



Comunicación Corta

Diferimiento y recaída post quimioterapia de inducción en niños con leucemia linfoblástica aguda en un Hospital Nacional de Lambayeque

The deferral and relapse`s time post induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia at a National Hospital in Lambayeque

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.1097>

Brenda Aurora Dolores Tafur-Hoyos^{1,a}, Diana Katherine Burga-Guevara^{1,a}, Carlos Sánchez-Neira^{2,b}, Víctor Hugo Díaz-Silva^{1,b,c}

RESUMEN

Objetivo: Conocer el tiempo de diferimiento y recaída posterior a quimioterapia de inducción en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en un hospital nacional de Lambayeque. **Estudio:** Estudio observacional analítico, cohorte retrospectiva. Se revisaron las historias clínicas de pacientes de 2 y 15 años con diagnóstico de LLA que alcanzaron remisión completa al término de la inducción atendidos en un hospital nacional de Lambayeque. **Hallazgos:** Los pacientes presentaron una mediana de edad de 5 años. Aunque la mayoría respondió al término de la inducción IA; 43/75 niños con LLA recayeron. Los niños con recaída tuvieron un diferimiento de 6 días [RIC: 0-25] entre fin de la inducción y el inicio de la fase de consolidación. **Conclusión:** el diferimiento ≥ 7 días en los esquemas de quimioterapia afecta a la sostenibilidad de la remisión.

Palabras Clave: Leucemia Linfoblástica Aguda, Recaída, Quimioterapia (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: To know the delay and relapse time after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a national hospital in Lambayeque. **The study:** Analytical observational study of a retrospective cohort. The medical records of patients whose age is 2 and 15 years with diagnosis of ALL who achieved complete remission at the end of induction treated and a national hospital in Lambayeque, were reviewed. **Findings:** The patients studied had a median age of 5 years. Although the majority responded at the end of IA induction, still 43/75 children with ALL relapsed. Children with relapse had a delay of 6 days [IQR: 0-25] between the end of induction and the beginning of the consolidation phase. **Conclusion:** Delay ≥ 7 days in chemotherapy regimens affects the sustainability of remission.

Keywords: Leukemia acute lymphoblastic, Recurrence, Chemotherapy. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Hospital Regional Lambayeque, Chiclayo, Lambayeque, Perú.
2. Hospital Alanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud, Chiclayo, Perú.
 - a. Médico Cirujano.
 - b. Médico especialista en Hematología Clínica.
 - c. Maestro en Medicina.

ORCID

1. Víctor Hugo Díaz-Silva / [0000-0002-4595-6458](https://orcid.org/0000-0002-4595-6458)
2. Brenda Aurora Dolores Tafur-Hoyos / [0000-0002-2733-3417](https://orcid.org/0000-0002-2733-3417)
3. Diana Katherine Burga-Guevara / [0000-0003-3568-7335](https://orcid.org/0000-0003-3568-7335)
4. Carlos Sánchez-Neira / [0000-0001-5362-9679](https://orcid.org/0000-0001-5362-9679)

CORRESPONDENCIA

Díaz-Silva, Víctor Hugo
Teléfono: +51 979740060

EMAIL

vhdiags@hotmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 22/09/2021
Aceptado: 15/02/2022

COMO CITAR

Tafur-Hoyos BAD, Burga-Guevara DK, Sánchez-Neira C, Díaz-Silva VH. Diferimiento y recaída post-inducción quimioterápica en niños con leucemia linfoblástica aguda en un hospital nacional de Lambayeque. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 19 de junio de 2022. [citado 19 de junio de 2022];15(1):81-5. DOI: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.1097>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) pertenece al grupo de neoplasias infantiles más prevalentes cuya tasa de sobrevida ha mejorado en los últimos años. En los países desarrollados, la LLA infantil tiene cifras de curación elevadas^(1,2,3); mientras que, en Latinoamérica, las cifras de sobrevida son inferiores a 60% a los cinco años⁽⁴⁾. En Perú, se reporta una tasa de mortalidad y recaída de 32,5% y 66,1%^(5,6) respectivamente, para el periodo 2011-2016. Sin embargo, reportes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) manifiestan una mejora en la supervivencia global⁽⁷⁾. En tal sentido, disponer de mejores tratamientos para disminuir las recaídas permite mejorar la sobrevida⁽⁸⁾.

La edad, sexo, infiltración del sistema nervioso central al momento del diagnóstico, el recuento de leucocitos inicial, el fenotipo de la LLA, el índice ADN, las alteraciones genéticas y la presencia de enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción, son los factores de mayor importancia relacionados con la recaída de enfermedad^(9,10,11). Se han analizado aspectos del paciente, de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento; pero no se ha evaluado condiciones del sistema de salud que es precario en países en vía de desarrollo.

En Perú, a pesar de que existen esquemas terapéuticos actuales, eficientes y acordes con guías internacionales, las tasas de sobrevida son menores a la de países desarrollados. Es posible que el acceso a la atención oportuna produzca demora en la administración de los esquemas de quimioterapia y esto a su vez influya en la tasa de recaída. Nos planteamos como objetivo determinar si el tiempo de diferimiento entre las sesiones de quimioterapia está relacionado con la recaída de la LLA en una población pediátrica atendida en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (HNAAA), el único centro en la región donde se brinda quimioterapia a pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.

EL ESTUDIO

Ubicación. La recolección de la información se realizó en el servicio de archivo y la base de datos del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (HNAAA).

Diseño. Estudio observacional analítico de una cohorte retrospectiva. Se seleccionaron los pacientes de 1 a 15 años con diagnóstico de LLA realizado en HNAAA que iniciaron el tratamiento de inducción en el mismo hospital y que hayan obtenido remisión completa al finalizar el tratamiento en su fase de inducción Ia. Se excluyeron a pacientes con historia clínica extraviada, con registro incompleto de datos, o que no hubieran recibido quimioterapia.

Se consideraron todos los pacientes que fueron tratados en el HNAAA durante el periodo 2011 - 2016. Se identificó niños con LLA mediante la base de datos obtenida del área de Informática y Epidemiología según el código C91.0 del CIE10. Inicialmente, se obtuvo una lista con un total de 107 pacientes. De los cuales solo 95 pacientes se hallaron en la base de datos de farmacia; es decir, tuvieron el diagnóstico final

e hicieron retiro de medicamentos específicos. Sin embargo, 11 pacientes no cumplían con criterios de inclusión. De los 84 pacientes elegibles, 13 historias clínicas no fueron halladas. Finalmente, se analizaron 75 historias clínicas.

Definición de variables.

Recaída o recidiva: evento que se presenta después de haber alcanzado la remisión completa, puede ser extra-medular (infiltración leucémica en piel, líquido cefalorraquídeo u otro tejido) o medular (>20% de blastos en un único examen de médula ósea o >5% de blastos en dos exámenes de médula ósea separados por una semana o inmunofenotipo de sangre medular con presencia de enfermedad >4%^(11,12).

Tiempo de recaída: número de días transcurrido desde que se logró la remisión completa después de la terapia de inducción hasta la recaída del enfermo^(12,13).

Tiempo de diferimiento: número de días transcurridos entre el día programado de la siguiente fase de quimioterapia según protocolo y el día que inicia de acuerdo lo consignado en la historia clínica⁽¹⁴⁾.

Tiempo de diferimiento de fase I: cantidad de días transcurridos desde, el día en que finaliza la primera quimioterapia de inducción (Ia) hasta el inicio de la segunda quimioterapia de inducción. (Ib)

Tiempo de diferimiento de la fase II: cantidad de días transcurridos desde, el día en que finaliza la segunda quimioterapia de inducción (IIb) hasta el inicio de la consolidación.

Edad: cantidad de años cumplidos desde el nacimiento hasta el día que se le administró la quimioterapia de inducción^(14,15).

Recuento de leucocitos: es el primer recuento leucocitario del paciente al momento del diagnóstico⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Puede ser:

Bajo: $\leq 20\,000$ leucocitos
Alto: $> 20\,000$ leucocitos

Respuesta temprana a la inducción: Porcentaje de blastos obtenidos en médula ósea en el día 15 desde el inicio del tratamiento^(14,15). Puede ser:

Respuesta completa $< 5\%$ (M1)
Respuesta parcial 5-25% (M2)
Respuesta lenta $> 25\%$ (M3)

Respuesta a la inducción: es la remisión completa ($< 5\%$ de blastos en médula ósea) al final de inducción^(8,14).

Enfermedad mínima residual: es la presencia de células leucémicas que no se detectan utilizando las técnicas habituales de evaluación de la remisión (citología óptica)^(8,12).

Respuesta a la prednisona: es el porcentaje de blastos obtenidos en sangre periférica, en el día 8 desde el inicio del tratamiento⁽¹³⁾. Esta puede ser:

Buena respuesta a la prednisona < 1000 blastos/uL.
Mala respuesta a la prednisona > 1000 blastos/uL.

Recolección de datos. Se revisaron historias clínicas de todos los pacientes desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de recaída. Para completar datos

ausentes, se revisó la base de datos del servicio de hematología donde se obtuvieron datos sobre la fecha de las quimioterapias y la recaída de los pacientes. Además, se revisaron los informes de aspirado de médula ósea para confirmar la fecha de recaída. Los datos fueron recolectados en una ficha elaborada por los autores y se registraron de manera confidencial y se almacenó en una base de datos a la que sólo tuvieron acceso los investigadores.

Análisis estadístico. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Epidat 3.1. La fase descriptiva incluyó a las medidas de tendencia central y dispersión (mediana y rango intercuartílico) para las variables cuantitativas; mientras que para las variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas y porcentuales. Se elaboraron tablas de doble entrada para presentar los datos. Se realizaron cálculos de medidas de asociación (riesgo relativo) y pruebas de relación estadística: pruebas de independencia de Chi² o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas; mientras que la prueba de U de Manh-Whitney, para variables categóricas y cuantitativas. Finalmente, se utilizó la prueba de Nelson Aalen para analizar el tiempo de recaída.

La presente investigación contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo y del Comité de Investigación del HNAAA. La información se recolectó de manera confidencial y se almacenó en una base de datos a la que sólo tuvieron acceso los investigadores.

HALLAZGOS

La mediana de edad de la población estudiada fue de 5 años (RIC: 3 - 10) y 35/75 de los niños fueron varones. Dentro de las características de laboratorio, el valor de leucocitos al momento del diagnóstico fue de 18760 pmc (RIC: 4900 - 68630) y la leucemia linfoblástica aguda tipo B fue la más frecuente (65/75).

La población fue categorizada según el riesgo de recaída acorde a los criterios del protocolo de tratamiento institucional y del protocolo BFM-2016. Según el protocolo institucional, 25/75 niños tuvieron un riesgo estándar-intermedio y 19/75 fueron categorizados como muy alto riesgo de recaída. Sin embargo, de acuerdo con el protocolo BFM-2016, 39/75 tuvieron riesgo estándar e intermedio; no existe muy alto riesgo en esta clasificación (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del riesgo de recaída según el protocolo institucional y protocolo BFM-2016 para los niños con diagnósticos de leucemia linfoblástica atendidos en el HNAAA durante los años 2011 a 2016.

RIESGO	N	
Clasificación de riesgo protocolo ESSALUD		
Riesgo estándar	25	25/75
Alto riesgo	31	31/75
Muy alto riesgo	19	19/75
Clasificación de riesgo protocolo BFM		
Riesgo intermedio	17	17/75
Alto riesgo	36	36/75
Riesgo estándar	22	22/75

Tabla 2. Caracterización de la respuesta a la inducción IA en los niños con leucemia linfoblástica atendidos en el HNAAA durante los años 2011 a 2016.

Características	N	
Respuesta temprana a la inducción IA*		
M1	32	32/75
M2	11	11/75
M3	13	13/75
No evaluable	9	9/75
Respuesta al término de la inducción IA		
SI	71	71/75
Enfermedad Mínima residual		
SI	21	21/75
Respuesta a la prednisona		
Positiva	40	40/75
Negativa	26	26/75
No evaluable	9	sep-75
Recaída temprana		
SI	43	43/75

* Porcentaje de blastos en el estudio de médula ósea del día 14 de la inducción IA. M1: menor a 5%, M2: entre 5 y 25%, M3: mayor a 25%.

Respecto a la evaluación de respuesta a la inducción IA, 32 casos presentaron una respuesta completa (M1) a los 14 días de esta fase y 19/75 no fueron evaluables.

Aunque la mayoría respondió al término de la inducción IA, aún 21/75 pacientes permanecían con una respuesta mínima residual positiva. (tabla 2).

Tabla 3. Recaída según respuesta a la quimioterapia en los niños con leucemia linfoblástica atendidos en el HNAAA durante los años 2011 a 2016.

Factor de riesgo	Recaída		p*	RR
	SI	NO		
Tipo de LLA				
LLA-B	38/65	27/65	0,73	1,16
LLA-T	5-10	5-10		
Respuesta Temprana a la Inducción				
M1	14/32	18/32	0,24	0,64
No M1	29/43	14/43		
Enfermedad mínima residual (EMR)				
EMR +	15/21	6-21	0,13	1,42
EMR -	28/54	26/54		
Respuesta a la prednisona (RP)				
RPP (positiva)	23/40	17/40	0,06	1,30
RPN (negativa)	11-26	15/26		

La proporción de recaída según el tipo de LLA fue semejante. 14/32 niños con respuesta temprana a la inducción IA tuvieron recaída y 29/43 sin respuesta temprana recayeron. Para el factor enfermedad mínima residual (EMR) negativa, 26/54 casos no presentaron recaída. Algo similar ocurrió con respuesta a la prednisona (RP) positiva, 17/40 niños con tampoco recayeron (tabla 3).

Los niños con recaída tuvieron un diferimiento de 6 días [RIC: 0 - 25] entre fin de la inducción y el inicio de la consolidación. Entre los bloques no se observa diferimiento. Al valorar el total de días con diferimiento de la quimioterapia, se encontró que aquellos con recaída presentaron 19 días de retraso respecto a siete días de demora en los que no

recayeron (tabla 4). Encontramos que tener ≥ 7 días de diferimiento en el protocolo de quimioterapia era un riesgo para recaída (RR: 1,84 [IC95%: 1,12 - 3,02]) y que, al presentar más de nueve días de retraso, el riesgo aumentaba ((RR: 1,99 [IC95%: 1,27 - 3,02]).

Tabla 4. Tiempo de diferimiento entre fases iniciales de quimioterapia del protocolo institucional para los niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica atendidos en el HNAAA durante los años 2011 a 2016.

	Recaída (días)		P
	SI (mediana, RIC)	NO (mediana, RIC)	
Tiempo de diferimiento Inducción-Bloque	6, [0-25]	0, [0-7]	0,08
Tiempo de diferimiento BI-BII	0, [0-6]	0, [0-3]	0,58
Tiempo de diferimiento BII-BIII	0, [0-10,5]	0, [0-3,5]	0,73
Tiempo de diferimiento acumulado	19, [3,5-46,5]	7, [4,9-9]	0,07

DISCUSIÓN

La presente investigación revisa aspectos de la recaída temprana en la leucemia linfoblástica en niños menores de 14 años según su respuesta inicial al tratamiento de inducción.

La categorización del riesgo de recaída según el protocolo institucional difiere de la planteada por protocolos internacionales. La asignación de los casos de leucemia al grupo de peor pronóstico es mayor en el protocolo institucional respecto al protocolo internacional BFM ya que los criterios de categorización son diferentes. En el protocolo institucional se incluye el inmunofenotipo de las células leucémicas al momento diagnóstico y la presencia de EMR al finalizar la inducción como criterios que modifican la estratificación de riesgo basada en la edad y actividad de la enfermedad al diagnóstico. El protocolo institucional es una adaptación del protocolo europeo BFM ya que conserva la secuencia de quimioterapia pero modificando los criterios de asignación de riesgo^(11,12,16).

La respuesta a la inducción es similar a reportado en otras investigaciones, del mismo modo el esquema de inducción es semejante a la mayoría de los protocolos internacionales⁽¹⁴⁾. Esto sugiere que, al inicio de la enfermedad, las células blásticas son sensibles ante los fármacos quimioterápicos debido a su comportamiento biológico. Sin embargo, terminada esta fase dada la inestabilidad genética de las células neoplásicas, algunas células tumorales residuales pueden mutar espontáneamente y, por lo tanto, producir una recaída futura^(17,18).

En la literatura se observa que una buena respuesta a la inducción; así como, una EMR negativa al finalizar esta fase son criterios de no recaída^(5,16); esto difiere de lo encontrado en el presente estudio del mismo modo la presencia de EMR al finalizar la inducción IA y las tasas de respuesta morfológica tampoco tendría relación con la recaída temprana. Aunque la presencia de un tamaño muestral reducido constituye una posibilidad de error para no identificar estos riesgos; sin embargo se debe considerar el efecto que puede generar el

retraso en el inicio de los esquemas de consolidación⁽¹⁴⁾.

En este estudio, encontramos que, los días de inicio de las fases de la quimioterapia son diferentes a lo planteado en los protocolos. Se observa que entre fases de quimioterapia puede haber diferencias entre menos de una semana hasta más de un mes. Este tiempo de retraso entre las sesiones de quimioterapia supera al periodo de siete días como considerado como promedio para la regeneración celular neoplásica (sustento molecular oncológico)⁽¹⁸⁾. A mayor tiempo de replicación mayor probabilidad de mutaciones que afecten la respuesta a la quimioterapia, evadiendo la apoptosis o modificando los receptores celulares para los agentes quimioterápicos aunque el desarrollo de resistencia a quimioterapia depende tanto del número de células tumorales, como de la frecuencia de mutaciones espontáneas cualquiera de estos mecanismos puede explicar por sí solo el desarrollo de resistencia a la quimioterapia^(13,17). Así pues, en una sola célula pueden existir varios mecanismos responsables de la resistencia a cada uno de los diferentes tipos de fármacos antineoplásicos y, por otra parte, un solo mecanismo puede en ocasiones conferir un fenotipo de resistencia cruzada a distintos fármacos sin relación estructural o en su mecanismo de acción⁽¹⁷⁾.

Por otro lado, en nuestro medio hay una tendencia a clasificar con mayor riesgo a los pacientes; esta diferencia en la estratificación conlleva a una conducta terapéutica de mayor intensidad, ya que se programan esquemas de consolidación que requieren hospitalización. Sin embargo, este tratamiento más intensivo conlleva a la necesidad de mayor estancia hospitalaria y menor disponibilidad de hospitalizaciones oportunas.

La investigación confirma que, a mayor tiempo de diferimiento mayor probabilidad de recaída. A partir de un diferimiento mayor a siete días se evidencia un riesgo de recaída. Se identificó también que el mayor tiempo de diferimiento se presentaba entre el periodo de fin de la inducción Ib y el inicio de la consolidación con una mediana de 6 días. El tiempo de diferimiento puede estar vinculado con el tiempo de espera en el inicio de cada sesión debido a la falta de ambientes hospitalarios y a que los esquemas de mayor intensidad requieren mayor tiempo de estancia hospitalaria por paciente. Al aumentar la demanda y tener menor oferta de camas, el acceso oportuno a una quimioterapia en hospitalización es limitado. Este escenario prolonga el tiempo de espera para inicio de la quimioterapia y aumenta el riesgo de recaída.

Una de las limitaciones del presente estudio es que, no tuvimos acceso a todos los registros clínicos de los pacientes, lo que puede afectar la validez externa. Sin embargo, este trabajo constituye uno de los primeros en analizar el aspecto administrativo y la necesidad de protocolos más ajustados a la oferta hospitalaria como un factor de riesgo de recaída de la leucemia infantil.

Concluimos que, la respuesta inicial a la fase de inducción es buena. Sin embargo, el diferimiento en los esquemas siguientes afecta a la sostenibilidad de la remisión. Un tiempo de diferimiento mayor e igual de siete días posterior a

la inducción, aumenta el riesgo de recaída temprana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US Department of Health and Human Services; National Cancer Institute. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995 [Internet]. American Psychological Association; 1999 [citado 10 de marzo de 2021]. Disponible en: http://www.crossref.org/deleted_DOL.html
2. Cancer Research UK (sede web) London: Cancer Research UK y National Cancer Intelligence Network; 2014(cited May 5, 2020). De Cancer Research UK y National Cancer Intelligence Network. :31.
3. Bethesda MD: U.S.Department of health and human services. Acute Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [citado 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
4. Allemani C, Weir H, Carreira H, Harewood R, Devon S, Xiao-Si W, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) The Lancet 2015 Mar 14; 385(9972): 977-1010. Published online 2014 Nov 26. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
5. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 10 de marzo de 2021]; 35(3):416. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2947>
6. Dirección general de epidemiología. Las cargas de las leucemias en el Perú. Bol. Epidemiol. Lima 2014 (32):630-631.
7. Plataforma única del Estado Peruano. Lima :Ministerio de Salud;2020.[acceso 10 de marzo 2021]. INEN. Aumenta significativamente supervivencia de niños con leucemia linfoblástica aguda [Internet]. Disponible en: <https://www.gob.pe/qu/institucion/minsa/noticias/321536-inen-aumenta-significativamente-supervivencia-de-ninos-con-leucemia-linfoblastica-aguda>
8. Larios-Farak TC, Rendón-García H, Ornelas-Ceballos JR, Covarrubias-Espinoza G, Ríos-García CG, Morales-Peralta A. Supervivencia de Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Intermedio. Bol Clínico Hosp Infant Estado Sonora [Internet]. 15 de octubre de 2016 [citado 10 de marzo de 2021];33(1):19-25. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68289>
9. Rendón-macias ME, Reyes-zepeda NC, Villasis-keever MÁ, Meneses JS, Núñez AE. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012;69(3):153-63.
10. Miranda-Lora AL, Klünder-Klünder M, Ruiz-Cano J, et al. Estructura hospitalaria y su relación con la sobrevida de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012;69(3):205-211.
11. Protocolo de tratamiento de Leucemia Linfática Aguda 2016,2017 BFM. Ospealde San Gerardo Monza-Milano- Italia. Protocolo AEIOP.
12. Grupo de trabajo de la red asistencial Rebagliati para el manejo de leucemia linfoblástica aguda. Guía de práctica clínica de manejo de leucemia linfoblástica aguda pediátrica versión 1 Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins.Lima. ESSALUD.2011.
13. John Niederhuber, James Armitage, James Doroshow, et al. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. USA: Saunders;2013.
14. Moreno Larrea, Características clínicas, epidemiológicas, sobrevida libre y sobrevida total en pacientes pediátricos con leucemia linfática aguda: experiencias del Hospital Eduardo Rebagliati Martens.2000-20005, Lima. Perú.2010.06.
15. Teachey D, Hunger S. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2013 Sep; 162 (5): 606 - 20. E pub 2013 Jun 29. DOI:10.1111/bjh.12442.
16. Paredes Liz, et al. Características y resultados en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica. Experiencia del instituto nacional de salud del Niño. Sociedad Peruana de Hematología. 2017.
17. Cervantes A,. Resistencia a la quimioterapia : mecanismos y vías de modulación : Investigación sobre el cáncer en España de la biología molecular a la clínica. Cáncer Letters 2018 : 93-99.
18. Mullighan CG, Phillips LA, Su X, et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. Science2008;322(5906):1377-1380.
19. Bonilla, Miguel MD; Moreno, Nelson MD; Marina, Neyessa MD; deReyes, Gladis MD; Shurtleff, et al. Leucemia linfoblástica aguda en un país en desarrollo: resultados preliminares de un ensayo clínico no aleatorizado en El Salvador, Journal of Pediatric Hematology / Oncology: noviembre de 2000 - Volumen 22 - Número 6 - p 495-501.