



Pediatría

www.elsevier.es/revistapediatria



Reporte de caso

Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014



Carolina del Pilar Villalba Toquica^{a,*}, Pablo Andrés Martínez Silva^b y Héctor Acero^c

^a Jefe Salud Pública, Clínicas Colsanitas, Investigadora Grupo de Investigación Gestión en Salud, Bogotá, Colombia

^b Grupo de Investigación Gestión en Salud, Bogotá, Colombia

^c Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Auxiliar de Investigación Grupo de Investigación Gestión en Salud, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de noviembre de 2015

Aceptado el 15 de enero de 2016

On-line el 2 de marzo de 2016

Palabras clave:

Leucemia

Leucemia pediátrica

Leucemia linfoblástica aguda

Leucemia mieloide aguda

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas de los casos de leucemias pediátricas agudas, presentados en una institución de alto nivel de complejidad entre 2011 y 2014.

Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo de pacientes pediátricos que presentaron leucemia en el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2014 en la institución. Información consolidada en una base de datos de Excel (Microsoft Excel 365) y análisis univariado de dichos datos en Stata 12 (Stata Corp LP).

Resultados: El 90% de ellos correspondieron a LLA y el 10% a LMA. Se encontró que la edad promedio al diagnóstico fue de 4.8 años y que el 90% de los pacientes provenían del medio urbano, el síntoma que mayor frecuencia presentaron los menores fue la palidez mucocutánea con el 66.7%, seguido por la fiebre con el 33.3%, la mortalidad en LMA fue del 100% y en LLA del 22%. La tasa de remisión de síntomas en los pacientes sobrevivientes fue del 77.8% con quimioterapia.

Conclusión: En nuestra población, las leucemias agudas pediátricas con mayor frecuencia corresponden a la forma linfoblástica, con predominio en mujeres, con diagnóstico en promedio a los 3.9 años, eminentemente del medio urbano y sobresaliendo las manifestaciones clínicas inespecíficas dadas por palidez mucocutánea, fiebre y astenia

© 2016 Revista Pediatría EU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: cdvillalba@colsanitas.com, epifusa@gmail.com (C.P. Villalba Toquica).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.01.002>

0120-4912/© 2016 Revista Pediatría EU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Clinical and epidemiological features of paediatric patients with acute leukaemia in the Clínica Universitaria, Colombia. Clinical series 2011-2014

A B S T R A C T

Keywords:

Leukaemia
Paediatric leukaemia
Acute lymphoid leukaemia
Acute myeloid leukaemia

Objective: To describe the clinical features of acute paediatric leukaemia in a high complexity institution.

Materials and methods: A descriptive, retrospective study was conducted using the clinical registers of paediatric patients with a diagnosis of leukaemia between January 2011 and December 2014. The information was entered into a database in Excel (Microsoft Excel 365) and univariate analysis performed using Stata 12 (Stata Corp LP).

Results: Of all the paediatric patients found in the registers, 90% were diagnosed with Acute Lymphoid Leukaemia (ALL), and 10% with Acute Myeloid Leukaemia (AML). The mean age at diagnosis was 4.8 years, and 90% of them lived in urban areas. The most prevalent symptoms were mucocutaneous pallor–66.7% - and fever–33.3%. Mortality in AML was 100% and 22% in ALL. Symptom remission rate with chemotherapy treatment was 77.8%.

Conclusion: In our population, the paediatric acute leukaemia most often corresponds to the lymphoblastic form, predominantly in females, with a mean age at diagnosis of 3.9 years. They live predominantly in urban areas, and the most significant non-specific clinical manifestations are mucocutaneous pallor, fever, and fatigue

© 2016 Revista Pediatría EU. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la infiltración de células neoplásicas del sistema hematopoyético a la médula ósea, sangre y otros tejidos. Estas se clasifican acorde con su evolución—aguda y crónica, y su estirpe celular—linfoblástica, mieloblástica y bifenotípica¹. Estudios afirman que constituye la neoplasia más frecuente en la infancia, entre 30 y 38% de las neoplasias malignas en menores de 15 años, correspondiendo un 75% a leucemias linfoblásticas agudas y un 20 a 25% a leucemias mieloblásticas agudas—LLA y LMA respectivamente en adelante²⁻⁴. En Canadá entre el 2006 y el 2010 las leucemia agudas fueron el 32% de los casos diagnosticados de cáncer⁵.

En los Estados Unidos se ha reportado que la LLA representa el 12% de las leucemias diagnosticadas, ocurriendo un 60% de estas en menores de 20 años, con un pico notable entre los 2 y 5 años⁶. Por su parte, la LMA es la leucemia más común en adultos, pero durante la infancia es una enfermedad rara, con un pico de incidencia en el período neonatal y una incidencia relativamente constante durante la infancia, la cual se incrementa en la adolescencia².

Para el 2008 se estimaba una incidencia anual de leucemia aguda por millón de habitantes de 258 en Estados Unidos, 109 en el Reino Unido, 137 en Francia, y entre 91 y 106 para Latinoamérica¹, en 2014 se estimó para Canadá una incidencia anual por millón de habitantes 41,7 para LLA y de 7,1 para LMA⁵, en Cali-Colombia entre 1977 y 2011 se presentó una incidencia anual de leucemias de 60,1 por millón de habitantes⁷. Algunos autores reportan aumento en la incidencia de la enfermedad en 1% por año en las últimas dos décadas⁸. En EEUU se reportaron 11210 nuevos casos de leucemia en niños

de 0 a 14 años en el 2011⁹. En Colombia se estima que se presentan 1338 casos nuevos de leucemia en hombres cada año y 1290 en mujeres¹⁰, y se plantea que las leucemias agudas representan el 42,5% de todos los tipos de cáncer en la niñez, con una mayor distribución en niños que en niñas¹¹.

Aunque se reporta una mayor frecuencia de leucemias en los países desarrollados, se debe tener precaución en la interpretación de estos resultados, ya que existe coincidencia entre el acceso a servicios y tecnologías diagnósticas y el aumento en el reporte de casos¹².

A pesar de su baja prevalencia e incidencia, las leucemias constituyen un importante problema de Salud Pública debido a su aporte a la mortalidad infantil, al deterioro del bienestar y calidad de vida tanto de los menores como de de sus familias y la red social conexas, así como del desarrollo general de la sociedad debido a los años de vida potencialmente perdidos^{11,12}. Por ello, desde el año 2008 se implementó en Colombia un Sistema de Vigilancia Centinela de las leucemias agudas pediátricas para identificar los casos en menores de 18 años, con el fin de garantizar la oportunidad en el diagnóstico y su tratamiento¹³.

Este artículo presenta resultados y análisis del ejercicio del Sistema de Vigilancia Centinela de las leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia en el periodo comprendido entre el año 2011 y 2014.

Metodología

Este es un estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos de leucemia aguda presentes en menores de 18 años entre los años 2011 y 2014, los cuales fueron atendidos en la Clínica Universitaria Colombia (CUC) por el grupo de Oncología Pediátrica,

Tabla 1 – Características de los pacientes con Leucemias Agudas Pediátricas en la Clínica Universitaria Colombia

Año de Diagnóstico	Edad al Diagnóstico	Sexo	Municipio de Procedencia	Rural o Urbano	Tipo de Leucemia	Diagnostico Morfológico
2011	6 años	XY	Bogotá	Urbano	LLA	Precursores B
2012	2 años	XX	Bogotá	Urbano	LLA	Precursores B
2012	5 años	XX	Bogotá	Urbano	LLA	Precursores B
2012	4 años	XX	Bogotá	Urbano	LLA	Precursores B
2013	10 meses	XY	Tauramena, Casanare	Urbano	LLA	Precursores B y Pre B
2013	13 años	XX	Bogotá	Urbano	LMA	
2013	21 meses	XX	Bogotá	Urbano	LLA	Precursores B
2014	6 años	XY	Rondón, Boyacá	Rural	LLA	Precursores B
2014	7 años	XX	Bogotá	Urbano	LLA	Precursores B
2014	7 años	XX	Montería, Córdoba	Urbano	LLA	Precursores B

LLA: Leucemia Linfoide Aguda. LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

siendo identificados a través de la notificación obligatoria que hace parte del Protocolo de Vigilancia en Salud Pública y por la Búsqueda Activa Institucional que realiza la Oficina de Salud Pública y Vigilancia Epidemiológica de la clínica.

La Clínica Universitaria Colombia es una institución prestadora de servicios de cuarto nivel de complejidad localizada en la ciudad de Bogotá D.C. Esta atiende población asegurada a través del régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud, así como población con servicio de Medicina Prepagada. Cuenta con los servicios correspondientes a su nivel de complejidad, así como con estudiantes en formación en distintos niveles por su carácter universitario. En su organización cuenta con una Oficina de Salud Pública y Vigilancia Epidemiológica la cual desarrolla diferentes actividades estipuladas por el Sistema de Vigilancia en Salud Pública establecido para Colombia-SIVIGILA -, además de otras labores de Gestión de la Salud Pública definidas en la normatividad vigente.

A través de las fichas de notificación establecidas en el Protocolo de Vigilancia Centinela de las leucemias agudas, las cuales fueron diligenciadas por el personal asistencial o de la Oficina de Salud Pública mediante la Búsqueda Activa, se lograron identificar la totalidad de casos de los años 2011 a 2014. Una vez identificados los casos, se procedió a realizar una revisión de las historias clínicas, lo cual permitió identificar variables como la edad, sexo, origen, procedencia, tipo de leucemia, sintomatología inicial, intervalo de tiempo entre diagnóstico e inicio de tratamiento, y desenlace final a noviembre de 2014.

Los diferentes datos fueron consignados en una base de datos en el programa Excel de Microsoft Office licenciado para la Clínica Universitaria Colombia. Se consolidaron las variables descriptivas antes descritas para los casos identificados, se realizaron los análisis univariados, así como cualitativo del proceso de atención siguiendo lo establecido en la Ruta de Atención para niños(as) con presunción o diagnóstico de leucemia en Colombia.

Resultados

En la Clínica Universitaria Colombia en el periodo comprendido entre 2011 y 2014 se identificaron diez casos de leucemias agudas en menores de 18 años. El 90% de ellos correspondieron a LLA y el 10% a LMA (tabla 1).

Se encontró que la edad promedio al diagnóstico fue de 4.8 años y que el 90% de los pacientes provenían del medio urbano. Las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes y su frecuencia al momento del diagnóstico están descritas en la tabla 2.

En cuanto a la oportunidad en el diagnóstico e inicio del tratamiento se encontró que el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo fue de 22 días; el tiempo promedio entre el diagnóstico probable y la valoración por Oncología fue de 5 días y el tiempo promedio entre el diagnóstico confirmado y el inicio del tratamiento fue de 0,86 días. Estos datos se obtuvieron solamente para 7 de los 10 pacientes, pues los 3 restantes fueron diagnosticados e iniciaron su esquema de tratamiento en un hospital diferente a la Clínica Universitaria Colombia, y dichos tiempos no se consignaron en la historia clínica de esta institución. En el indicador “Tiempo promedio entre inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo” se excluyó a la paciente que presentó una lesión dérmica como síntoma inicial - leucemia con compromiso cutáneo - que al ser poco frecuente retrasó el diagnóstico 8 meses, en el contexto de ausencia de otra sintomatología (tabla 3).

En los casos analizados se identificaron como principales complicaciones la colitis neutropénica - 30% -, la neumonía - 20% - y la celulitis - 20%. Se presentaron efectos secundarios a los fármacos de quimioterapia como depresión medular, íleo

Tabla 2 – Frecuencia de manifestaciones clínicas al diagnóstico en los pacientes con leucemia de la Clínica Universitaria Colombia

Manifestaciones Clínicas Iniciales (n = 9)	%	n
Palidez muco-cutánea	66.7%	6
Fiebre	33.3%	3
Astenia/Adinamia	33.3%	3
Pérdida de peso Adenopatías	22.2%	2
Manifestaciones dérmicas	11.1%	1
Asintomáticos	11.1%	1
	11.1%	1

Nota: Solo se reportan las manifestaciones iniciales de 9 pacientes, ya que en el caso del individuo No 10 no se reportó en la historia clínica los síntomas iniciales.

Tabla 3 – Tiempo transcurrido entre los síntomas, el diagnóstico y el tratamiento

Diagnóstico	Procedencia	Tiempo 1 [*]	Tiempo 2 ^{**}	Tiempo 3 ^{***}
LLA Precursores B	Bogotá	Sin Información	Sin Información	Sin Información
LLA Precursores B	Bogotá	Sin Información	Sin Información	Sin Información
LLA Precursores B	Bogotá	35 Días	1 Día	0 Días
LLA Precursores B	Bogotá	Sin Información	Sin Información	Sin Información
LLA Precursores B - pre B	Tauramena	14 Días	9 Días	0 Días
LMA	Bogotá	21 Días	1 Día	1 Día
LLA Precursores B	Bogotá	30 Días	1 Día	1 Día
LLA Precursores B	Rondón	23 Días	20 Días	1 Día
LLA Precursores B	Bogotá	9 Días	2 Días	1 Día
LLA Precursores B	Montería	8 Meses (Lesión Dérmica)	1 Día	2 Días

* Tiempo 1: Tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo.

** Tiempo 2: Tiempo entre el diagnóstico probable y la valoración por Oncología.

*** Tiempo 3: Tiempo entre el diagnóstico confirmado y el inicio del tratamiento.

Tabla 4 – Complicaciones asociadas a las leucemias agudas en la CUC desde el diagnóstico hasta diciembre de 2014

Diagnóstico	Procedencia	Complicaciones y Desenlace
LLA Precursores B	Bogotá	Colitis neutropénica, HVDA, falla hepática, CID, sepsis de origen pulmonar y muerte .
LLA Precursores B	Bogotá	Depresión medular por quimioterapia
LLA Precursores B	Bogotá	Íleo paralítico por Vincristina
LLA Precursores B	Bogotá	Ninguna
LLA Precursores B y pre B	Tauramena	Neumonía bacteriana, insuficiencia renal aguda, pancitopenia severa politransfundida y muerte .
LMA	Bogotá	Colitis neutropénica, shock séptico de origen intestinal, disfunción miocárdica, SDRA y muerte .
LLA Precursores B	Bogotá	Celulitis en extremidades
LLA Precursores B	Rondón	Falla respiratoria revertida y celulitis en extremidades.
LLA Precursores B	Bogotá	Colitis neutropénica, mucositis, cetoacidosis diabética por L-Asparaginasa
LLA Precursores B	Montería	Síndrome de lisis tumoral, hipofibrinogenemia por L-Asparaginasa e íleo paralítico por Vincristina.

HVDA: Hemorragia de vías digestivas altas. CID: Coagulación intravascular diseminada. SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria agudo.

paralítico por vincristina y cetoacidosis diabética e hipofibrinogenemia por L-asparaginasa (tabla 4).

Con respecto al desenlace de la enfermedad, la única paciente con diagnóstico de LMA falleció por complicaciones de la enfermedad: colitis neutropénica, shock séptico de origen intestinal, disfunción miocárdica secundaria a sepsis y síndrome de dificultad respiratoria aguda. De los pacientes con LLA, dos fallecieron por complicaciones de la enfermedad (22.2%), cinco presentaron remisión total (remisión morfológica - 55.6%), y dos remisión inmunofenotípica (22.2%). Reportándose entonces una mortalidad del 100% para LMA y del 22.2% para LLA en los casos evaluados.

Discusión

En la Clínica Universitaria Colombia se encuentra una incidencia superior en el sexo XX que en el XY, 70% y 30% respectivamente, lo cual difiere de lo reportado en otros países e instituciones, donde predomina la incidencia en XY, en los cuales la mortalidad suele ser superior con una razón XY/XX de 1,3 que en este caso fue de 2^{1,4,5,7}. Dentro de las leucemias agudas la LLA se considera la más frecuente con aproximadamente el 63%, siendo en nuestra institución del 90% todas

ellas con el fenotipo de células B, lo cual es semejante en otros reportes^{14,7}.

En la literatura se hace mención al pico de incidencia de LLA entre los 2 y 6 años en países occidentales, no así para África y Asia, así como de la existencia de alguna variabilidad debida a un componente racial/étnico^{14,15}. En los pacientes de la Clínica Universitaria Colombia no se evidenciaron dichas diferencias, y se diagnosticaron casos de LLA desde los diez meses hasta los siete años de edad con un promedio de 3,9 años, encontrándose el 66% de los casos identificados en el intervalo entre los 2 y 6 años.

En nuestra serie de casos sobresalieron las presentaciones clínicas inespecíficas dadas por palidez mucocutánea, fiebre y astenia, que puede asemejarse a lo que algunos estudios refieren como características clínicas predominantes. Notablemente las manifestaciones purpúrico-hemorrágicas, que suelen ser igualmente frecuentes, no se reportan entre los síntomas iniciales de los casos aquí analizados⁴. En el caso de LMA tratado en la CUC no se encontró fiebre ni lesiones purpúricas dentro del cuadro clínico de la paciente, para la cual el desenlace de su enfermedad fue la muerte, lo cual es congruente con los reportes previos en los cuales la leucemia mieloide presenta la mayor mortalidad dentro de todos los tipos de leucemia⁴.

Se considera que las principales causas de muerte en los pacientes con leucemias son las infecciones y las hemorragias secundarias a la misma enfermedad y al tratamiento citostático⁴, en nuestro caso los tres pacientes fallecieron en sepsis-dos de origen pulmonar y uno intestinal -, y uno de ellos, además, presentó pancitopenia severa que fue politransfundida sin respuesta. Se ha observado que las muertes son más frecuentes en el sexo masculino y en menores procedentes de la zona urbana, lo cual es nuestro caso⁸.

En los últimos cincuenta años los avances científicos han permitido aumentar la supervivencia de los pacientes con leucemias agudas a más del 80%, pero con fuertes diferencias entre las naciones, pues se reporta una tasa de curación para LLA entre 65 y 75%^{16,9}, aunque algunos llegan a reportar incluso 90%¹⁷. Para Colombia, acorde con el único registro disponible, puede ser notoriamente más baja¹⁸, lo cual ha sido explicado por diversas situaciones tanto biológicas como sociales¹⁹. El Registro Poblacional de Cáncer de Cali reportó para el periodo 1992-1996 una sobrevida a 5 años del 24,9% de los niños de 5 a 10 años de edad con leucemia y para el periodo 2002 -2006 para este mismo grupo etario mostró una sobrevida a 5 años del 51,8%⁷.

En el análisis practicado por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia de los casos de mortalidad por leucemia, se identificó que la obtención de tratamiento adecuado y oportuno fue una variable principal en las muertes analizadas, encontrándose que el tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico probable y el diagnóstico confirmado fue de 5 días, y el tiempo promedio entre la confirmación y el inicio del tratamiento fue de 3 días¹¹, intervalo que aunque no es óptimo probablemente no repercute de forma significativa en el desenlace. Para nuestro caso estos tiempos fueron de 5 días y 0.8 días, siendo importante la reducción en el inicio del tratamiento.

Conclusión

Los hallazgos en los casos estudiados, en su mayoría son congruentes con lo reportado por otros investigadores, en cuanto a la mayor frecuencia de LLA sobre LMA, así como la mayor mortalidad asociada a la LMA, pero nuestros hallazgos difieren en la relación hombre:mujer, siendo en este caso más frecuente la presencia de leucemias agudas en el sexo XX, lo que no se reporta en las otras fuentes analizadas.

En nuestra población, las leucemias agudas pediátricas con mayor frecuencia corresponden a la forma linfoblástica, con predominio en mujeres, con diagnóstico en promedio a los 3,9 años, eminentemente del medio urbano, sobresaliendo las manifestaciones clínicas inespecíficas dadas por palidez mucocutánea, fiebre y astenia.

Es claro que las leucemias agudas en la infancia constituye un hecho relevante para la Salud Pública, por lo cual el diagnóstico y tratamiento oportuno se convierte en una variable fundamental para generar impacto. En este estudio se encuentra que la Clínica Universitaria Colombia presenta puntos favorables para ambas situaciones.

Aunque en este estudio solo se tuvieron en cuenta los aspectos clínicos de la enfermedad, no se debe dejar de lado para futuras investigaciones la importancia de la repercusión

social y familiar que tienen estas patologías, y se debe propender por mejorar los sistemas de registro y seguimiento para optimizar los programas de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hemato-oncológicas.

Consideraciones éticas y conflictos de interés

Este artículo es resultado de un estudio descriptivo retrospectivo basado en las historias clínicas de los pacientes, por lo cual no se realizó ninguna intervención sobre los individuos. Los investigadores manejaron con total confidencialidad la información consignada en las historias clínicas. Los autores manifiestan no presentar ningún conflicto de interés con lo expuesto en este artículo de investigación. Así mismo, se informa que no contó con recursos específicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández AQ, Rosas AB, Álvarez RM, Vargas M. Neoplasias malignas en los niños del Hospital General de Oaxaca, entre 1999 y 2011. *Rev Mex Pediatr*. 2013;80(4):136-41.
- Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJL. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(13):2205-14.
- Buga-Corbu V, Glück A, Arion C. Actual biological diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children. *Journal of Medicine and Life*. 2014;7(2).
- González G, Salmon SL, Querol N, Jiménez N, Sell M. Características clinicoepidemiológicas de las leucemias en el niño. *MEDISAN*. 2011;15(12):1714.
- Canadian Cancer Statistics 2014. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2014.
- Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, et al. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1141-61, Citado por Ortega MA, Osnaya ML, Rosas JV. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007; 23:26-33.
- Bravo LE, García LS, Collazos P, Aristizabal P, Ramirez O. Descriptive epidemiology of childhood cancer in Cali: Colombia 1977-2011. *Colomb Med*. 2013;44(3):155-64.
- Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008;112(2):416-32.
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2011*. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 V1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
- Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica*. 2012;32:355-64.
- Tirado LL, Mohar A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Cancerología*. 2007;2:109-20.
- Piñeros M, Pardo C, Otero J, Suárez A, et al. Protocolo de vigilancia en salud pública de las leucemias agudas pediátricas. *Rev Colomb Cancerol*. 2007;11(4):219-27.
- Wiemels J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chem Biol Interact*. 2012;196(3).
- Chow EJ, Puumala SE, Mueller BA, Carozza SE, Fox EE, et al. Childhood cancer in relation to parental race and ethnicity: a 5-state pooled analysis. *Cancer*. 2010;116(12):3045-53.

16. Ribeiro RC, Pui CH. Saving the children-improving childhood cancer treatment in developing countries. *N Engl J Med.* 2005;352:2158-60.
17. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381(9881).
18. Bravo LE, Collazos T, García LE, Gutiérrez A, Carrascal E. Cáncer infantil en Cali, Colombia, 1994-2003. Registro Poblacional de Cáncer en Cali. Cali: Camilo Torres Serna y Cia S.C.S; 2009.
19. Zucca M, Ugalde J, Salgado F, Biggio G, et al. Leukemia in children and youths of the Azuay province, Ecuador: 2000-2010. *International Journal of Environmental Health Research.* 2013;23(1):58-65.