



Descripción de líneas celulares sanguíneas de pacientes con blastos provenientes de cinco ciudades de Colombia. Serie de casos

Shirley Gigiola Cruz-Rubio¹, Yussely Márquez-Benítez², Adriana María Lancheros³,
Mabely Juliana Mosquera-Heredia⁴, Julieth Esther Oliveros-Barros⁴

RESUMEN

Introducción: las leucemias constituyen un grupo complejo de hemopatías que por su etiología, patogenia y mortalidad, son consideradas un problema de salud pública. Su detección temprana permite la remisión oportuna para la confirmación del diagnóstico y el inicio del tratamiento.

Objetivo: describir la celularidad sanguínea de pacientes con presencia de blastos en sangre periférica, provenientes de cinco ciudades de Colombia durante el año 2017.

Métodos: estudio tipo descriptivo de serie de casos. A partir de hemogramas y sus respectivos extendidos de sangre periférica, se analizó cualitativa y cuantitativamente las células sanguíneas de los pacientes con blastos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados: fueron incluidos 39 pacientes con presencia de blastos *de novo* en sangre periférica procedentes de Cúcuta 48,7 %, Valledupar 33,3 %, Tunja 10,3 %, Socorro 5,1 % y Villavieja 2,6 %. El 100 % eran afiliados al sistema general de seguridad social en salud en donde predominó el sexo femenino con el 54 %, la edad promedio para las mujeres fue de 32,5 años y para los hombres fue de 44,2 años. El 76 % de los pacientes presentó leucocitosis de moderada a grave y 69,2 % neutropenia. El 95 % presentó anemia, 51 % hipocromía y 38 % microcitos. El 74 % presentó trombocitopenia y 15 % macroplaquetas.

Conclusiones: los hallazgos concuerdan con lo reportado por la literatura en relación con el predominio de la enfermedad de acuerdo con la edad y el sexo. La anemia, trombocitopenia y neutropenia, se mantienen como característica constante en los pacientes con leucemia.

¹ Docente Titular Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá.

² Docente Asistente Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá.

³ Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Mg en Salud Pública, Universidad de Boyacá.

⁴ Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Mg Educación, Universidad de Santander.

Correspondencia: Shirley Gigiola Cruz-Rubio; gcruzr@uniboyaca.edu.co

Recibido: mayo 23 de 2019

Aceptado: septiembre 23 de 2019

Cómo citar: Cruz-Rubio SG, Márquez-Benítez Y, Lancheros AM, Mosquera-Heredia MJ, Oliveros-Barros JE. Descripción de líneas celulares sanguíneas de pacientes con blastos provenientes de cinco ciudades de Colombia. Serie de casos. *Iatreia*. 2020 Jul-Sep;33(3):222-28. DOI 10.17533/udea.iatreia.50.

PALABRAS CLAVE

Anemia; Células Sanguíneas; Leucemia; Leucocitos; Trombocitopenia

SUMMARY

Description of cellular lines in peripheral blood with blasts in different regions of Colombia, 2017. Case series

Introduction: Leukemia constitutes a complex group of haemopathies, which due to their etiology, pathogenesis and mortality, can be considered a public health problem. Its early detection allows for timely remission for confirmation of the diagnosis and early start of treatment.

Objective: To describe the sanguineous cellularity in a population with presence of blasts in peripheral blood coming from different regions of Colombia during the year 2017.

Methods: A descriptive study, type case series. Hemograms and peripheral blood smears from patients with blast presence or a presumptive diagnosis of leukemia were analyzed in five cities of Colombia, all of whom met the inclusion criteria.

Results: 39 patients with presence of de novo blasts from Cúcuta 48.7%, Valledupar 33.3%, Tunja 10.3%, Socorro 5.1% and Villavicencio 2.6% were found. All the individuals were affiliated to the Colombian health-care system. Fifty four percent of the subjects were female, with an average age of 44.2 years for men and 32.5 for women. Seventy six percent of the patients presented moderate to severe leukocytosis and 69.2% neutropenia. Ninety-five percent had anemia, 51% hypochromia and 38% microcytes, 74% presented thrombocytopenia and 15% macroplates.

Conclusions: These findings are a match to those found in the literature, as for the predominance of the disease by age and sex. Anemia, thrombocytopenia and neutropenia are a set of characteristics that remain constant in patients with leukemia.

KEY WORDS

Anemia; Blood Cells; Leukocytes; Leukemia; Thrombocytopenia

INTRODUCCIÓN

Las leucemias se caracterizan por la infiltración de células neoplásicas del sistema hematopoyético a la médula ósea, sangre y otros tejidos. Constituyen un importante problema de salud pública, debido a la carga de mortalidad que genera y el deterioro del bienestar y la calidad de vida, tanto de los menores como de los adultos ⁽¹⁾. En el primer informe del Observatorio Nacional de Salud (ONS) sobre aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia, se presentan las tasas crudas de mortalidad por 100.000 habitantes en donde el 4,58 corresponde a leucemias y, según los diferentes grupos etarios así: entre 0 a 9 años fue de 1,69, en las edades entre 10 a 19 años fue de 2,28 y, para las personas entre 20 y 29 años fue de 2,23, con una mayor prevalencia en los hombres ⁽²⁾.

Diversos estudios afirman que las leucemias corresponden entre el 30 % y el 38 % de las neoplasias malignas en menores de 15 años. Se estima que en Colombia anualmente hay 1.338 casos nuevos de leucemia en hombres y 1.290 en mujeres ⁽³⁾. Asimismo, se indica que el 42,5 % de todos los tipos de cáncer de la niñez corresponden a leucemias agudas, con una mayor distribución en niños que en niñas, según el estudio publicado por Villalba *et al.*, (2016) ⁽⁴⁾. Por otra parte, se ha señalado que en países en vía de desarrollo la mortalidad por leucemia pediátrica continúa siendo alta y la supervivencia se estima una cifra entre el 60 y 75 % a los tres años del tratamiento ⁽⁵⁾.

Según la guía de práctica clínica para la detección oportuna, diagnóstico, atención integral y seguimiento de leucemias y linfomas, se recomienda detectar a tiempo estas patologías con el fin de lograr la remisión oportuna del paciente para la confirmación del diagnóstico y el inicio temprano del tratamiento ⁽⁶⁾. Es por esto que, para la detección precoz de los casos de leucemias *de novo* a través de la observación de la presencia de blastos en sangre periférica, los laboratorios clínicos deben contar con el personal entrenado y con los conocimientos para evidenciar estas células anormales y permitir el abordaje de forma oportuna del paciente por los especialistas.

En Colombia no se ha realizado un estudio de la presentación morfológica de las células sanguíneas acompañante de los blastos en estos pacientes, que

sirva de referencia en nuestro país según las necesidades de los laboratorios clínicos. Por lo anterior, con esta investigación de serie de casos se pretende presentar las características sociodemográficas de la población con presencia de blastos en la sangre periférica, así como la descripción cualitativa y cuantitativa de las líneas celulares acompañantes de la presencia de células blásticas, para lo cual se hizo una recopilación de casos *de novo* que ingresaron a laboratorios clínicos en cinco ciudades de Colombia durante el 2017.

MÉTODOS

Este trabajo se diseñó desde un enfoque de tipo cuantitativo (descriptivo y transversal), tipo serie de casos, con una muestra no probabilística a conveniencia constituida por 39 reportes de cuadros hemáticos y sus respectivos extendidos de sangre periférica de pacientes con presencia de blastos *de novo*, que acudieron a laboratorios clínicos de cinco instituciones prestadoras de salud, de igual número de municipios de Colombia en el año 2017.

Dentro de los criterios de inclusión se tuvo en cuenta muestras sanguíneas en donde se evidencie presencia de blastos *de novo* en la sangre periférica de pacientes residentes habituales del municipio en donde se realiza el examen y, como criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de leucemias, linfomas o neoplasias hematológicas que se encuentren en tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

Una vez se detectaron los pacientes con presencia de blastos *de novo*, se tomaron datos sociodemográficos, los cuales fueron recopilados a través de una encuesta de auto diligenciamiento. Los reportes de los hemogramas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron evaluados inicialmente por los profesionales de cada laboratorio clínico participante y, posteriormente, remitidos a las universidades de Boyacá y Santander donde, siguiendo los criterios de *The International Journal of Laboratory Hematology*, se realizó la evaluación morfológica de las células sanguíneas ^(7,8).

Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 21.0; a las variables cualitativas se le hallaron frecuencias absolutas y relativas; a las cuantitativas medianas, promedios y desviaciones estándar. Para estas variables se

probó normalidad, primero con el test de Kolmogórov-Smirnov de acuerdo con la pareja de variables a analizar, además se usaron pruebas que permitieron medir asociaciones estadísticas. Para la comparación de las variables cualitativas se usó la prueba exacta de Fisher y para las variables cuantitativas la prueba de Spearman, se consideró la diferencia como estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

Se obtuvo la autorización del Comité de Bioética de la Universidad de Boyacá, Número 247 del 9 de febrero de 2017, así como de cada uno de los comités de ética de las instituciones prestadoras de servicio de salud (IPS) participantes en el proyecto, se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos.

RESULTADOS

Con relación a la procedencia, el mayor porcentaje con 48,7 % eran residentes en Cúcuta, el 33,3 % en Valledupar, el 10,3 % en Tunja, el 5,1 % en Socorro y el 2,6 % en Villavicencio. Es de resaltar que 6 de los pacientes residentes en Cúcuta tenían doble nacionalidad: colombiana y venezolana. El 100 % se encontraban afiliados al sistema general de seguridad social en salud y el 74,3 % no trabajaba al momento del examen.

Predominó el sexo femenino con un 54 %, como se muestra en la Figura 1. La población en estudio presentó un promedio de edad para los hombres de 44,2 y 32,5 para las mujeres; el paciente más joven fue un varón de 9 meses, el mayor del mismo sexo fue de 86 años.

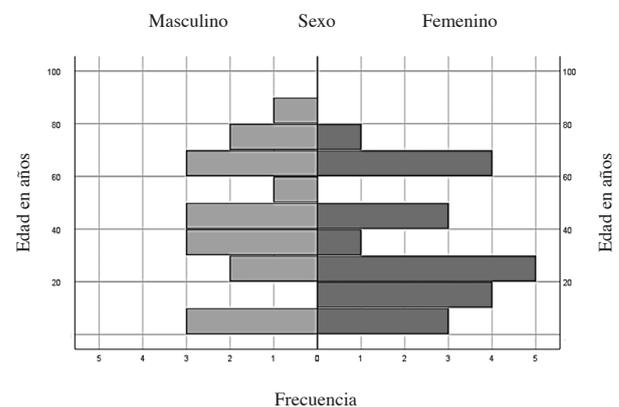


Figura 1. Distribución de la población por edad y género
 $p = 0,457$. Fuente: creación propia

Con respecto a los antecedentes familiares de cáncer, el 92,3 % refiere no tenerlos, así como el 59 % manifestó no tener diagnóstico de una enfermedad. De los pacientes con presunto diagnóstico, 8 reportaron leucemia, dos tumores de mediastino y cuatro hepatomegalias en estudio.

En relación con el consumo de medicamentos, el 43,5 % respondieron afirmativamente, siendo la prednisolona y el tramadol los que reportaron mayor porcentaje; el 100 % de los pacientes negaron antecedente de tabaquismo.

Descripción de las líneas celulares

Línea celular de glóbulos blancos: en el análisis cuantitativo resaltan los siguientes datos: el promedio observado en el recuento de blastos en los pacientes fue de 43 %, el promedio de leucocitos fue de $82,6 \times 10^9/L$, con recuento mínimo de $2,94 \times 10^9/L$ y un máximo de $382,0 \times 10^9/L$; el 76 % de los pacientes presentó leucocitosis de moderada a grave y el 5,1% presentó leucopenia, con un 69,2 % de los pacientes presentando

neutropenia. Se realizó una asociación estadística entre el número de blastos encontrados y las variables de (Género, antecedentes de cáncer, antecedentes de uso de medicamentos, edad, recuento de plaquetas, recuento de glóbulos rojos), en las cuales se encontró una diferencia significativa solo entre las variables de recuento de leucocitos aumentado (leucocitosis) y el número de blastos, correspondiente a 0,82 ($p = 0,000$). No fue posible establecer la correlación entre el recuento de leucocitos disminuido (leucopenia) y el número de blastos, debido a que solo se presentaron dos pacientes con esta condición. El porcentaje de blastos varió entre 9 y 90 % y se determinó que el 64 % de los casos analizados corresponden a procesos agudos de la enfermedad, conociéndose como proceso agudo leucémico.

En relación al análisis morfológico de las células de la línea blanca acompañante de los blastos, se destacan que presenta diferente grado de madurez así como sombras de Gumprecht, como se evidencia en la Figura 2.

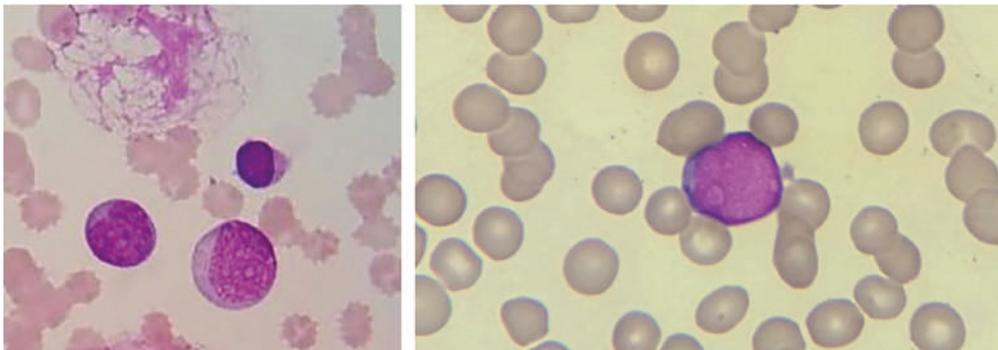


Figura 2. Alteraciones cuantitativas y cualitativas en los leucocitos. Campo microscópico 100x donde se evidencia leucocitosis, presencia de blastos y sombras de Gumprecht. Fuente: creación propia

Línea celular de glóbulos rojos: el 95 % de los pacientes presentaron anemia, con una media de hemoglobina de 8,72 g/dl. En el análisis morfológico de esta línea, el 51 % de los extendidos de sangre periférica evaluados presentaron hipocromía, el 38 % microcitos y el 28 % macrocitos.

En relación con la variación en la forma de los hematíes se observaron ovalocitos, equinocitos, codocitos

y eliptocitos, sin predominio de una forma en especial. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre el número de blastos y la concentración de hemoglobina, con un coeficiente de correlación de Spearman de -0,145 ($p = 0,385$) que muestra una correlación negativa baja.

Línea celular plaquetaria: el recuento promedio fue de $148,0 \times 10^9/L$, el 74 % de los pacientes presentó

trombocitopenia y el 7,6 % trombocitosis, mientras 18,4 % fueron reportadas con normalidad. El 10,2 % presentaron microplaquetas, el 15 % macroplaquetas, el 2 % con gigantismo y el restante con normalidad.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre el número de blastos y el recuento de plaquetas, con un coeficiente de Spearman de -0,127 ($p = 0,442$) que muestra una correlación negativa baja.

DISCUSIÓN

Los hallazgos en los casos estudiados, en su mayoría, son concordantes con lo reportado por la literatura en relación con el predominio de la enfermedad por edad y sexo. La variabilidad en la historia natural de los pacientes dificultó y, en la mayoría de los casos, no permitió establecer parámetros de asociación entre las variables establecidas para este estudio^(9,10).

Según Arber *et al.*, (2016)⁽¹¹⁾, en la revisión de la Organización Mundial de la Salud del año 2008 para la clasificación de leucemias y neoplasias, se considera como proceso neoplásico agudo al recuento de blastos superior a 20 %. Se destaca en este estudio el predominio de la neutropenia, que según la literatura clínica se asocia con fiebre y/o procesos infecciosos persistentes o recurrentes secundarios que agravan la condición clínica del paciente. Se observó una diferencia estadística significativa entre el número de blastos y la variable de leucocitos totales, se sugiere tener en cuenta el tamaño de muestra para estudios posteriores, debido a que esto pudo haber influenciado las pruebas estadísticas entre el número de blastos y el resto de las variables establecidas en el presente estudio.

Se evidencia una concordancia de los resultados presentados en este trabajo con los de Pita *et al.*, en el estudio realizado en el Instituto de Hematología e Inmunología de la Habana en el año 2016, del cual, en el 71,6 % de los casos se encontró leucocitosis con una media de $46,3 \times 10^9/L$ ⁽¹²⁾.

Se resalta la presencia de masa mediastinal en dos pacientes y en concordancia con la publicación de Lassaletta en el año 2016⁽¹³⁾. Con referencia al tumor mediastinal, la misma publicación refiere que esta es

una de las principales características clínicas de las LLA⁽¹³⁾. En Colombia la *Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes*, establece como signos y síntomas de la LLA, para el primer nivel de atención, además de la anemia, trombocitopenia y neutropenia, la infiltración extramedular y la hepatoesplenomegalia, como una característica típica de las leucemias^(14,15).

Varios estudios, incluidos el de Jiménez⁽¹⁶⁾ y el de Jaime Pérez⁽¹⁷⁾, mostraron que la mayoría de los pacientes consultó por síndrome anémico, con un porcentaje de 84 % y 82,9 %, respectivamente. Tal como se describe en Wintrobe's Clinical Hematology, la anemia se presenta en todas las neoplasias hematológicas, la magnitud refleja la gravedad de la enfermedad y la fisiopatología se relaciona con la disminución en la producción de eritrocitos⁽¹⁵⁾.

Dos estudios en América Latina coinciden con los resultados reportados: Linet en el 2016 informó de la trombocitopenia como el hallazgo más frecuente en la población de estudio, con un 81 %⁽¹⁸⁾; asimismo, Pérez (2018) reporta la trombocitopenia como uno de los hallazgos más significativos en su investigación, con el 83 % de los pacientes participantes. Se debe aclarar que en estos estudios participaron niños con diagnóstico definitivo de la LLA, más del 90 % de los ellos con leucemia aguda que presenta trombocitopenia, acompañada de petequias y equimosis. Los mecanismos que llevan al descenso de las plaquetas se relacionan directamente con la disminución en la producción, acortamiento en la vida media, trombopoyesis ineficiente y acumulación de plaquetas en el bazo⁽¹⁹⁾.

La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son características que se mantienen como constante en los pacientes con leucemia. Sin embargo, solo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el recuento de blastos y el de leucocitos.^(6,18) (Tabla 1).

La versatilidad de los resultados en la evaluación cualitativa de las líneas celulares sanguíneas con presencia de blastos depende, entre otros, de la variabilidad biológica individual. Adicionalmente, la evaluación morfológica celular en el frotis de sangre periférica pasó de ser la única herramienta de diagnóstico en

los años noventa, a convertirse en un parámetro de apoyo, así como lo muestra el informe del año 2015 del European Leukemia Net ⁽¹⁹⁾, cuya recomendación es integrar la evaluación citomorfológica con

la citometría de flujo, citogenética, histoquímica y las características clínicas con el fin de brindar resultados que favorezcan el oportuno diagnóstico de la enfermedad.

Tabla 1. Principales hallazgos encontrados en la revisión de las líneas celulares sanguíneas

	Glóbulos blancos	Glóbulos rojos	Plaquetas
Principales hallazgos	Leucocitosis: 76 % de los pacientes.	Anemia: 95 % de los pacientes.	Trombocitopenia: 74 % de los pacientes.
	Neutropenia: 69,2 % de los pacientes.	Hipocromía: 51 % de los pacientes.	Macroplaquetas: 15 % de los pacientes.
	Recuento de blastos: \bar{X} , 43 %.	Microcitosis: 38 % de los pacientes	

Fuente: creación propia

Este fue un estudio de tipo descriptivo, serie de casos que pretendió describir el panorama de un grupo de pacientes con presencia de blastos en la sangre periférica, lo que podría servir como guía para la toma de decisiones que lleve a fortalecer y mejorar el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, una de las principales limitantes fue el número de pacientes y, como dato a resaltar, la procedencia de estos con doble nacionalidad. Lo anterior, en concordancia con el fenómeno migratorio que se ve reflejado en los servicios de salud del país y especialmente los fronterizos.

En conclusión, se evidencia heterogeneidad en la población participante en el estudio, las alteraciones cualitativas y cuantitativas en las líneas celulares en la sangre periférica son concordantes con lo descrito en diversos estudios nacionales e internacionales, se destaca la presencia de la anemia y trombocitopenia en los pacientes, así como la correlación entre el recuento de leucocitos y el número de blastos en la sangre periférica.

AGRADECIMIENTOS

A los laboratorios clínicos de E.S.E. Hospital Universitario Erasmo Meoz (Cúcuta), E.S.E. Hospital San Rafael (Tunja), E.S.E. Hospital de Yopal, E.S.E. Hospital

Regional Manuela Beltrán (Socorro), Corporación Clínica Universidad Cooperativa de Colombia (Villavicencio), Clínica Arenas y E.S.E. Hospital Rosario Pumaraje de López (Valledupar).

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Salud. Informe final vigilancia: leucemia en menores de 15 años 2013 [internet]. [Consultado 2018 sep 2]. Disponible en: <http://cort.as/-SjpG>
2. Instituto Nacional de Salud. Primer Informe ONS: observatorio nacional del Salud ONS, aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia, 2011 [internet]. [Consultado 2018 oct 5]. Disponible en: <http://cort.as/-SjpZ>
3. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Experiencia en el análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. Biomédica. 2012 Mar 13;32(3):355–64. DOI 10.7705/biomedica.v32i3.691.

4. Villalba-Toquica C, Martínez Silva PA, Acero H. Caracterización Clínico-Epidemiológica de los pacientes pediátricos con Leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de Casos 2011-2014. *Pediatría*. 2016 January-March;49(1):17-22. DOI 10.1016/j.rcpe.2016.01.002.
5. Rendón-Macías ME, Reyes-Zepeda NC. Supervivencia en niños con leucemia; un gran reto para nuestra sociedad contemporánea. *Rev. mex. pediatr*. 2017. Noviembre-Diciembre;84(6):213-5.
6. Colombia. Instituto Nacional de Cancerología. 2017. Guía Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mielóide en población mayor de 18 años [internet]. [Consultado 2018 nov 27]. Disponible en: <http://cort.as/-Sjtb>
7. Mudireddy M, Gangat N, Hanson CA, Ketterling RP, Pardani A, Tefferi A. Validation of the WHO-defined 20% circulating blasts threshold for diagnosis of leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2018 Jun;8(6):57. DOI 10.1038/s41408-018-0095-2.
8. Jaime-Pérez JC, García-Arellano G, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Revisiting the complete blood count and clinical findings at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: 10-year experience at a single center. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019 Jan-Mar;41(1):57-61. DOI 10.1016/j.htct.2018.05.010.
9. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel CO, Saavedra-González A, González-Almanza L, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Gac. Méd. Mex*. 2016;152:208-12.
10. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977;50(3):481-92.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405. DOI 10.1182/blood-2016-03-643544.
12. Pita AMS, Hernández-Rego Y, Bencomo-Hernández A, Cabrales-Fonseca S. Hallazgos en el hemograma de debut de pacientes con leucemia mielóide aguda. *Rev. cuba. hematol. inmunol. hemoter*. 2017;33(S1):1-4.
13. Lassaletta-Atienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral*. 2016;20(6):380-9.
14. Vizcaíno M, Lopera J, Martínez L, De los Reyes L, Linares A, Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfóide aguda en niños, niñas y adolescentes. *Rev Colomb Cancerol*. 2016;20(1):17-27. DOI 10.1016/j.rccan.2015.08.003.
15. Greer JP, Arber D, Glader B, List AF, Means RT Jr, Paraskevas F et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
16. Jiménez de Samudio A, Samudio M, Caniza MA. Risk Factors associated to survival in children and adolescent with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatría*. *Pediatr. (Asunción)*. 2016;43(1). DOI 10.18004/ped.2016.abril.18-26.
17. Jaime-Pérez JC, García-Arellano G, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Revisiting the complete blood count and clinical findings at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: 10-year experience at a single center. *Hematol Transfus cell Ther*. 2019 Jan-Mar;41(1):57-61. DOI 10.1016/j.htct.2018.05.010.
18. Linet MS, Brown LM, Mbulaiteye SM, Check D, Ostroumova E, Landgren A, et al. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years. *Int J Cancer*. 2016 Apr 15;138(8):1862-74. DOI 10.1002/ijc.29924.
19. Leukemia-Net. 2013 [internet]. Europa: ELN leukemia; 2003. [Cited 2018 Nov 22]. Available from: <http://cort.as/-TkZE>

