

FOLLETO SOBRE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EDADES PEDIÁTRICAS PARA ESTUDIANTES DE MEDICINA.

Autores: Sara Rodríguez García¹, Alejandro Marcano Pérez², Milena Hidalgo Ávila³, Yordanka Sánchez Figueras⁴

1. Estudiante de 4to Año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Facultad de Ciencias Médicas Dr. José Assef Yara. Ciego de Ávila, Cuba. Correo-e: dinora@infomed.sld.cu

2. Estudiante de 2do Año de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Facultad de Ciencias Médicas Dr. José Assef Yara. Ciego de Ávila, Cuba.

3. Especialista de II Grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Departamento de Medicina General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Policlínico Norte. Ciego de Ávila, Cuba.

4. Residente de Fisiología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Departamento de Ciencias Morfológicas. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Facultad de Ciencias Médicas Dr. José Assef Yara. Ciego de Ávila, Cuba.

Resumen

Introducción: la leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna que se diagnostica con más frecuencia en la infancia. La enseñanza del tema en el pregrado de medicina es insuficiente.

Objetivos: presentar un folleto sobre la leucemia linfoblástica aguda en edades pediátricas para estudiantes de Medicina, por su relación con las características morfofuncionales de los elementos formes de la sangre.

Método: se realizó una revisión bibliográfica a través de artículos extraídos de las bases de datos Scielo, Cumed, Clinical Key, Lilacs, libros de textos, entre otros. A partir de la información obtenida se elaboró el folleto.

Resultados: la leucemia linfoblástica aguda presenta alta tasa de curación y supervivencia en la actualidad debido al conocimiento de las características de los elementos formes de la sangre, los patrones de la enfermedad entendido como los signos, síntomas, diagnóstico, epidemiología, etiología, pronóstico y tratamiento y su relación entre sí. El primer nivel de atención en salud deberá vincular el conocimiento de la enfermedad al diagnóstico precoz, la promoción y prevención.

Conclusiones: El folleto sobre leucemia linfoblástica aguda constituye un material para el conocimiento, la orientación y modos de actuación de los estudiantes de Medicina por la vinculación con el primer nivel de atención en salud.

Palabras clave: SANGRE/morfología, LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA/morfología, LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA/diagnóstico, LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA/ prevención, PEDIATRÍA.

Introducción

El cáncer surge de la acumulación de alteraciones genéticas en una amplia variedad de genes implicados en numerosos procesos biológicos esenciales para la célula (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) hace referencia al término cáncer infantil para designar distintos tipos de cáncer que aparecen en los niños antes de cumplir los 18 años de edad (2,3). Constituye un serio problema de salud para la humanidad por la tendencia al aumento en su incidencia (4,5). Las tasas mundiales de incidencia oscilan entre 50 y 200 por cada millón de niños (3,2).

En la actualidad el cáncer infantil que más se diagnostica es la leucemia. La primera descripción de casos fue presentada por Velpeau en 1827 y acuñado el término de leucemia por Virchow en 1856. La palabra leucemia significa "sangre blanca", del griego leuco "blanca" y emia, "sangre". Fue Ehrlich el que indicó que las leucemias se originaban de células granulares y de células sin gránulos. El

primer diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda fue realizado por el patólogo Sidney Farber (10).

Estadísticas reflejan que los Estados Unidos posee una elevada incidencia de cáncer y es la principal causa de muerte infantil (4). En la Región de las Américas, Argentina muestra una mortalidad de 43,8 por millón y la tasa de incidencia de 123,7 por millón, similares a las observadas en otros países de América Latina (6). En Cuba la tendencia es al incremento en su incidencia, en 2019 las leucemias fueron la primera causa de muerte por tumores malignos en la infancia en ambos sexos (7). El cancer infantil en 2018-2019 fue la cuarta causa de muerte de 1 a 4 años, la primera de 5 a 14 años, y de 16 a 19 años la segunda causa de muerte, diagnosticándose aproximadamente 300 nuevos casos por año, la mortalidad representa alrededor del 2 % del total por cáncer en todas las edades. (8-10)

A la proliferación de células inmaduras y anormales en la sangre se le conoce como leucemia linfoblástica aguda, constituye el cáncer más frecuente en la edad pediátrica y comienza en la médula ósea. Los linfocitos B maduros y linfocitos T inmaduros son sus precursores, el aumento de estos sugiere sospechar de cáncer que, multiplicadas y diseminadas a través del torrente sanguíneo son capaces de cancerígenar millones de células producidas diariamente en la médula ósea, lo que es letal pues facilita la ocurrencia de metástasis, por lo que se hace necesario evitar que esto ocurra. (9-12)

Entre las neoplasias malignas en la infancia las leucemias ocupan el primer lugar, de ellas la leucemia linfoblástica aguda es la que se diagnostica con más frecuencia, a su vez posee la mayor tasa de curación con un 80% sin recidivas y una elevada supervivencia en el país (9). La alta tasa de curación y supervivencia en la actualidad pudieran corresponderse al conocimiento de la génesis de los elementos formes de la sangre y los patrones de la enfermedad, entendiéndose por patrones los signos, síntomas, diagnóstico, etiología, pronóstico, epidemiología y tratamiento y su relación entre sí.

Justificación

Debido a que el cáncer pediátrico no es prevenible como en los adultos, aunque se puede detectar oportunamente, se hace necesario que los recursos humanos adquieran conocimientos sobre el tema desde el pregrado, debido a la vinculación de la carrera con el primer nivel de atención en salud, de una parte,

y de otra por los insuficientes contenidos del tema en el Plan de estudio, por lo que el folleto puede constituir un material de apoyo para las asignaturas de Morfofisiología porque aborda las características morfofuncionales de los elementos formes de la sangre y su relación con la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica. En Medicina General Integral por el reto que presupone a la enfermedad para ese nivel de atención. El folleto proporciona un punto de partida para orientar a los estudiantes desde este contexto sobre la enfermedad, la promoción y prevención en el primer nivel de atención en salud, pilar fundamental para lograr los resultados que hoy se exhiben.

Objetivo

Presentar un folleto sobre la leucemia linfoblástica aguda en edades pediátricas para estudiantes de Medicina, por su relación con las características morfofuncionales de los elementos formes de la sangre.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica a través de artículos extraídos de las bases de datos Scielo, Cumed, Clinical Key, Lilacs, libros de textos, entre otros. A partir de la información obtenida se elaboró el folleto.

Desarrollo

FOLLETO PARA ESTUDIANTES DE MEDICINA SOBRE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EDADES PEDIATRICAS

Reto para el primer nivel de atención en salud



El cáncer en nosotros
no es como el del
adulto;
no es prevenible,
pero se puede
detectar
oportunamente

Autores: Sara Rodriguez García
Alejandro Marcano Pérez
Milena Hidalgo Ávila
Yordanka Sánchez Figueras

«Para reducir el tiempo entre la aparición de los primeros signos o síntomas y la remisión al segundo nivel de atención o centro oncológico para confirmar el diagnóstico de cáncer es necesario el conocimiento para identificar oportunamente los síntomas, signos de la enfermedad.»

Características morfofuncionales de los elementos formes de la sangre

La sangre es tejido vivo formado por líquidos y sólidos, la parte líquida llamada plasma, contiene agua, sales y proteínas. La parte sólida de la sangre contiene glóbulos rojos o eritrocitos, glóbulos blancos o leucocitos y plaquetas o trombocitos.

En los componentes sólidos de la sangre se describe la función de los glóbulos blancos que son los encargados de defender el organismo de cuerpos extraños. Como elemento formes dentro se encuentran los linfocitos agranulosos, su número aumenta en presencia de las enfermedades neoplásicas (cáncer), son los efectores específicos del sistema inmunitario, ejercen la inmunidad adquirida celular y humoral. Se encuentran en el sistema linfático que es la segunda red de transporte de líquidos corporales, transporta linfa desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo. Es considerado como parte del aparato circulatorio porque está formado por los vasos linfáticos, conductos cilíndricos parecidos a los vasos sanguíneos.

En el cuerpo humano, el tejido linfático o linfoideo se encuentra en la médula ósea, que es un tipo de tejido que se encuentra en el interior de los huesos largos, vértebras, costillas, esternón, huesos del cráneo, cintura escapular y pelvis. De los dos tipos de médula ósea, la médula ósea roja ocupa el tejido esponjoso de los huesos planos, como el esternón, las vértebras, la pelvis y las costillas y tiene la función hematopoyética. Se estima que la médula ósea produce alrededor de 500 mil millones de células cada día

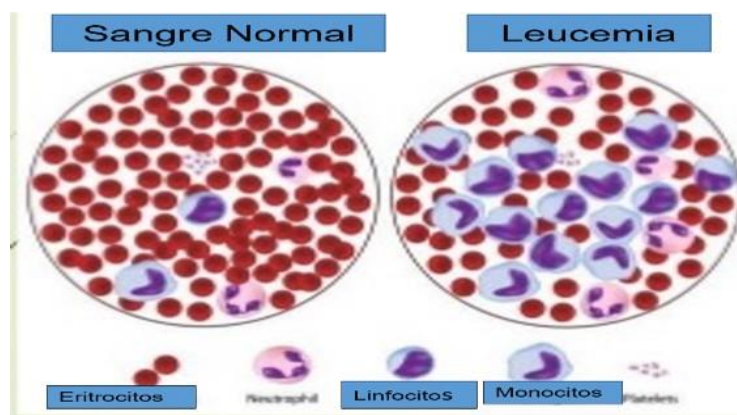
Por su parte la hematopoyesis es el proceso de formación, desarrollo y maduración de los elementos formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) a partir de un precursor celular común e indiferenciado conocido como célula madre hematopoyética multipotente formadora de clones, hemocitoblasto.

Todas las células sanguíneas derivan de una sola célula madre hematopoyética pluripotencial ubicada en la médula ósea

Cuando no acontece esa maduración, ocurre entonces una proliferación de células inmaduras y anormales en la sangre, es lo que se conoce como leucemia, y se le considera un "cáncer de la sangre", que comienza en la médula ósea, el tejido blando que se encuentra en el centro de los huesos trabeculares, donde se forman las células sanguíneas. Las células leucémicas infiltran la médula ósea y posteriormente otros órganos.

Leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda (también denominada leucemia linfocítica aguda o LLA) es un tipo de cáncer de la sangre en el que, por causas desconocidas, se producen cantidades excesivas de linfocitos inmaduros. Las células cancerosas se multiplican rápidamente y desplazan a las células normales de la médula ósea, el tejido blando del centro de los huesos donde se forman las células sanguíneas. Se caracteriza por hallazgos morfológicos, inmunológicos, citogenéticos y moleculares, los cuales tienen importantes implicaciones clínicas tanto para el diagnóstico como para la predicción de respuesta a un régimen de tratamiento específico.



La leucemia linfoblástica aguda representa el 80% de las leucemias. Tiene una incidencia máxima a los 2-3 años y afecta con más frecuencia a los niños que a las niñas a cualquier edad. Predomina en la población blanca y se ha confirmado en la población negra.

Existe relación etiológica entre la leucemia linfoblástica aguda y factores genéticos. Se ha relacionado con la exposición a radiaciones ionizantes y con los efectos oncogénicos de algunos virus. Se ha descrito aumento de incidencia entre niños afectados de cromosomopatías, como el síndrome de Down, Klinefelter, anemia de Fanconi.

En relación a la exposición a radiaciones ionizantes con fines diagnóstico, esta aumenta el riesgo de leucemia aguda linfóide, analizado para tres tipos distintos de exposición: **antes del embarazo, durante la vida intrauterina y después del nacimiento**. Algunos autores han demostrado un aumento del riesgo en los niños nacidos de un padre que haya vivido cerca de una central nuclear, algo que no ha sido confirmado en otros estudios.

El riesgo ligado a la exposición durante la vida intrauterina o tras el nacimiento está bien documentado, en la actualidad se relaciona a casos de leucemia linfoblástica aguda en el niño en un porcentaje muy pequeño. Las leucemias secundarias a medicamentos citostáticos y agentes químicos cancerígenos son, en la mayor parte de los casos, leucemias mieloides agudas o mielodisplasias en vez de leucemia linfoblástica aguda.

En casi todos los casos se desconoce la causa de la leucemia linfoblástica aguda, aunque varios factores genéticos y ambientales están asociados a leucemia infantil. Se cree que la mayoría de los casos de leucemia linfoblástica aguda están causados por mutaciones somáticas posconcepcionales en las células linfoides, sin embargo, la identificación de las secuencias de gen de fusión específicas de leucemia en muestras conservadas de sangre neonatal de algunos niños que presentan leucemia tiempo después, indica la **importancia de los sucesos intrauterinos en el inicio del cáncer** en algunos casos.

La clasificación de la leucemia linfoblástica aguda depende de la caracterización de las células malignas en la médula ósea para determinar la morfología, el fenotipo según los marcadores de membrana celular y las características genéticas celulares y moleculares. El sistema que se utiliza en la actualidad es la clasificación de las leucemias de la Organización Mundial de la Salud:

- Leucemia linfoblástica aguda de precursores B (incluye diversos subtipos identificables mediante estudios inmunofenotípicos; Pro-B, Pre-B común, Pre-B).

- Leucemia linfoblástica aguda de precursores T (incluye diversos subtipos identificables mediante estudios inmunofenotípicos; Pro-T, Pre-T, tímica cortical, tímica madura).
- Leucemia linfoblástica de precursores B maduros (también leucemia linfoblástica aguda Burkitt-like 3). Es uno de los cánceres con crecimiento más rápido en el ser humano, que precisa un método terapéutico diferente al de otros subtipos de leucemia linfoblástica aguda.

El diagnóstico se basa en la presencia de al menos un 25% de linfoblastos en la médula ósea. Los hallazgos en sangre periférica indicativos de insuficiencia de la médula ósea hacen sospechar con firmeza un diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. La mayoría de los pacientes tienen anemia y trombopenia. Es posible que los análisis de laboratorio ordinarios en sangre periférica no detecten la presencia de células leucémicas. Muchos pacientes con leucemia linfoblástica aguda tienen una cifra total de leucocitos $<10.000/\text{mm}^3$

El diagnóstico de leucemia se hace con facilidad en el paciente con signos y síntomas característicos, anemia, trombopenia y leucocitosis con presencia de blastos en el frotis. La elevación del lactato deshidrogenasa es a menudo un indicio para diagnosticar leucemia linfoblástica aguda. Es necesario un grado de sospecha elevado para distinguir la leucemia de la mononucleosis infecciosa en los pacientes con inicio brusco de fiebre y adenopatía, y de artritis idiopática juvenil en pacientes con fiebre y dolor óseo, pero con frecuencia sin dolor a la palpación y tumefacción articular.

El factor pronóstico individual más importante en la leucemia linfoblástica aguda es el tratamiento, sin una terapia efectiva, la enfermedad es mortal. La leucemia linfoblástica aguda infantil es el primer cáncer diseminado que puede curarse. En realidad, es un grupo heterogéneo de cánceres con varias anomalías genéticas distintivas que producen comportamientos clínicos y respuestas al tratamiento variables. La tasa de curación en Cuba es del 80%, sin recidivas.

La **detección temprana** del cáncer infantil generalmente **es accidental**, hacer un **tamizaje es difícil**, la **prevención es improbable** y en el estado al diagnóstico el **80% esta diseminado**.

RETO DEL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN EN SALUD

-El diagnóstico temprano que puede marcar una gran diferencia en su pronóstico.

Evitar el **retraso en la remisión** de un niño con sospecha de cáncer.

- a) Promover en los **padres** el reconocimiento de los síntomas y signos para que puedan acudir a tiempo a la unidad de salud (consultorio y/o policlínico)
- b) Realizar por la **enfermera**, el **médico de la familia** y/o el **pediatra** del primer nivel de atención en salud el diagnóstico oportuno ante los síntomas y signos de sospecha de cáncer.

La presentación inicial de la leucemia linfoblástica aguda suele ser inespecífica y relativamente breve. Está en relación con el grado de infiltración medular por las células blásticas y por la afectación extramedular. Inicialmente incluye signos asociados a la insuficiencia medular y signos directamente relacionados con la proliferación tumoral.

Al avanzar la enfermedad se hacen más evidentes los signos y síntomas de insuficiencia de la **médula ósea**, es por eso que se debe **conocer y estudiar** las características morfofuncionales de la sangre.

Síntomas son inespecíficos como:

- ✓ Cansancio
- ✓ Anorexia
- ✓ Dolores óseos (muchas veces son el único síntoma)
- ✓ Excesiva sudoración nocturna.

Signos más frecuentes:

- ✓ Fiebre
- ✓ Febrícula presentada por días o meses (promedio dos o tres semanas)
- ✓ Palidez
- ✓ Petequias
- ✓ Manifestaciones de sangrado
- ✓ Hematomas
- ✓ Hepatomegalia
- ✓ Esplenomegalia
- ✓ Adenomegalias

- ✓ Masa mediastinica
- ✓ Infiltración a otros órganos (testículo, sistema nervioso central o riñones)
- ✓ La pérdida de peso es rara.

*La leucemia linfoblástica aguda tiene como triada característica: **fiebre, anemia y manifestaciones de sangrado.***

*El **diagnostico final** se realiza por aspirado de médula ósea realizada en un **centro especializado.***

-Prevenir un diagnóstico tardío.

a) Si al examinar al niño se identifican síntomas o signos dudosos hay que sospechar de cáncer, para lo que deberá realizarse una anamnesis, historia clínica y examen físico completos y tomar en cuenta los síntomas que los padres relaten, esto es muy importante porque el cáncer no se encuentra en la lista de diagnósticos diferenciales de los médicos generales integrales o los pediatras, sin embargo, por alguna razón las madres sí pueden sospechar que sus hijos tienen una enfermedad que puede ser grave.

- Prevenir los factores de riesgo.

No se conoce todo respecto a la etiología de la leucemia linfoblástica aguda, sin embargo, algunos factores de riesgo se han descrito como asociados:

- a) Radiación ionizante. La exposición a rayos X durante el embarazo podría aumentar el riesgo de cáncer de los niños productos de la gestación.
- b) Sal de nitro. Se encuentra en los alimentos curados como son los embutidos y las carnes ahumadas. Ese componente nitroso consumido durante el embarazo o en los primeros años de la infancia pueden inducir al cáncer. Habría que estudiar el mecanismo de acción en la leucemia linfoblástica aguda, no obstante, el primer nivel de atención debe promover la ingestión de alimentos saludables.
- c) Agente infeccioso. El virus de Epstein Barr se encuentra asociado a leucemia linfoblástica aguda.
- d) Síndrome de Down. Es un factor de riesgo genético a presentar leucemia linfoblástica aguda, por lo que se le deberá mantener un seguimiento a estos niños.

-Evaluar la posibilidad de leucemia linfoblástica aguda.

- a) Preguntar al niño, a los padres o tutores sobre los síntomas y signos.
- b) Observar signos en el niño

- c) Palpar o examinar al niño
- d) Determinar si los síntomas y signos sugieren sospechar de leucemia linfoblástica aguda.
- e) Clasificar

- **Clasificar la posibilidad de cáncer**

- a) Cuando un niño presenta algún signo o síntoma sospechoso de leucemia linfoblástica aguda, el único procedimiento es referir al paciente inmediatamente a un centro especializado, sin estudiarlo y aun sin la certeza del diagnóstico para evitar retrasos en el diagnóstico.
- b) Utilizar los colores verde, rojo y amarillo para clasificar la severidad del cuadro clínico según la combinación de los síntomas y signos.

- **Reducir la incidencia**

Realizar investigaciones sobre qué factores están implicados en la edad y la raza de los niños con leucemia linfoblástica aguda. Tener en cuenta la historia familiar de cáncer, esta debe poner en alerta al médico ante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de leucemia linfoblástica aguda.

- **Reducir los factores**

Tabaco: los niños no fuman, pero algunas madres durante el embarazo sí, y existe evidencia de la influencia negativa de la nicotina con el embarazo. El alcohol y la combinación con el tabaco, de la misma manera que el tabaco.

- **Promoción**

Favorecer la campaña de vacunación para la inmunización a diferentes virus, entre otros el de la hepatitis B. No automedicarse, el hacerlo pudiera estar relacionado con las causas desconocidas de la génesis de la leucemia linfoblástica aguda, evitar en la infancia temprana la exposición a pesticidas, fungicidas.

- **Pesquisaje**

Pudiera realizarse un pesquisaje desde el primer nivel de atención en salud para el diagnóstico precoz, pero tiene como una desventaja las alteraciones psicológicas y los falsos positivos tanto para las madres como para los niños.

- **Secuelas**

Aunque la mayoría de los niños no presentan secuelas se les debe dedicar especial atención. En la responsabilidad que tiene el primer nivel de atención en salud del seguimiento del niño con cáncer deberá estar atento a la atención escolar, la reinserción social y la calidad de vida. En relación a la atención escolar es importante ayudar a los niños y a sus familias a mantener una adecuada relación con la escuela a pesar de las hospitalizaciones, en ocasiones muy largas, y por ende un cese de la escolaridad normal inevitable durante todas las fases de quimioterapia intensiva o trasplante de médula ósea.

- **Calidad de vida**

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda curados resulta la calidad de vida en promedio poco o nada afectada y en los no curados afecta más la del familiar, porque el niño o adolescente no tienen la percepción que entraña una enfermedad tan grave.

La alta tasa de curación y supervivencia de la leucemia linfoblástica aguda que se observa en la actualidad en Cuba, es producido por el conocimiento de las características de los elementos formes de la sangre, los patrones de la enfermedad entendido como el diagnóstico, signos, síntomas, epidemiología, etiología, pronóstico y tratamiento y su relación entre sí. El reto del primer nivel de atención en salud es vincular ese conocimiento al diagnóstico precoz, la promoción y prevención para disminuir la mortalidad por cáncer.



Fuente: Elaborado por los autores a partir de la información obtenida en la literatura.

Conclusiones

El folleto aporta a los estudiantes de Medicina conocimientos sobre las características morfofuncionales de los elementos formes de la sangre, proporciona un punto de partida para entender la relación con los síntomas y signos en la leucemia linfoblástica aguda, y elementos para la actuación frente al reto que debe enfrentar el primer nivel de atención en salud, la vinculación del conocimiento de la enfermedad al diagnóstico precoz, la promoción y prevención.

Referencias Bibliográficas

1. Real Arribas FX. Genes, herencia y cáncer. Farreras Rozman. Medicina Interna [Internet]. 2016 [citado 2 Feb 2017]; Cap 150: 1191-1202. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788490229965001502>
2. Organización Mundial de la Salud. Preguntas frecuentes sobre el cáncer infantil [Internet]. 2017 [citado 8 Feb 2017]. [aprox. 4 pantaleucemia linfoblástica agudas]. Disponible en: http://www.who.int/cancer/media/news/Childhood_cancer_day/es/
3. Verdecia Cañizares C. Cáncer pediátrico en Cuba. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2017 [citado 8 Feb 2017]; 89(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/216/81>
4. Instituto Nacional del cáncer de los Estados Unidos. Cánceres infantiles [Internet]. Sep 2016 [citado 21 Feb 2017]. [aprox. 4 pantaleucemia linfoblástica agudas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cánceres/infantiles/pdq>
5. Organización Mundial de la Salud. El cáncer infantil [Internet]. © 2017 [citado 12 Ene 2017]. [aprox. 4 pantaleucemia linfoblástica agudas]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/es/>
6. Aurelie Pujol CJ, Bertone Carola L, Acosta Laura D. Morbimortalidad por cáncer infantil en la República Argentina: 2006-2008. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2014 [citado 5 May 2017]; 112(1):50-54. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752014000100009&lng=es
7. Ministerio de la Salud Pública de Cuba. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico 2019 [Internet]. Edición 2020 [citado 14 May 2020]. [aprox. 193 pantallas]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2020/05/Anuario_2019_electronico-1.pdf

8. Ministerio de la Salud Pública de Cuba. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico 2018 [Internet]. Edición 2019 [citado 12 Abr 2020]. [aprox. 189 pantallas]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2019/05/Anuario_2018_electronico-1.pdf
9. Marimón Torres N, Torrez Martínez E. Efectos del bloqueo económico, financiero y comercial de Estados Unidos en el Sistema Nacional de Salud. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2013 [citado 14 ene 2017]; 39(2): [aprox. 11 pantallas]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol39_2_13/spu10213.htm
10. Ortiz Hidalgo C. Notas sobre la historia de la leucemia. Patol. 2013; 51:58-69.
11. Junqueira LC, Carneiro J. Histología básica. 4 th ed. Barcelona: Masson; 1996.
12. Herrera Batista A, Iglesias Ramírez B, Rodríguez Pérez I, Pomares Bory E, Zumeta Dubé T. Tejidos básicos. En: Colectivo de autores, editores. La Habana: Ecimed; 2015. Cap 4.p.163-220.

Bibliografía consultada para el folleto

1. Chan Cruz A. Sistema Hemolinfopoyético [Internet]. 2014 [citado 21 Feb 2017]. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/azurachacruz/sistema-hemolinfopoyetico>
2. Rey's A. Sistema hemolinfopoyético [Internet]. 2015 [citado 2 Feb 2017]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/jrgAlexi/sistema-hemolinfopoyetico-autoguardado>
3. Ducasse K, Fernández JP, Salgado C, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. Rev Chil Infectol [Internet]. 2014 [citado 2 Feb 2017]; 31(3): 333-338. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182014000300013&script=sci_arttext
4. Coates TD. Neutrófilos. Tratado de Pediatría [Internet]. 2016 [citado 13 Feb 2017]. Cap 127: 1081-1084. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491130154001271>
5. Campana D, Pui CH. Childhood Leukemia. Abeloffs Clinical Oncology [Internet]. 2014 [citado 21 Feb 2017]. Cap 96: 1849-1872.e11. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9781455728657000965>

6. Ball JW, Dains JE, Flynn JA, Solomon BS, Stewart RW. Sistema linfático. Manual Sidel de exploración física [Internet]. 2015 [citado 23 Feb 2017]. Cap 9: 166-183. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788490227510000090>
7. Mahía Vilas M. El sistema inmune en los linfedemas y linfangitis de los miembros inferiores. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. Dic 2016 [citado 10 Feb 2017]; 17(2):150-160. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372016000200005&lng=es
8. Cordová Oreleucemia linfoblástica aguda NS. Relación entre la carga blástica inicial y la enfermedad mínima residual en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda b precursora en la sociedad de lucha contra el cáncer (Solca) de Guayaquil durante el período de 2012 al 2014”(Bachelor's thesis, Facultad de Ciencias Naturales. Universidad de Guayaquil) [Internet]. 2016 [citado 12 Feb 2017]. [aprox. 126 pantaleucemia linfoblástica agudas]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/12259/1/TESIS%20IMRPIMIR.pdf>
9. Vives Corrons JL, Aguilar Bascompte JL. Las células sanguíneas: Origen y características morfológicas. Manual de técnicas de laboratorio en hematología [Internet]. 2014 [citado 1 Feb 2017]. [aprox. 9 pantaleucemia linfoblástica agudas]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788445821473000021>
10. De Toledo Codina JD. Cáncer en la infancia. Barcelona: Interamericana; 2014.
11. Instituto Nacional del Cáncer. Información general sobre la leucemia linfoblástica aguda infantil [Internet]. Nov 2016 [citado 12 Feb 2017]. [aprox. 4 pantaleucemia linfoblástica agudas]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-leucemia-linfoblástica-aguda-infantil-pdq#link/608_toc
12. Instituto Nacional del cáncer. Leucemia linfoblástica aguda infantil: Tratamiento [Internet]. Nov 2016 [citado 21 Feb 2017]. [aprox. 4 pantaleucemia linfoblástica agudas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-leucemia-linfoblástica-aguda-infantil-pdq>
13. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risks factors for acute leukaemia in children: a review. Environ Health Perspect. 2007; 115:138-45.

14. Friehling E, Ritchey AK, Tubergen DG, Bleyer A. Leucemia linfoblástica aguda. En: Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E, editors. Leucemias [internet]. 2015[citado 8 Feb 2017]: Cap 495. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9788491130154004950.pdf?locale=eKols_ES
15. Michel G. Leucemia linfoblástica aguda del niño y del adolescente: clínica y tratamiento [Internet]. 2008 [citado 12 Feb 2017]. [aprox. 11 pantaleucemia linfoblástica agudas. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/51-s2.0-S1245178908702166.pdf?locale=es_ES
16. Cuba cura casi el 80 por ciento de los niños con leucemia. Entrevista a Sergio Machín, especialista de II Grado en Hematología y jefe de la clínica pediátrica del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) [Internet]. 29 May 2014 [citado 12 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba/2014-05-29/cuba-cura-casi-el-80-por-ciento-de-los-ninos-con-leucemia>
17. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, De los Reyes I, Linares A, Participantes GPC. Linfomas en niños, niñas y adolescentes. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2016 [citado 12 Feb 2017]; 20(1):17-27. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0123901515000918.pdf?locale=es_ES
18. Pupo Ávila NL, Acosta Cabrera OS. Promoción y Educación para la Salud. En: Alvarez Sintés R, editor. Medicina General Integral. T.I. 3ra ed. La Habana: Ecimed; 2014.