes con leucemias mieloides y comúnmente se llama cloroma o sarcoma granulocítico, ocurre debido a la diseminación hematogena o la extensión directa desde la médula ósea craneal afectada (a través de las venas corticales hasta el aracnoide superficial o el perineuro). La recaída del SNC ocurre en aproximadamente el 15% de los casos a pesar del tratamiento profiláctico. Puede exhibirse como infiltración intraaxial, afectación meníngea o infiltración de la médula ósea, o las tres. La enfermedad puede ser difusa o focal, lo que determinará la presentación. El globo ocular, los músculos extraoculares o el nervio óptico pueden estar involucrados, esta área actúa como un santuario debido a la penetración subóptima de los agentes quimioterapéuticos en el nervio óptico retrobulbar. <sup>20</sup>

### **CONCLUSIÓN**

La incidencia de la LLA infantil es de 3 a 4 casos por cada 100.000 en los menores de 15 años, estudios en la población pediátrica han identificado síndromes genéticos que predisponen a una minoría de casos de LLA. Sus manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas, con síntomas constitucionales y de insuficiencia de la médula ósea, pudiendo involucrar al Sistema Nervioso Central (SNC). Las Complicaciones neurológicas más frecuentes son: neuropatías, alteración del nivel de conciencia, convulsiones y cefalea. Se han detectado más Complicaciones neurológicas en el grupo de edad menor de 6 años con LAL de alto grado, en niveles de gravedad más altos y en pacientes que habían recibido trasplante de precursores hematopoyéticos, todas ellas con diferencias estadísticamente significativas. Las complicaciones neurológicas son frecuentes en los pacientes con



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



leucemia aguda, en especial en aquellos con estadio de riesgo alto (sobre todo si son menores de 6 años) y trasplante de precursores hematopoyéticos. La mortalidad asociada es baja.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sima J, Ching-Hon P. Clinical manifestations and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6a. ed. Canada: Elsevier S.A; 2013.[citado 2017 ene 12]; [Aprox.8p.]Disponible en :<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.1996.14.1.18>
2. Raetz E, Lee-Chuen M,O'Brien M, Whitlock J. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Wintrobe's Clinical Hematology*. (76): 13a. ed New York: Lippincott Williams Wilkins; 2013.
- 3.Villalba Toquita CP, Martínez Silva PA, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. *Serie de casos 2011-2014. Pediatr [Internet]2016 [citado 2017 ene 12];49(1): [Aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120491216000148>.*
- 4.Canadian Cancer Society [Internet] Toronto: Canadian Cancer Statistics;2014. Disponible en:<http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-101/canadian-cancer-statistics-publication/?region=on>.
- 5.Romero Pérez T, Abreu Ruiz G, Luna Morales C, Sierra Pérez D, Gandul Sal L, Planas Labrada R. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Sección independiente de control de cáncer [Internet]Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2012. Disponible en: [http://www.paho.org/cub/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=documentacion-tecnica&alias=378-control-del-cancer-en-la-aps-experiencias-cubanas-2009&Itemid=226](http://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentacion-tecnica&alias=378-control-del-cancer-en-la-aps-experiencias-cubanas-2009&Itemid=226).



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



6. Jiménez A, Samudio M, Caniza MA. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr. (Asunción)* [Internet] 2016 Abr [citado 2015 ene 20];43(1): [Aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1683-98032016000100003&lng=pt](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032016000100003&lng=pt).
7. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, De los Reyes I, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Rev Colomb Cancerol* [Internet] 2016 [citado 2015 Ene 20];20 (1): [Aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-guia-atencion-integral-deteccion-oportuna-S0123901515000918>.
8. Pekarsky Y, Drusco A, Kumchala P, Croce M. The long journey of TCL1 transgenic mice: lessons learned in the last 15 years. *Gene Expr* [Internet] 2015 [citado 2015 ene 20];16(3): [Aprox. 19 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963004/>
9. Genescà E, Ribera J, Ribera J. Acute lymphoblastic leukemia of T progenitors: from biology to clinics. *Med Clín* [Internet] 2015; [citado 2015 en 20]; 144(5):[Aprox.5p.] .Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667111>
10. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, Mangione A, Cianciulli E, Buffardi S, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma*. junio de 2010;51(6):1063-71.
11. Rahman A, Mannan M, Sadeque S. Acute and long-term neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. diciembre de 2008;34(3):90-3.



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



12. Kuskonmaz B, Unal S, Gumruk F, Cetin M, Tuncer A, Gurgey A. □e neurologic complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients excluding leukemic infiltration. *Leuk Res.* mayo de 2006;30(5):537-41.
13. Olmos R. Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal. *Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 20 de octubre de 2019];(1):105-29. Disponible en: <http://doi.org/10.7399/fh.2017.41> .1.10616
14. Ray M, Marwaha R, Trehan A. Chemotherapy related fatal neurotoxicity during induction in acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr* [Internet]. 1 de febrero de 2002 [citado 20 de octubre de 2019];69(2):185-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02859383>
15. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* [Internet]. junio de 2017 [citado 20 de octubre de 2019];7(6):e577. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520400/>
16. Linabery A, Ross J. Childhood and Adolescent Cancer Survival in the U.S. by Race and Ethnicity (Diagnostic Period 1975–1999). *Cancer* [Internet]. 1 de noviembre de 2008 [citado 20 de octubre de 2019];113(9):2575-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2765225/>
17. Lim JY-S, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1 de abril de 2014;120(7):955-62.
18. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2 de enero de 2014;123(1):70-7.
19. Perez-Andreu V, Roberts KG, Harvey RC, Yang W, Cheng C, Pei D, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic



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



leukemia and risk of relapse. *Nat Genet.* diciembre de 2013;45(12):1494-8.  
*Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 2019, vol. 38, núm. 6, ISSN:  
0798-0264 PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc Proyecto académico  
sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto 772

20. Treviño LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, et al.  
Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic  
leukemia. *Nat Genet.* septiembre de 2009;41(9):1001-5.