

Capítulo 1

Abordaje integral de la leucemia linfoblástica aguda
en niños desde la atención primaria de salud

Comprehensive Approach to Acute Lymphoblastic
Leukaemia in Children from Primary Health Care

Eddy Efren Balseca Artos

Centro De Salud Augusto Egas

efrenbalseca16@e-mail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9490-1613>

Santo Domingo, Ecuador.

Carolina Alejandra Campoverde Loor

Centro de Salud Misahualli

ccampoverde3367@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6808-9481>

Tena, Ecuador.

Johanna Michelle Manzano Pérez

Centro de Salud Quichinche

johannamanzano8@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-3673-3139>

Imbabura, Ecuador.

Alisson Darling Navas Jaramillo

Centro De Salud Augusto Egas

alisson-darling@outlook.com

<https://orcid.org/0009-0004-3040-3115>

Santo Domingo, Ecuador.

Correspondencia: efrenbalseca16@e-mail.com



1. INTRODUCCIÓN

La leucemia constituye una de las neoplasias más comunes en la población pediátrica, causada principalmente por una proliferación acelerada y descontrolada de células leucémicas que interfiere con la hematopoyesis normal (1). Entre sus variantes, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa la forma más común de esta enfermedad, abarcando tanto el subtipo B como el subtipo T (2,3). La tasa de incidencia por edad de la leucemia es de 48,4 por cada millón de personas-año en niños de 0 a 14 años. Gracias a los avances terapéuticos en la LLA durante las últimas décadas, la supervivencia a 5 años alcanza cerca del 85%, sin embargo, la mortalidad continúa siendo un problema significativo, con tasas estimadas de 5,3 por cada 100.000 niños al año (2,4).

La variabilidad genética de la LLA, junto con la identificación de nuevos subtipos moleculares, ha posibilitado una estratificación del riesgo más precisa, mejorando el diagnóstico y abordaje terapéutico (1,4), lo que resalta la importancia de la atención primaria de salud desempeña un papel estratégico, al constituir el primer nivel de contacto de la población pediátrica con el sistema sanitario (5). Estudios previos han sugerido que los pacientes pediátricos con LLA a menudo experimentan diversos síntomas, como fiebre persistente, astenia, palidez, sangrados cutáneos o adenopatías lo cual suelen confundirse con patologías infecciosas comunes, generando retrasos significativos en el diagnóstico y derivación hacia servicios especializados, lo que afecta el pronóstico y calidad de vida del paciente (6).

La falta de protocolos estandarizados para la identificación de signos de alarma oncológica en el primer nivel, sumada a la limitada capacitación del personal de salud, contribuye a que muchos pacientes ingresen tardíamente en fases avanzadas de la enfermedad, lo que repercute negativamente en la supervivencia y aumenta los costos asociados al tratamiento. Las complicaciones infecciosas derivadas de la inmunosupresión, el control de efectos adversos de la quimioterapia, vigilancia nutricional y soporte emocional de las familias son componentes que requieren un abordaje continuo y cercano al entorno domiciliario

del niño. Modelos de atención colaborativa entre hospitales especializados y centros de salud de primer nivel han demostrado reducir hospitalizaciones evitables y mejorar la adherencia terapéutica, especialmente en zonas rurales o con dificultades de acceso geográfico (5,6).

Considerando estos elementos, se hace necesario promover una visión integral de la LLA pediátrica que trascienda el enfoque hospitalario y posicione al primer nivel de atención como un actor clave en la detección, referencia, seguimiento y apoyo comunitario. En este contexto, el presente capítulo tiene como propósito fundamental examinar el manejo integral de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica desde el ámbito de la atención primaria de salud, reconociendo los principales retos operativos y planteando estrategias sustentadas en la evidencia científica que optimicen el papel de la APS dentro del continuo asistencial de esta enfermedad.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente capítulo de libro fue realizado conforme a los criterios Scale for the Assessment of Narrative Review Articles, con el objetivo de brindar información práctica fundada en evidencia acerca del manejo integral de la leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica, desde la atención primaria de salud mediante estrategias de detección temprana, referencia oportuna, seguimiento ambulatorio y apoyo comunitario, con el fin de optimizar el diagnóstico precoz, la continuidad de las medidas terapéuticas y los indicadores de calidad de vida relacionados con la salud de los pacientes.

2.1 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica publicadas en las bases de datos de Redalyc, Scopus, PubMed, Web of Science y SciELO, complementada con literatura de organismos internacionales como OMS y OPS. Se emplearon combinaciones de descriptores DeCS y MeSH en inglés, portugués y español, tales como “acute lymphoblastic leukemia”, “primary health care”, “early diagnosis”, “pediatric oncology”, “community follow-up”, “continuity of care”, entre otros. Se incluyeron

artículos originales, revisiones, guías clínicas y documentos técnicos publicados entre 2020 y 2025, con acceso a texto completo.

2.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: Se consideraron aquellos estudios los cuales analizaron el rol de la atención primaria de salud en el manejo, derivación, seguimiento y soporte integral de los 0 a 15 años con leucemia linfoblástica aguda. Se incluyeron artículos originales, guías clínicas internacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorios sobre las estrategias terapéuticas para el estreñimiento funcional pediátrico.

Criterios de exclusión: Se excluyeron los trabajos enfocados de manera exclusiva en tratamientos oncológicos en adultos, así como estudios duplicados, caras al editor, informes no concluyentes y resúmenes de congresos sin disponibilidad de texto completo y publicaciones en idiomas distintos al portugués, inglés o español.

2.3 Selección y análisis de la información

Para la redacción del presente capítulo se analizaron múltiples fuentes bibliográficas y documentales con el propósito de integrar la evidencia disponible sobre el manejo del estreñimiento funcional en pediatría. El proceso de selección consideró la pertinencia de los estudios y su aplicabilidad clínica, priorizando aquellos que abordaban estrategias terapéuticas tanto farmacológicas como no farmacológicas, así como aspectos vinculados al diagnóstico temprano, la coordinación interinstitucional, la atención ambulatoria y el acompañamiento familiar.

La información recopilada fue organizada en matrices temáticas que facilitaron un análisis cualitativo con enfoque analítico-descriptivo. Este abordaje permitió comparar hallazgos relevantes entre diferentes contextos, distinguiendo especialmente las experiencias de países de ingresos altos y medios. La inclusión de cada fuente se justificó en función de su actualidad, solidez metodológica y capacidad de aportar a la comprensión integral de las estrategias terapéuticas

disponibles y a la construcción de una perspectiva crítica y aplicable a la práctica clínica pediátrica.

2.4 Consideraciones éticas

El presente capítulo se basa únicamente en fuentes publicadas, sin involucrar sujetos humanos ni uso de datos sensibles, por lo cual no requirió aprobación por comité de ética. Sin embargo, se mantuvieron los principios de integridad académica, transparencia metodológica y adecuada citación de las fuentes bibliográficas utilizadas.

3. DESARROLLO

3.1 Epidemiología

El cáncer constituye la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, con un estimado de 10 millones de defunciones por año, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Dentro de este grupo de patologías, la LLA representa el cáncer más frecuente en menores de 15 años, con una incidencia predominante entre los 2 y 5 años, representando el 75-80% de todas las leucemias pediátricas, con predominio del sexo masculino. En Estados Unidos, la incidencia anual es de aproximadamente 40 casos por millón de habitantes en menores de 14 años (7,8).

A nivel global, en 2021 se registraron 168.879 casos prevalentes de LLA infantil, lo que representa un incremento del 59,06% en comparación con los 106.172 casos reportados en 1990. El número de casos aumentó en 87 países, destacando Qatar como el territorio con el mayor incremento (Figura 1). La tasa de prevalencia global ascendió de 17,13 por 100.000 habitantes en 1990 a 25,66 por 100.000 habitantes en 2021, con un cambio porcentual anual estandarizado (EAPC) de 2,26, reflejando una tendencia ascendente sostenida durante las tres últimas décadas (7,9).

En las últimas décadas la tasa de mortalidad mundial por LLA ha mostrado una disminución significativa. En 2021 se notificaron 6.294 muertes, lo que equivale a una reducción del 66,71% respecto a las 18.904 muertes registradas en 1990. La tasa de mortalidad por edad descendió de 3,05 por 100 mil habitantes en 1990 a 0,96 por 100 mil en 2021. Esta tendencia descendente se observó en ambos sexos, aunque

la mortalidad masculina se mantuvo sistemáticamente superior a la femenina, con valores de EAPC de -2,44 en hombres y -3,26 en mujeres (7,8). El número absoluto de muertes globales por LLA infantil también se redujo en un 53%, pasando de 40.207 en 1990 a 18.871 en 2021. Esta disminución fue consistente en todos los grupos etarios, aunque el grupo de 5 a 9 años presentó de forma constante la mayor mortalidad absoluta. En general, las tasas de mortalidad evidenciaron una razón hombre/mujer (M/F) superior a 1, excepto en el grupo de 2 a 4 años, donde las tasas femeninas fueron transitoriamente mayores antes de 1992 (7-9).

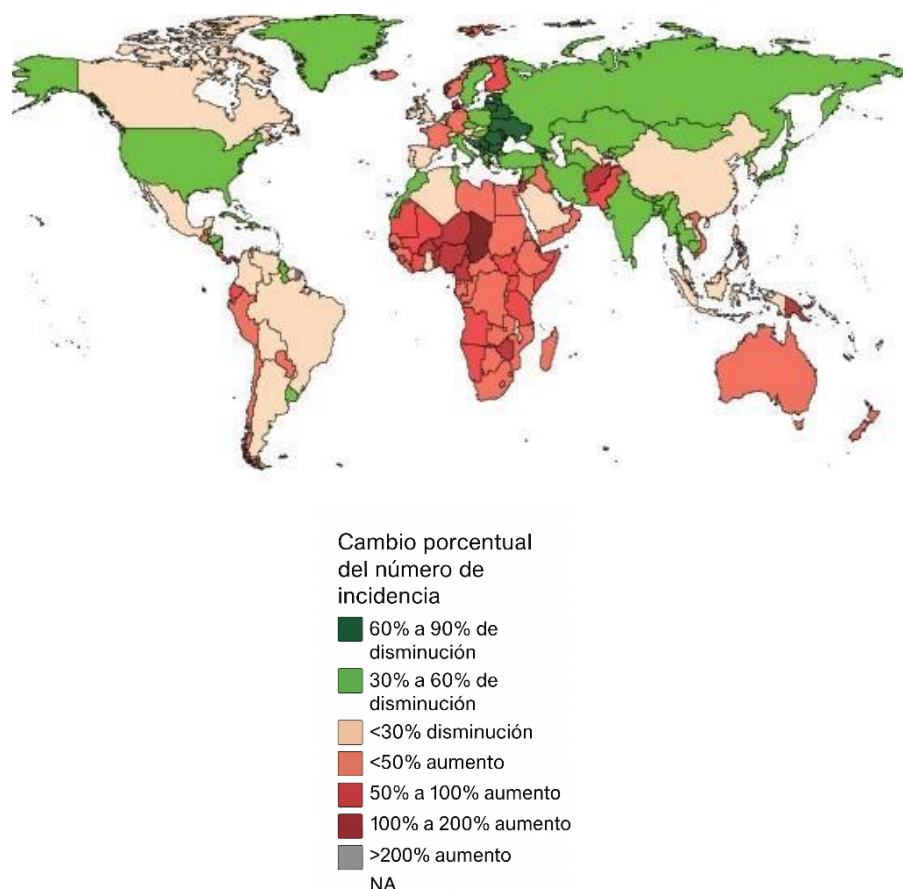


Figura 1. El cambio porcentual en los casos incidentes de leucemia linfocítica aguda infantil por países y territorios entre 1990 y 2021. **Fuente:** Yuyuan Hu (2024)

En Ecuador, el Observatorio Global del Cáncer estima una incidencia anual de aproximadamente 1.000 casos nuevos de neoplasias pediátricas y adolescentes (0-19 años). Según los registros del Ministerio de Salud Pública, el Hospital de Especialidades Pediátricas Baca Ortiz reportó 3.137 consultas externas en el área de oncohematología, con 550 casos diagnosticados de leucemia linfoblástica

aguda (LLA) y 48 de leucemias mieloides. Paralelamente, el Hospital Francisco Icaza Bustamante documentó 606 casos de LLA, junto con 213 tumores malignos del sistema nervioso central, 106 neoplasias renales, 215 linfomas, 88 casos de retinoblastoma y 89 tumores germinales gonadales, reflejando la carga epidemiológica y el espectro oncológico pediátrico en el país (10).

3.2 Etiología y factores de riesgo

La LLA es la neoplasia hematológica más usual en la infancia y presenta una etiología multifactorial compleja. Aunque su causa exacta se desconoce, se han identificado factores ambientales, radiación ionizante y tratamientos previos con quimioterapia o radioterapia que pueden contribuir a su desarrollo. A nivel genético, variantes somáticas en genes como *ARD5B*, *IKZF1* y *CDKN2A*, así como mutaciones germinales raras en *PAX5*, *ETV6* y *p53*, aumentan significativamente el riesgo de LLA, aunque la enfermedad no se considera familiar y no existen programas de detección infantil específicos. La interacción entre predisposición genética, factores ambientales, agentes terapéuticos y eventos infecciosos favorece la aparición de clones malignos durante la hematopoyesis temprana, lo que subraya la importancia de comprender estos mecanismos para la investigación, la prevención y la coordinación interinstitucional en el manejo pediátricos (8).

3.2.1 Factores Genéticos

La leucemogénesis pediátrica se fundamenta en alteraciones genéticas adquiridas o heredadas que predisponen a la transformación maligna de células progenitoras hematopoyéticas. La evidencia sugiere que muchos de estos eventos se originan durante la vida fetal, generando clones preleucémicos latentes que requieren estímulos adicionales para evolucionar hacia la enfermedad plena (1,8).

Entre las alteraciones recurrentes se destacan translocaciones cromosómicas específicas, como *ETV6-RUNX1*, asociada a LLA de buen pronóstico, y *KMT2A* (*MLL*), frecuente en lactantes y de peor pronóstico. Asimismo, mutaciones en genes reguladores del ciclo celular y la diferenciación hematopoyética, incluyendo *TP53*, *PAX5*, *IKZF1*, contribuyen a la inestabilidad genómica y favorecen la

proliferación descontrolada de precursores linfoides o mieloides. Los síndromes genéticos predisponentes (síndrome de Down, anemia de Fanconi y ataxia-telangiectasia), constituyen un factor adicional de riesgo, modulando tanto la susceptibilidad como la respuesta a tratamientos (2,11).

3.2.2 Factores Ambientales

La exposición a agentes ambientales, especialmente durante el desarrollo prenatal, puede inducir daño genotóxico en progenitores hematopoyéticos, facilitando la aparición de clones preleucémicos. Sustancias como benceno, pesticidas, solventes orgánicos y ciertos hidrocarburos aromáticos se han relacionado epidemiológicamente con un incremento de riesgo de LLA en niños (2,8).

La radiación ionizante también desempeña un papel relevante en la leucemogénesis, particularmente cuando la exposición ocurre durante períodos críticos del desarrollo fetal o en la primera infancia. Estudios poblacionales históricos muestran una relación dosis-dependiente entre radiación y riesgo de leucemia, subrayando la sensibilidad de la médula ósea en etapas tempranas del crecimiento hematopoyético (3,8).

3.2.3 Factores Terapéuticos Previos

Aunque infrecuente en la población pediátrica general, la leucemia puede surgir como consecuencia de exposiciones terapéuticas previas. La administración de agentes alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II en tratamientos oncológicos previos se ha relacionado con leucemias secundarias, con latencias que oscilan entre 2 y 7 años. Además, la inmunosupresión prolongada puede alterar la vigilancia inmune natural, permitiendo la expansión de clones hematopoyéticos alterados (8,12).

3.2.4 Factores Parentales y del Entorno

Diversos factores parentales y ambientales ejercen influencia moduladora sobre la aparición de leucemia en niños predispuestos. La edad avanzada de los progenitores, exposiciones prenatales a tabaco y alcohol, técnicas de fertilización

asistida y la residencia cercana a áreas industriales representan variables que incrementan el riesgo relativo de manera sutil, pero significativa cuando se combinan con predisposición genética (6,8).

3.2.5 Factores Infecciosos

Se ha planteado que las infecciones en etapas tempranas de la vida podrían actuar como detonantes de la transformación maligna en precursores hematopoyéticos. Patógenos virales como Epstein-Barr virus (EBV), algunos retrovirus humanos y ciertas infecciones bacterianas podrían generar un microambiente inflamatorio que promueve proliferación clonal y mutagénesis secundaria. Este modelo de “doble evento”, con predisposición genética seguida de estímulo ambiental o infeccioso, es consistente con la aparición de leucemia en poblaciones pediátricas previamente sanas. (1,8)

3.3 Base fisiopatológica

Ocasionada como producto del bloqueo en diferenciación de linfocitos durante la linfopoyesis, lo que provoca mutaciones sucesivas y descontroladas de linfocitos inmaduros y anormales. Estas células adquieren una capacidad incrementada de autorenovación en la médula ósea, presentando dificultad en su diferenciación y resistencia a señales de apoptosis. Aunque los factores determinantes aún no se encuentran totalmente esclarecidos, se han identificado como factores predisponentes para la diferenciación anómala de los blastos son causados ante la exposición a agentes genotóxicos ambientales, radios quimioterapéuticos y ciertas anomalías congénitas como el Sd. De Down, que predisponen al desarrollo de esta patología en los primeros años de vida.

3.3.1 Clasificación

Se la puede dividir de manera morfológica, inmunológica y genética, sin embargo, debido a la posible variabilidad de interpretación por parte de la clasificación morfológica por sí sola, esto la convierte en una clasificación poco objetiva. Actualmente la división inmunológica y citogenética es añadida como un

subtipo para la identificación, diferenciación y predicción pronóstica de esta enfermedad.

La OMS establece la clasificación de la LLA basándose en el inmunofenotipo de las células malignas, dividiendo a esta enfermedad en 3 subtipos los cuales se identifica a través de análisis de laboratorio como la citometría de flujo y los estudios citogenéticos descritos en la tabla I. En algunos casos poco comunes, la leucemia aguda puede mostrar características simultáneas de LLA y de leucemia mieloide aguda, a este tipo de presentación se la conoce como leucemia aguda de fenotipo mixto (13).

El anterior sistema de clasificación francoestadounidense-británico (FAB) organizaba a la LLA en función de la morfología de las células leucémicas. Sin embargo, la mayoría de los especialistas prefieren emplear la clasificación propuesta por la OMS, ya que incorpora métodos de laboratorio más modernos, lo que permite una caracterización más eficiente de los distintos tipos de LLA.

Tabla I. Clasificación de la OMS para la Leucemia Linfoblástica Aguda

Tipo de linfoblasto	Subtipo según la OMS
Célula B precursora	Leucemia o linfoma linfoblástico de células B, no especificado de otro modo.
Célula B precursora	Leucemia o linfoma linfoblástico de células B con anomalías citogenéticas recurrentes: • Con translocación entre los cromosomas 9 y 22 • Con translocación entre los cromosomas 4 y 11 en la región q23 • Con translocación entre los cromosomas 12 y 21 • Con hiperdiploidía (más de 50 cromosomas) • Con hiperdiploidía (menos de 50 cromosomas) • Con translocación entre los cromosomas 5 y 14 • Con translocación entre los cromosomas 1 y 19

Célula T precursora	Leucemia o linfoma linfoblástica de células T
------------------------	---

Nota: La clasificación de la leucemia linfoblástica aguda se basa en los subtipos celulares y las anomalías citogenéticas. **Fuente:** OMS (2016)

3.3.2 Morfológica

La tipificación morfológica de la LLA, desarrollada hace aproximadamente veinte años por el consorcio Franco-americano-británico (FAB), se fundamenta en el análisis citológico de las células leucémicas mediante microscopía óptica. Este esquema clasifica las células considerando características como el tamaño celular, el grado de maduración nuclear, y la presencia de nucléolos y vacuolización citoplasmática, con el objetivo de definir subtipos específicos de LLA. Según estos criterios, se reconocen tres categorías morfológicas principales:

1. L-1: células homogéneas, de reducido tamaño y citoplasma escaso, con escasa indiferenciación nuclear.
2. L-2: células de morfología heterogénea, con variabilidad en el tamaño, presencia evidente de nucléolos y grado moderado de inmadurez nuclear.
3. L-3 (tipo Burkitt): células grandes, altamente indiferenciadas, con nucléolos prominentes y citoplasma abundante, frecuentemente con vacuolización citoplasmática notable.

3.3.3 Inmunobiológica

Desde el punto de vista inmunobiológico, la LLA se clasifica en tres subtipos de linaje B y un subtipo de linaje T:

1. Pre-B temprano: corresponde al subtipo más frecuente, presente en aproximadamente el 65% de los casos, caracterizado por la expresión del marcador CD10⁺ (9,14).
2. Pre-B: representa cerca del 20% de los casos, asociado con la presencia de inmunoglobulina citoplasmática positiva (Ig⁺) (9,14).

- 3. B madura o tipo Burkitt: es menos común y se caracteriza por la expresión de CD19⁺, CD22⁺ e inmunoglobulina de superficie (slg⁺) (9,14).
- 4. Pre-T: constituye alrededor del 13% de los casos a nivel mundial, con afectación de los marcadores CD2⁺, CD3⁺ y CD7⁺ (9,14).

3.3.4 Citogenética

La clasificación citogenética permite identificar anomalías cromosómicas y moleculares mediante técnicas como el cariotipo convencional y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH). Estos métodos facilitan la determinación del fenotipo leucémico, así como la evaluación pronóstica y la selección del tratamiento más adecuado (15).

Es posible evidenciar una o varias alteraciones numéricas o estructurales, entre las que se incluyen translocaciones, inversiones y deleciones. Entre las anomalías numéricas, la más frecuente es la hiperdiploidía (número de cromosomas >51), observada principalmente en población pediátrica, con una incidencia estimada del 30-40%. Este subtipo se asocia a un pronóstico favorable, debido a que las células leucémicas hiperdiploides presentan una mayor susceptibilidad a la apoptosis durante el tratamiento, relacionada con una acumulación intracelular aumentada de metotrexato, lo que genera una mayor sensibilidad al fármaco. Dado que las translocaciones cromosómicas constituyen otro grupo de anomalías frecuentes en la leucemia linfoblástica aguda, descritas en la tabla II (9,14).

Tabla II. Principales translocaciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda

Traslocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t (1:19)(q23; p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis. Necesario en tratamiento intensivo
T (9:22)(q34; p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia

T (4:11)(q21; p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante, hiperleucocitosis. Mal pronóstico
T (12:21)(p13; q22)	25% de las LLA B pre	TEL-AML	Fenotipo B, buen pronóstico. Marcada sensibilidad a la asparaginasa

Nota: fuente: Toksvang LN (2021)

3.4 Diagnóstico inicial en atención primaria

El papel de la atención primaria es la sospecha clínica ante síntomas inespecíficos como la fiebre persistente, fatiga, palidez, equimosis o sangrado, dolor óseo, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y en varias ocasiones las infecciones recurrentes. Ante estos hallazgos, el primer paso es solicitar un hemograma completo y frotis de sangre periférica (16,17). Sin embargo, la Sociedad estadounidense de Oncología Clínica ASCO, anexa también la realización de una aspiración de médula ósea (18).

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio observadas durante el diagnóstico de la LLA reflejan la infiltración medular y afectación sistémica característica de esta neoplasia. En la Tabla III se resumen los hallazgos más frecuentes reportados en pacientes pediátricos. Una revisión sistemática y metaanálisis realizada en pacientes con LLA identificó 34 síntomas, de los cuales, la fatiga, falta de energía, boca seca, falta de apetito, sudoración y sensación de irritabilidad se presentaron en un 60% de los casos. Al contrastar con revisiones sistemáticas en sobrevivientes con cáncer infantil, Hong et al. reportaron una prevalencia combinada del 39% en fatiga, 40% para paciente con boca seca, 31% falta de apetito y 14% para sudoración. Lo cual explica por qué al culminar con el tratamiento la mayoría de los síntomas se resuelven. Los síntomas psicológicos como irritabilidad (60,0%), preocupación (42,5%), depresión (27,6%) y ansiedad (24,8%) han recibido escasa atención, lo que podría explicar la ausencia de estrategias efectivas de manejo durante el curso de la enfermedad (19,20).

Tabla III. Manifestaciones clínicas y de laboratorio al diagnóstico.

Características clínicas y de laboratorio	% de los pacientes
Síntomas y hallazgos en la exploración	
▪ Hepatoesplenomegalia	68 %
▪ Esplenomegalia	62 %
▪ Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	61 %
▪ Adenopatía	50 %
▪ Sangrado (púrpura, petequias...)	48 %
▪ Dolor óseo	23 %
Hallazgos de laboratorio	
Recuento de leucocitos mm^3	
▪ $< 10.000 \text{ mm}^3$	53 %
▪ $10.000\text{--}49.000 \text{ mm}^3$	37 %
▪ $> 50.000 \text{ mm}^3$	10 %
Hemoglobina	
▪ $< 7.0 \text{ g/dl}$	43 %
▪ $7.1\text{--}10.9 \text{ g/dl}$	45 %
▪ $> 11 \text{ g/dl}$	12 %
Recuento plaquetas	
▪ $< 20.000 \text{ mm}^3$	47 %
▪ $20.000\text{--}99.000 \text{ mm}^3$	28 %
▪ $> 100.000 \text{ mm}^3$	25 %
Morfología linfoblastos	
▪ L1	84 %
▪ L2	15 %
▪ L3	1 %

Nota. *L1: linfoblastos pequeños y uniformes, L2: linfoblastos grandes y heterogéneos, L3: linfoblastos grandes con vacuolas citoplasmáticas. **Fuente:** Xiaoyan Lan (2023)

La sospecha de leucemia se manifiesta en el hemograma con citopenias (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y blastos en sangre periférica, otras pruebas útiles incluyen el panel metabólico completo, función hepática y estudios de coagulación. Además, se debe considerar la radiografía para el dolor articular y los análisis de orina, hemocultivo y urocultivo para evaluar el estado de infección (**Figura 2**) (17,18,21).

En el primer nivel, no se realiza pruebas confirmatorias como aspirado de médula ósea, inmunofenotipo ni estudios genéticos, ya que, estos están indicados tras la derivación a un centro de referencia, sin embargo, es fundamental iniciar medidas de soporte y referir de manera urgente, en resumen, el primer nivel se centra en 1) sospecha clínica, 2) hemograma y frotis periférico 3) estudios básicos para complicaciones y 4) referencia urgente al segundo o tercer nivel.

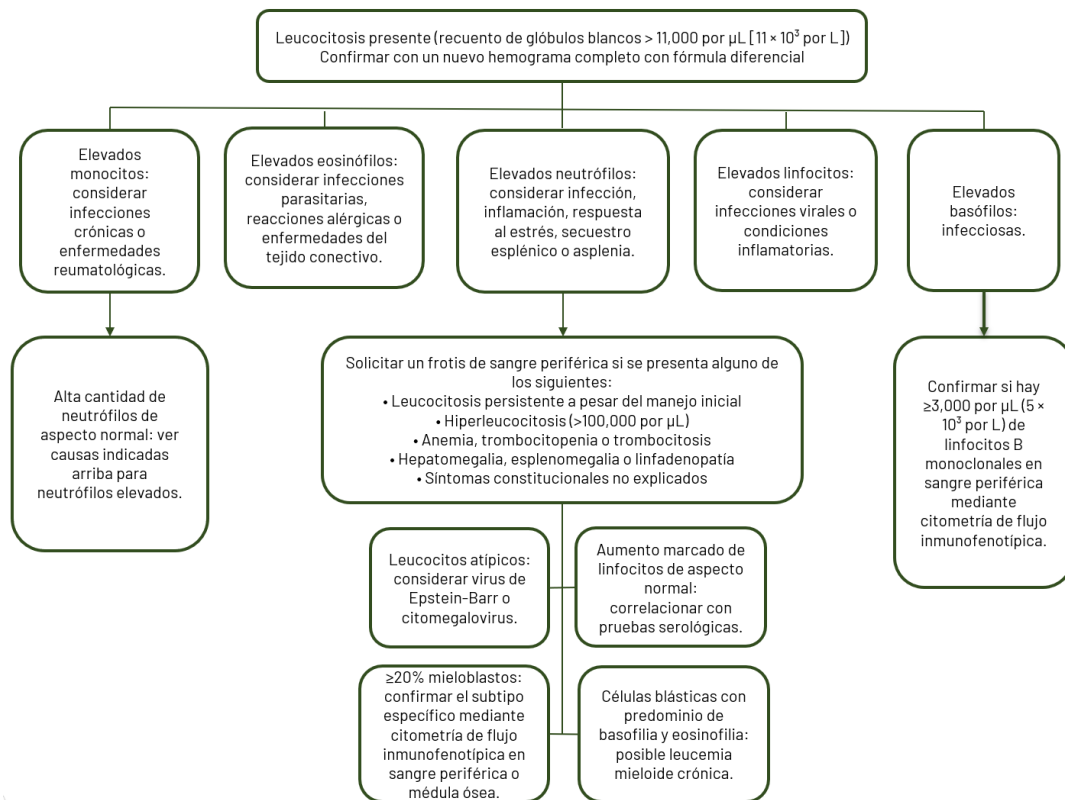


Figura 2. Algoritmo para la evaluación de posible leucemia. **Fuente:** Gbenjo JTC (2023)

3.5 Derivación oportuna y coordinación interinstitucional

La leucemia linfoblástica aguda constituye la neoplasia hematológica maligna más común en la población menor de 15 años y su pronóstico depende de la detección temprana y tratamiento oportuno mediante el establecimiento de una red asistencial eficiente que garantice la continuidad del cuidado. En este contexto, la Atención Primaria de Salud (APS) se rige como el pilar fundamental del Sistema Nacional de Salud ecuatoriano, actuando no solo como el primer contacto entre la población y el sistema sanitario, sino también como el eje articulador del modelo de atención integral, familiar, comunitario e intercultural (MAIS-FCI) (9,14).

El Estado ecuatoriano ha consolidado una política de universalidad y gratuidad, orientada hacia la equidad y la eficiencia. Dentro de este marco, la implementación de un subsistema de referencia y contrarreferencia representa un componente estructural indispensable para garantizar la atención continua y oportuna de los pacientes pediátricos afectados por patologías de alta complejidad como la LLA. Este subsistema constituye un conjunto de procesos asistenciales y administrativos interdependientes, que operan bajo normas técnicas uniformes, asegurando la trazabilidad del paciente desde el nivel primario hasta los centros de alta especialización y su eventual retorno al ámbito comunitario (9,14).

DATOS DEL ESTABLECIMIENTO DE ORIGEN Y USUARIO / PACIENTE									
INSTRUCCION DEL SISTEMA		UNICÓDIGO	ESTABLECIMIENTO DE SALUD		TÍTULO/GRUPO	NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA ÚNICA		NÚMERO DE ARCHIVO	
		2226							
PRIMER APELLIDO		SEGUNDO APELLIDO		PRIMER NOMBRE		SEGUNDO NOMBRE	SEXO	FECHA NACIMIENTO	EDAD
TELÉFONO (CELULAR O CONDICIONAL)				REFERENCIA		DERIVACIÓN			
						MOTIVO ☐ 1. Asistencia general ☐ 2. Póliza de seguro social ☐ 3. Faltas de equipamiento ☐ 4. Seguro de vida activo ☐ 5. Pólizas de rehabilitación			
LUGAR DE RESIDENCIA ACTUAL		LUGAR DE NACIMIENTO		FAMILIAR					
B. DATOS DEL ESTABLECIMIENTO AL CUAL SE REPIERE - DERIVA									
INSTRUCCION DEL SISTEMA		ESTABLECIMIENTO DE SALUD		TÍTULO/GRUPO		NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA ÚNICA		NÚMERO DE ARCHIVO	
C. RESUMEN CLÍNICO									
E. DIAGNÓSTICO									
PRIMARIO/SECUNDARIO/OTRO (SELECCIONAR UNO)		CR	PRE	DEF			CR	PRE	DEF
1.					A.				
2.					B.				
3.					C.				
F. DATOS DEL PROFESIONAL RESPONSABLE									
TÍTULO (SELECCIONAR UNO)		EDAD (EN AÑOS)	CÓDIGO PROFESIONAL		PRIMER APELLIDO		SEGUNDO APELLIDO		
G. EVALUACIÓN DE LA REFERENCIA / DERIVACIÓN									
REFERENCIA JUSTIFICADA		SI	NO	DERIVACIÓN JUSTIFICADA		SI	NO		
CONTRAREFERENCIA ☐ REFERENCIA INVERSA ☐									
A. DATOS DEL ESTABLECIMIENTO CUAL CONTRAREFERENCIA O SE REALIZA LA REFERENCIA INVERSA									
INSTRUCCION DEL SISTEMA		UNICÓDIGO	ESTABLECIMIENTO DE SALUD		TÍTULO/GRUPO	NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA ÚNICA		NÚMERO DE ARCHIVO	
B. DATOS DEL ESTABLECIMIENTO AL CUAL SE CONTRAREFERENCIA O SE REALIZA REFERENCIA INVERSA									
INSTRUCCION DEL SISTEMA		ESTABLECIMIENTO DE SALUD		DE PREP		FECHA (AAAA-MM-DD)			
C. RESUMEN DEL CUADRO CLÍNICO									
D. HALLAZGOS RELEVANTES DE EXÁMENES Y PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS									
E. TRATAMIENTOS Y PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS REALIZADOS									
F. DIAGNÓSTICO									
PRIMARIO/SECUNDARIO/OTRO (SELECCIONAR UNO)		CR	PRE	DEF			CR	PRE	DEF
1.					A.				
2.					B.				
3.					C.				
G. TRATAMIENTO RECOMENDADO A SEGUIR EN ESTABLECIMIENTO DE SALUD AL CUAL SE CONTRAREFERENCIA									
H. DATOS DEL PROFESIONAL RESPONSABLE									
TÍTULO (SELECCIONAR UNO)		EDAD (EN AÑOS)	CÓDIGO PROFESIONAL		PRIMER APELLIDO		SEGUNDO APELLIDO		
NÚMERO DE DOCUMENTO DE CERTIFICACIÓN				FIRMA				SELLO	

Figura 3. Formulario de Referencia - Contrareferencia. **Fuente:** Ministerio de salud pública (2021)

El procedimiento de derivación mediante el formulario 053 presentado en la **figura 3**, debe ser ejecutado por profesionales de la salud competentes, sustentado en criterios clínicos y en las guías de práctica clínica vigentes. La adecuada cumplimentación es una acción de relevancia técnica y ética que garantiza la comunicación efectiva entre niveles de atención. A su vez, la referencia oportuna requiere de una coordinación interinstitucional fluida entre los establecimientos del Sistema Nacional de Salud, donde la interoperabilidad de la información clínica y la gestión logística se convierten en determinantes del éxito terapéutico (14).

En el abordaje de la LLA, la derivación temprana desde la APS hacia los servicios oncohematológicos especializados resulta esencial para reducir los tiempos diagnósticos y optimizar las probabilidades de remisión. La falta de articulación o

la dilación en el proceso de referencia pueden traducirse en un impacto negativo sobre la sobrevivida global y su calidad de vida (9). No obstante, la APS no debe concebirse únicamente como un filtro de acceso, sino como un componente estratégico que coordina, acompaña y supervisa la trayectoria asistencial del niño y su familia a lo largo del continuum de la atención.

3.6 Tratamiento

En las últimas décadas, los avances en el manejo terapéutico de la leucemia han favorecido que la investigación se centre en la caracterización de factores pronósticos descritos en la tabla IV, los cuales permiten anticipar la respuesta al tratamiento. La identificación de estos factores resulta esencial para definir con precisión el grupo de riesgo de cada paciente y establecer el grado de intensidad de los esquemas quimioterápicos. Asimismo, los elementos que condicionan la probabilidad de curación constituyen un criterio fundamental en la decisión terapéutica, particularmente en lo que respecta a la selección de pacientes en primera remisión para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos(22).

Los principales factores pronósticos se definen a partir de un conjunto de variables clínicas, biológicas y genómicas que se manifiestan desde el momento del diagnóstico y que condicionan la evolución de la enfermedad. Dentro de estos, la presentación clínica inicial, las características fenotípicas y moleculares de las células leucémicas, así como la respuesta temprana al tratamiento, constituyen indicadores de gran relevancia. En los contextos donde se dispone de mayores recursos diagnósticos, los protocolos terapéuticos incorporan un abordaje multidimensional de estratificación del riesgo, el cual integra parámetros como la cuantificación de la enfermedad residual mínima (ERM), la respuesta inicial a glucocorticoides, el perfil inmunofenotípico, las alteraciones citogenéticas y moleculares, la edad al diagnóstico y el recuento leucocitario (23,24).

Uno de los determinantes pronósticos de mayor relevancia es la enfermedad residual mínima (ERM), entendida como la persistencia de blastos leucémicos viables tras la administración de la quimioterapia de inducción. La detección de una sola célula maligna entre 10 000 células hematopoyéticas normales ($\geq 0,01$ %) se

considera un resultado positivo y clínicamente significativo. La presencia de ERM constituye un indicador sensible de la eficacia del tratamiento y de la respuesta biológica del paciente frente al mismo, permitiendo estimar con mayor precisión la carga residual de la enfermedad y, en consecuencia, el riesgo potencial de recaída (25).

El abordaje terapéutico de primera línea se organiza en diferentes fases secuenciales. La fase de inducción constituye el primer paso crítico, orientado a lograr la remisión completa mediante la erradicación de la mayor parte de la masa leucémica. Esta etapa se fundamenta en la administración de glucocorticoides en combinación con agentes citostáticos. Entre los fármacos más empleados se encuentran la prednisona y la dexametasona, los cuales, han demostrado eficacia significativa y se mantienen como pilares esenciales dentro de los protocolos terapéuticos contemporáneos (26).

La fase de consolidación de la remisión y la terapia de mantenimiento, contemplan la administración combinada de agentes citostáticos por vía sistémica y profilaxis intratecal, con el objetivo de erradicar focos residuales de blastos y prevenir la infiltración meníngea. En este contexto, los glucocorticoides incluyen la inhibición de la síntesis de citocinas, la modulación de la expresión de oncogenes, la detención del ciclo celular y la activación de vías apoptóticas. Por su parte, los citostáticos ejercen su acción mediante la interferencia en diferentes fases del ciclo celular, limitando la proliferación y división de las células neoplásicas o promoviendo su apoptosis. Entre los fármacos más utilizados en estas fases se destacan el metotrexato, daunorrubicina, doxorrubicina, vincristina, citarabina, ciclofosfamida, tioguanina y 6-mercaptopurina. La duración global del tratamiento, que integra todas las fases terapéuticas, suele extenderse entre dos y tres años, con variaciones según el protocolo aplicado y la respuesta individual del paciente (27).

Tabla IV. Factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda en niños.

Variable	Factor favorable	Factor adverso	Uso en el riesgo
Características demográficas y clínicas			
Edad	1- <10 años	<1 año o ≥10 años	Parte del grupo NCI
Sexo	Femenino	Masculino	—
Raza / etnia	Blanca, asiática	Negra, Hispana, Nativa americana	—
Recuento leucocitario	<50,000/mm ³	≥50,000/mm ³	Parte del grupo NCI
Características biológicas o genéticas de las células leucémicas			
Inmunofenotipo	Linaje B	Linaje T	Define terapia base
Citogenética	<i>ETV6-RUNX1</i> , hiperdiploidía	<i>BCR-ABL1</i> , <i>MLL</i> , hiperdiploidía	Define intensidad terapéutica
Genómica	Deleciones <i>ERG</i>	<i>IKZF1</i> o cromosoma Filadelfias	Riesgo alto o terapia dirigida
Respuesta temprana al tratamiento			
Respuesta a 1 semana de terapia con glucocorticoides	Buena respuesta a prednisona (<1000 blastos/mm ³)	Mala respuesta a prednisona (≥1000 blastos/mm ³)	Fácil de medir y utilizada por muchos grupos; puede ser reemplazada por MRD
Blastos en médula ósea después de 1-2 semanas de terapia multiactiva	Médula M1 (<5% blastos)	No médula M1 (≥5% blastos)	Fácil de medir y utilizada previamente por muchos grupos; ahora está siendo reemplazada por MRD
Cuantificación de MRD durante o al final de la inducción	<0.01%, indetectable	≥0.01%	Principal factor pronóstico; crítico para

la estratificación
moderna del riesgo

Nota. *HSCT denota trasplante de células madre hematopoyéticas, MRD enfermedad mínima residual, y NCI Instituto Nacional del Cáncer. **Fuente:** Hunger S, Mullighan C (2025)

A lo largo de las últimas décadas, múltiples grupos cooperativos han evaluado la eficacia de protocolos específicos y sus modificaciones en el tratamiento pediátrico, contribuyendo al perfeccionamiento progresivo de las estrategias terapéuticas. Un ejemplo representativo es el ensayo AIEOP-BFM ALL 2000, desarrollado entre julio de 2000 y julio de 2006 en 127 centros internacionales, que incluyó a 4.839 pacientes pediátricos y adolescentes entre 1 y 17 años. Los resultados evidenciaron una supervivencia libre de eventos a cinco años del 83,9 % y una supervivencia global del 90,5 %, cifras que reflejan el impacto positivo de la estratificación del riesgo y del ajuste en la intensidad terapéutica. No obstante, el estudio también documentó la aparición de toxicidades asociadas al tratamiento, siendo la más prevalente la infección bacteriana durante la fase de inducción (43 %), de las cuales aproximadamente el 43 % se clasificaron como potencialmente letales (24,28).

Además de la quimioterapia, la radioterapia se emplea en el tratamiento de grupos selectos de pacientes. En décadas pasadas, la irradiación craneoespinal constituía un componente central del manejo de la enfermedad; sin embargo, en la actualidad su uso se limita a casos específicos y depende del estado del sistema nervioso central al momento del diagnóstico (11). Para evaluar la afectación del SNC, se utilizan criterios estandarizados: el estado 1 corresponde a la ausencia de afectación; el estado 2 se define por pleocitosis $\leq 5/\mu\text{L}$ con blastos claramente identificables en el citocentrifugado del líquido cefalorraquídeo que ha sido contaminado con sangre; y el estado 3 incluye punciones lumbares no traumáticas con pleocitosis $> 5/\mu\text{L}$, evidencia de daño cerebral o meníngeo en estudios de

imagen, o la presencia de síntomas neurológicos. Estos criterios permiten determinar de manera precisa qué pacientes se beneficiarían de la radioterapia, optimizando así la eficacia del tratamiento y reduciendo la exposición innecesaria a sus efectos secundarios (12).

3.6.1 Terapia de mantenimiento

A pesar de que la vincristina y la prednisona lograron inducir remisión completa en más del 80% de los pacientes evaluados, continuar únicamente con este tratamiento resultó insuficiente para mantener la remisión inicial. El Southwestern Oncology Group realizó un ensayo clínico en el que se emplearon tres terapias de mantenimiento por vía oral 6-mercaptopurina, metotrexato o ciclofosfamida, siendo este el primer estudio en demostrar la eficacia de la terapia de mantenimiento (29).

La duración óptima de la terapia de mantenimiento depende de la estructura e intensidad de la quimioterapia previa. Por ejemplo, el ensayo BFM 81/83 aleatorizó a los pacientes a recibir un régimen de mantenimiento corto o largo, con una duración total del tratamiento de dieciocho y veinticuatro meses respectivamente, mostrando una superioridad clara del mantenimiento prolongado (30). Sin embargo, otros estudios, como la serie AIEOP 1979, que comparó tratamientos de dos y tres años, no evidenciaron ventajas en prolongar la terapia (31).

Históricamente, ciertos grupos cooperativos, incluido el Children's Oncology Group, prolongaban la terapia de mantenimiento en niños varones para compensar resultados generalmente inferiores en comparación con las niñas (32). No obstante, la intensificación y refinamiento de los protocolos, extender la fase de mantenimiento ha demostrado ser menos eficaz para cerrar la brecha de supervivencia entre sexos, motivo por el cual los ensayos clínicos actuales suelen aplicar una duración uniforme de la terapia (33).

La administración de pulsos mensuales de vincristina combinados con corticosteroides, característica de los protocolos contemporáneos del Children's Oncology Group, demostró su eficacia por primera vez en el ensayo CCG-161 (34).

Sin embargo, el ensayo AALL0932 evidenció que la frecuencia de los pulsos cada cuatro o doce semanas no afectó significativamente la supervivencia libre de eventos o global (35). De manera consistente, estudios posteriores como el ensayo I-BFM-SG ALL IR 95 y el ensayo japonés ALL-B12 no mostraron mejoras en la supervivencia al intensificar esta terapia en pacientes con LLA de riesgo intermedio o estándar (36).

Otro aspecto de importancia, es la elección del glucocorticoide dentro de los esquemas de tratamiento. En este sentido, la dexametasona presenta ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas relevantes frente a la prednisona, ya que posee una vida media más prolongada tanto en plasma como en líquido cefalorraquídeo, además de una mayor capacidad de penetración en el sistema nervioso central. Estas propiedades confieren a la dexametasona una eficacia superior en la profilaxis y tratamiento de la infiltración meníngea, lo que explica su inclusión preferencial en diversos protocolos terapéuticos pediátricos contemporáneos (37).

Diversas investigaciones clínicas, entre ellas las desarrolladas por el Grupo de Cáncer y Leucemia B, así como los ensayos CCG-1922 y AIEOP-BFM 2000, han aportado evidencia sólida acerca del impacto de la elección del glucocorticoide en los resultados terapéuticos de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). En particular, la dexametasona ha demostrado reducir de manera significativa la incidencia de recaídas en el sistema nervioso central, además de mejorar la supervivencia libre de enfermedad. Este beneficio se ha observado con mayor claridad en subgrupos específicos, como los pacientes con LLA de estirpe T y aquellos con respuesta favorable a la prednisona durante la fase inicial del tratamiento, lo que respalda su empleo en protocolos terapéuticos dirigidos a optimizar el control de la enfermedad y prolongar la supervivencia a largo plazo (38,39).

3.7 Apoyo psicosocial y familiar

El apoyo psicosocial y familiar debe ser integral, multidisciplinario y adaptado a las necesidades evolutivas del paciente y su familia. La literatura médica enfatiza en la intervención temprana y continua, el establecimiento de ciertos parámetros

claves para llevar a cabo esta interacción. Es relevante la evaluación y seguimiento psicológico para detectar la depresión, la ansiedad y los diversos trastornos emocionales, tanto en el paciente pediátrico como en los cuidadores, desde el diagnóstico y durante todo el proceso terapéutico (40).

Esta intervención debe realizarse con profesionales especializados, tales como psicólogos, médicos oncológicos o trabajadores sociales especialistas en vida infantil, para proporcionar estrategias de afrontamiento, educación en la enfermedad y el tratamiento. Estas intervenciones deben tener explicaciones apropiadas para la edad, con la debida preparación para los procedimientos médicos y asistencia en la adaptación escolar y social (41). La promoción de la adaptación social, el desarrollo de habilidades sociales y la prevención de conductas problemáticas, puede ser manejado con la integración en actividades grupales y el acompañamiento en la reintegración escolar, puesto que estos factores mejoran la adaptación social y el bienestar psicológico del paciente pediátrico (42)

Por otro lado, el apoyo en la orientación y acceso a recursos electrónicos prácticos, que abarquen aspectos financieros, laborales y educativos para poder responder dudas y facilitar el vínculo familiar con comunidades de apoyo. Permiten de cierta manera reducir la sobrecarga cognitiva y emocional, en las distintas fases de la enfermedad empezando por el diagnóstico y continuando con las distintas fases del tratamiento (43). En resumen, el abordaje psicosocial y familiar debe ser proactivo, personalizado y sostenido con énfasis en la detección precoz de dificultades, la información y el acompañamiento continuo, mediante la promoción de redes de apoyo social y familiar como recomiendan las guías y estudios actualizados.

4. CONCLUSIONES

El abordaje integral de la leucemia linfoblástica aguda demanda una visión coordinada del sistema sanitario, en la que la atención primaria cumple un papel determinante en la detección temprana y en la articulación del proceso diagnóstico-terapéutico. La capacidad del primer nivel para identificar signos de alarma, iniciar estudios básicos y activar de manera oportuna la red de referencia define el pronóstico de los pacientes, por lo cual su fortalecimiento junto con una comunicación interinstitucional efectiva constituye la base para garantizar la continuidad del cuidado y reducir los tiempos diagnósticos.

Los avances terapéuticos actuales han mejorado significativamente los resultados clínicos. Sin embargo, la implementación de estas estrategias en entornos con recursos limitados representa un reto que exige innovación, inversión y capacitación continua del personal de salud. Del mismo modo, el componente psicosocial y familiar debe mantenerse como un eje transversal del tratamiento, garantizando acompañamiento emocional, orientación educativa y apoyo social a lo largo de todas las fases de la enfermedad. Esta atención humanizada potencia la adherencia, la resiliencia y la calidad de vida del paciente y su entorno. A futuro, la investigación deberá centrarse en el desarrollo de herramientas predictivas accesibles para la detección precoz, la optimización de la coordinación interinstitucional mediante sistemas digitales integrados y la validación de intervenciones psicosociales adaptadas a contextos locales.

5. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

E.E.B.A.: Participó en la concepción y diseño del capítulo, elaboración de la metodología de búsqueda y análisis bibliográfico, redacción de la introducción, tratamiento y derivación, así como en la supervisión general del trabajo.

C.A.C.L.: Contribuyó en la recopilación, organización y sistematización de la información científica; redactó los apartados de diagnóstico, manifestaciones clínicas y apoyo psicológico, además de participar en la estructuración visual del contenido.

J.M.M.P.: Elaboró los apartados de etiología y epidemiología, validó la información científica y colaboró en la revisión técnica y bibliográfica del manuscrito.

A.D.N.J.: Desarrolló el apartado de fisiopatología, participó en la estructuración metodológica y en el análisis formal del contenido, así como en la presentación visual del capítulo. Todos los autores participaron en Redacción – revisión y edición, revisaron críticamente el manuscrito, aprobaron su versión final y consintieron su publicación.

6. REFERENCIAS

1. Tan BJY, Sugata K, Reda O, Matsuo M, Uchiyama K, Miyazato P, et al. HTLV-1 infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/lymphoma. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2021 Dec 15;131(24). <https://doi.org/10.1172/JCI150472>
2. Liu S, Hu B, Zhang J. Epidemiological characteristics and influencing factors of acute leukemia in children and adolescents and adults: a large population-based study. *Hematology* [Internet]. 2024 Dec 31;29(1). <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2327916>
3. Kello M, Kuruc T, Petrova K, Goga M, Michalova Z, Coma M, et al. Pro-Apoptotic Potential of Pseudevernia furfuracea (L.) Zopf Extract and Isolated Physodic Acid in Acute Lymphoblastic Leukemia Model In Vitro. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 Dec 16;13(12):2173. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122173>
4. Ding F, Deng L, Xiong J, Cheng Z, Xu J. Analysis of global trends in acute lymphoblastic leukemia in children aged 0–5 years from 1990 to 2021. *Front Pediatr* [Internet]. 2025 Mar 13;13. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1542649>
5. Breakey VR, Sutradhar R, Nathan PC, Patel S, Wheaton L, Li Q, et al. Rates and predictors of visits to primary care physicians during and after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A population-based cohort study. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2023 Oct 3;70(10). <https://doi.org/10.1002/pbc.30610>
6. Shimizu K, Luhulla K, Msoffe M, Chambega C, Mahawi S, Ewald P, et al. Clinical characteristics and outcomes of paediatric acute lymphoblastic leukaemia in a tertiary hospital in Tanzania: a single-centre observational study. *Trop Med Health* [Internet]. 2025 May 27;53(1):76. <https://doi.org/10.1186/s41182-025-00760-2>
7. Hu Y, Liu Y, Fu J, Liu Y, Wang H, Song Y. Global, regional, and national burden of acute lymphoblastic leukemia in children: Epidemiological

- trends analysis from 1990 to 2021. *iScience* [Internet]. 2024 Dec;27(12):111356. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111356>
8. Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers* (Basel) [Internet]. 2021 May 8;13(9):2256. <https://doi.org/10.3390/cancers13092256>
 9. Ahmad I, Ghafoor T, Ullah A, Naz S, Tahir M, Ahmed S, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Prognostic Factors: 10 Years' Experience From a Low- and Middle-Income Country. *JCO Glob Oncol*. 2023 Jun;(9). <https://doi.org/10.1200/GO.22.00288>
 10. María Raquel Recalde Bermeo, Cecilia Alejandra García Ríos, Anabela del Rosario Criollo Criollo. Calidad de vida en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia por diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. *REVISTA EUGENIO ESPEJO* [Internet]. 2022 Jan 11;16(1):29–38. <https://doi.org/10.37135/ee.04.13.04>
 11. van den Brand M, Rijntjes J, Möbs M, Steinhilber J, van der Klift MY, Heezen KC, et al. Next-Generation Sequencing-Based Clonality Assessment of Ig Gene Rearrangements. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2021 Sep;23(9):1105–15. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.06.005>
 12. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Dec 5;13(1):70. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00905-2>
 13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [Internet]. 2016 May 19;127(20):2391–405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
 14. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Subsistema de referencia, derivación, contrareferencia, referencia inversa y transferencia del

- Sistema Nacional de Salud [Internet]. 1a edición. Quito: Dirección Nacional de Normalización, Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2014.
15. Huguet F, Récher C. Leucemia linfoblástica aguda. EMC - Tratado de Medicina [Internet]. 2024 Mar;28(1):1-6. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(23\)48737-5](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(23)48737-5)
 16. Domínguez-Rojas JA, Rojas-Soto N, Vásquez-Hoyos P, Coronado Munoz AJ. Difficult acute lymphoblastic leukaemia diagnosis in a paediatric patient with mixed presentation of COVID-19 acute respiratory failure and multisystemic inflammatory syndrome. BMJ Case Rep. 2022 May 20;15(5). <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-248478> PMID:35606038
 17. Gbenjo JTC, McCrary GLM, Wilson SE. Leukemia: What Primary Care Physicians Need to Know. Am Fam Physician. 2023 Apr;107(4):397-405. PMID: 37054416
 18. Mancero Rodríguez MJ, Arellano Salinas KD la P, Santo Cepeda KA, Rodríguez Revelo ME. Leucemia linfoblástica aguda diagnostico. RECIMUNDO. 2020. p. 53-63. [https://doi.org/10.26820/recimundo/4.\(2\).mayo.2020.53-63](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(2).mayo.2020.53-63)
 19. Lan X, Wu J, Liao Z, Wu Y, Hu R. Prevalence of symptoms in children with acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2023 Nov 15;23(1):1113. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11581-z>
 20. Hong HC, Min A, Kim YM. A systematic review and pooled prevalence of symptoms among childhood and adolescent and young adult cancer survivors. J Clin Nurs. 2023 May 10;32(9-10):1768-94. <https://doi.org/10.1111/jocn.16201>
 21. de Haas V, Ismaila N, Advani A, Arber DA, Dabney RS, Patel-Donnelly D, et al. Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2019 Jan 20;37(3):239-53. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01468>

22. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ. Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2020 Jan 6;11. <https://doi.org/10.1177/2040620720910023>
23. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Oct 15;373(16):1541–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1400972>
24. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* [Internet]. 2016 Apr 28;127(17):2101–12. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-670729>
25. Malczewska M, Kośmider K, Bednarz K, Ostapińska K, Lejman M, Zawitkowska J. Recent Advances in Treatment Options for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Apr 16;14(8):2021. <https://doi.org/10.3390/cancers14082021>
26. Toksvang LN, Lee SHR, Yang JJ, Schmiegelow K. Maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: basic science and clinical translations. Vol. 36, *Leukemia*. Springer Nature; 2022. p. 1749–58. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01591-4> PMID:35654820
27. Lejman M, Kuśmierczuk K, Bednarz K, Ostapińska K, Zawitkowska J. Targeted Therapy in the Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia—Therapy and Toxicity Mechanisms. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Sep 11;22(18):9827. <https://doi.org/10.3390/ijms22189827>
28. Hayashi H, Makimoto A, Yuza Y. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Historical Perspective. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024 Feb 8;16(4):723. <https://doi.org/10.3390/cancers16040723>
29. Frei E, Freireich EJ, Gehan E, Pinkel D, Holland JF, Selawry O, et al. Studies of Sequential and Combination Antimetabolite Therapy in Acute Leukemia: 6-Mercaptopurine and Methotrexate. *Blood* [Internet]. 1961 Oct 1;18(4):431–54. <https://doi.org/10.1182/blood.V18.4.431.431>

30. Schrappe M, Beck J, Brandeis W, Feickert H, Gadner H, Graf N, et al. Die Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter: Ergebnisse der multizentrischen Therapiestudie ALL-BFM 81*. *Klin Padiatr.* 1987 May 13;199(03):133-50. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1026780>
31. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* [Internet]. 2010 Feb 17;24(2):255-64. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.250>
32. Abromowitch M, Sposto R, Perkins S, Zwick D, Siegel S, Finlay J, et al. Shortened intensified multi-agent chemotherapy and non-cross resistant maintenance therapy for advanced lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* [Internet]. 2008 Oct 24;143(2):261-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07320.x>
33. Teachey DT, Hunger SP, Loh ML. Optimizing therapy in the modern age: differences in length of maintenance therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 2021 Jan 14;137(2):168-77. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007702>
34. Bleyer WA, Sather HN, Nickerson HJ, Coccia PF, Finklestein JZ, Miller DR, et al. Monthly pulses of vincristine and prednisone prevent bone marrow and testicular relapse in low-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report of the CCG-161 study by the Childrens Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1991 Jun;9(6):1012-21. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.6.1012>
35. Angiolillo AL, Schore RJ, Kairalla JA, Devidas M, Rabin KR, Zweidler-McKay P, et al. Excellent Outcomes With Reduced Frequency of Vincristine and Dexamethasone Pulses in Standard-Risk B-Lymphoblastic Leukemia: Results From Children's Oncology Group

- AALL0932. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2021 May 1;39(13):1437–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00494>
36. Kato M, Okamoto Y, Imamura T, Kada A, Saito AM, Iijima-Yamashita Y, et al. JCCG ALL-B12: Evaluation of Intensified Therapies With Vincristine/Dexamethasone Pulses and Asparaginase and Augmented High-Dose Methotrexate for Pediatric B-ALL. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2025 Feb 10;43(5):567–77. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00811>
37. Hoelzer D. Chemotherapy-free Treatment – A New Era in Acute Lymphoblastic Leukemia? New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Oct 22;383(17):1673–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2027937>
38. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. Blood [Internet]. 2016 Apr 28;127(17):2101–12. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-670729>
39. Tolar J, Bostrom BC, La MK, Sather HN. Intravenous 6-mercaptopurine decreases salvage after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children’s Cancer Group study CCG 1922. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2005 Jul 12;45(1):5–9. <https://doi.org/10.1002/pbc.20239>
40. American Society of Hematology (ASH). ASH Draft Recommendations for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults (ALL in AYAs) – Frontline Management Panel. 2024.
41. Frait E, Abdel-Azim H, Bhatt NS, Broglie L, Chattha A, Kohorst M, et al. Evaluation of Children with Malignancies for Blood and Marrow Transplantation: A Report from the ASTCT Committee on Practice Guidelines. Transplant Cell Ther. 2023 May;29(5):293–301. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.02.003>
42. Mengjia W, Jinjin L, Jinglan J, Dan L, Nan Q, Ruixing Z. Effects of Cognitive Flexibility, Prosocial and Problem Behaviours, Parenting Style and Social

Support on Social Adaptation Among Children With Leukaemia: A Structural Equation Modelling Approach. J Clin Nurs. 2025 Aug 28;34(8):3176–86. <https://doi.org/10.1111/jocn.17498>

43. Greenzang KA, Scavotto ML, Revette AC, Schlegel SF, Silverman LB, Mack JW. "There's no playbook for when your kid has cancer": Desired elements of an electronic resource to support pediatric cancer communication. Pediatr Blood Cancer. 2023 Mar 5;70(3). <https://doi.org/10.1002/pbc.30198>