

Aproximación a la semiología clínica prediagnóstica, advertida por la madre, de la leucemia linfoide aguda pediátrica

Approach to prediagnostic clinical semiology, noticed by mothers, of childhood acute lymphoblastic leukemia

Dr. Miguel Ángel Castro-Jiménez^{a,b}, Dr. Ernesto Rueda-Arenas^c y Dr. Daladier Cabrera-Rodríguez^d

- a. Grupo Colombiano de Estudios Alfa en Epidemiología, Salud Poblacional, Estadística Aplicada y Ciencias Aliadas. Magna Science Corporation.
- b. Grupo de Investigación Epidemiológica del Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, D. C.
- c. Departamento de Pediatría. Universidad Industrial de Santander. Hospital Universitario de Santander.
- d. Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. Clínica Metropolitana de Bucaramanga. Bucaramanga (SA). Colombia.

Correspondencia:
Dr. Miguel Ángel Castro-Jiménez:
mcastro2505@yahoo.es

Financiamiento: Este artículo es producto de un estudio mayor, que fue apoyado por COLCIENCIAS (N° 106-2003), el Instituto Nacional de Cancerología (N° 0402-2004, Carrera Terry Fox), Magna Science Corporation y la Universidad Industrial de Santander.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 28-7-2014
Aceptado: 11-3-2015

RESUMEN

Introducción. El reconocimiento de la sintomatología inicial de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) podría contribuir a su diagnóstico temprano. Este estudio busca identificar las manifestaciones clínicas que anteceden al diagnóstico de la LLA pediátrica desde la perspectiva materna y determinar el tiempo transcurrido desde la primera manifestación hasta el diagnóstico.

Métodos. Estudio de casos. Seis hospitales ubicados en Bogotá y Bucaramanga (Colombia) participaron. Los casos fueron menores de 15 años con diagnóstico incidente de LLA entre enero de 2000 y marzo de 2005. Una entrevista realizada a la madre recolectó información sobre características sociodemográficas, manifestaciones clínicas prediagnósticas, primer síntoma y tiempo hasta el diagnóstico. Se calcularon medianas, rangos y proporciones. Los valores *p* menores de 0,05 fueron considerados significativos.

Resultados. Se analizaron 128 casos. La palidez (83,6%), la pérdida del apetito (72,6%), la pérdida de peso (62,5%) y el sangrado en piel (39,1%) fueron los síntomas más frecuentes antes del diagnóstico. La demora entre la aparición del primer síntoma y el diagnóstico de la LLA depende de cuál es la primera manifestación y ella es menor cuando hay evidencia de hemorragia (mediana= 14 días). La presencia de ganglios palpables en las axilas fue más significativa en niñas que en niños (*p*= 0,04).

Conclusión. La sintomatología de la LLA pediátrica en su etapa prediagnóstica no es específica de esta enfermedad; no obstante, el signo clínico y el tiempo desde su aparición podrían llegar a ser orientadores en la fase temprana de la enfermedad.

Palabras clave: informes de casos, leucemia linfoide, signos y síntomas, pediatría, Colombia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.331>

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la patología maligna más frecuente en los menores de 15 años.^{1,2} Aunque algunos tratamientos médicos podrían lograr una supervivencia

a 5 años superior al 80%,³⁻⁶ también es cierto que existen dificultades en países no industrializados para disminuir la mortalidad por esta enfermedad e, incluso, como en el caso colombiano, las tasas de mortalidad por leucemias pediátricas son más elevadas que las de otros países en la región.¹

Los estudios que abordan la búsqueda de factores etiológicos de la LLA no son consistentes^{7,8} y no ha sido posible diseñar estrategias enfocadas a disminuir el riesgo de enfermar. La demora tanto en el diagnóstico como en el inicio del tratamiento podría contribuir a un empeoramiento del pronóstico y, por tanto, a una menor supervivencia a largo plazo.^{9,10} Uno de los factores que podrían alterar negativamente la oportunidad del diagnóstico, y que sería potencialmente modificable, es la falta de conocimiento de los síntomas y signos clínicos que anteceden al diagnóstico de la enfermedad tanto por parte de familiares como del personal de salud mismo. Aunque debe reconocerse que ellos no son específicos para la enfermedad si son considerados de forma individual, el agrupamiento de síntomas podría llegar a ser más orientador.^{11,12}

Los objetivos de este estudio fueron identificar los signos y síntomas que antecieron al diagnóstico de LLA pediátrica desde la experiencia de la madre y sus patrones de presentación, así como determinar el tiempo de demora en el diagnóstico desde que se observó la primera manifestación clínica.

MÉTODOS

Antecedentes y criterios: Este trabajo descriptivo se basa solo en el grupo de casos previamente seleccionado en un estudio de casos y controles (estudio primario) dirigido a establecer factores de riesgo para la LLA.^{13,14} En breve, un caso fue definido como un menor de 15 años con diagnóstico histopatológico incidente de LLA, que asistió a alguno de los seis hospitales participantes ubicados en las ciudades de Bogotá y Bucaramanga (Colombia) entre enero de 2000 y marzo de 2005. Los casos fueron identificados por medio de la revisión de las bases institucionales de cáncer o de los registros de los médicos tratantes. Los menores que eran adoptados o tenían historia familiar de leucemia en un pariente de primer grado, síndrome de Down, un segundo tumor primario o quienes vivían con personas diferentes a su madre biológica fueron excluidos.

Recolección de las variables de interés

Se usó un cuestionario estructurado dirigido a la madre del menor seleccionado como método de recolección de datos. Un grupo de personas con profesiones diferentes a la medicina fue capacitado a través de sesiones didácticas usando un sistema de entrenamiento desarrollado por los autores y fueron enmascarados a los objetivos, a la hipótesis y a aquellos aspectos metodológicos del estudio que no eran necesarios para desempeñar su función. Se realizó una entrevista cara a cara a la madre para recolectar información acerca de las características demográficas del menor y de las manifestaciones clínicas que antecedieron al diagnóstico de la LLA. Se usó una sección especial del cuestionario general matriz (estudio primario) para indagar acerca de información demográfica básica y de las manifestaciones clínicas que antecedieron al diagnóstico de la LLA. Las características demográficas de interés fueron la edad de los progenitores al momento del nacimiento del menor, el sexo del menor, su edad al momento del diagnóstico, el nivel socioeconómico y el área de residencia (urbana o rural). Por su parte, los síntomas y signos clínicos preguntados fueron palidez, vómito, hematemesis, mareo, pérdida del apetito, pérdida de peso, epistaxis, crecimiento de ganglios linfáticos en diferentes partes del cuerpo, hematomas, petequias, sangrado gingival y deposiciones y orina con sangre. Además, una opción de respuesta abierta al final del cuestionario permitió que la madre informara

acerca de otras manifestaciones clínicas anteriores al diagnóstico. Debido a la dificultad que podría ofrecer la distinción de un dolor articular de otro óseo, en especial, cuando el entrevistado es un tercero (en este caso, la madre), ambos términos fueron agrupados en la misma categoría e incluye dificultad para caminar o levantarse, dolor óseo o en rodillas, codos, brazos, cadera, columna y piernas. Esta manifestación fue mencionada por las entrevistadas en la opción de respuesta abierta.

Se identificó el primer síntoma y se calculó el tiempo transcurrido desde su aparición hasta el día del diagnóstico (tiempo de demora en el diagnóstico) correspondiente a la diferencia en días entre la fecha del diagnóstico de LLA del paciente (obtenida del formato de diagnóstico histopatológico) y la fecha que la madre recordaba como la de aparición del primer síntoma. Para confirmar esta fecha o evitar valores perdidos por no recordarlos, una pregunta adicional indagaba directamente el número de meses o días transcurridos hasta antes del diagnóstico.

Tamaño de la muestra

El número de casos incluidos en este trabajo se basó en la totalidad de pacientes con LLA seleccionados en el estudio primario y cuyo tamaño de muestra fue calculado según los criterios propuestos por Schlesselman.¹⁵

Digitación y comprobación

Dos bases de datos fueron creadas de manera independiente por personas entrenadas que desconocían los objetivos del estudio usando el programa Microsoft Access. Se realizó una comprobación visual del 100% de la información digitada de la primera base; los errores y dudas fueron revisados con el formato de encuesta y corregidos. Se digitó una segunda base con la misma información; estos datos fueron comparados con los de la base inicial; y las inconsistencias fueron verificadas y corregidas.

Análisis estadístico

Se realizó el cálculo de proporciones en las variables cualitativas y de medias o medianas con sus medidas de dispersión en las cuantitativas según el resultado de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. La diferencia entre dos proporciones de datos no pareados fue evaluada con la prueba de Chi-cuadrado. La diferencia entre dos medias de datos no pareados se realizó con la prueba t-Student; si las variables no estaban

distribuidas normalmente, las comparaciones no paramétricas fueron realizadas con la prueba de Wilcoxon para datos no pareados. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado significativo estadísticamente. El *software* estadístico usado fue Stata SE/11.0.

Aspectos éticos

Este trabajo está basado en un estudio analítico que fue presentado y aprobado por los comités de Ética y Científicos de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia), de COLCIENCIAS (Bogotá, Colombia), de la Carrera Terry Fox (Bogotá, Colombia) y de los hospitales y clínicas participantes. No hubo riesgos para los participantes. Las madres participantes en el estudio firmaron un consentimiento informado.

RESULTADOS

Flujograma de participación

De un total de 160 casos elegibles en el estudio primario, 13 (8,1%) tenían algún criterio de exclusión. Del total de casos no excluidos ($n=147$), 12 (8,2%) no ingresaron debido a la negativa de sus padres a participar. De los 135 casos restantes, en 7 (5,2%), las madres no respondieron la encuesta de los síntomas previos al diagnóstico. El tiempo mediano transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha de la entrevista a la madre fue de 26,4 meses (RIC: 13,5-43,2), con valores límite de 0,2 y 60,4 meses.

Datos generales del estudio

Un total de 128 menores con LLA fueron incluidos, 66 (51,6%) eran de sexo masculino y 54 (42,2%) tenían entre 1 y 4 años de edad al momento del diagnóstico (Tabla 1). No hubo diferencias en la edad al diagnosticarse la enfermedad según sexo (p exacta= 1,0).

TABLA 1. Distribución de los casos de leucemia linfóide aguda en menores de 15 años según sexo y edad

Grupo de edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		Frecuencia	%
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
< 1	2	3,2	2	3,0	4	3,1
1-4	26	41,9	28	42,4	54	42,2
5-9	20	32,3	22	33,3	42	32,8
10-14	14	22,6	14	21,2	28	21,9
Total	62	100,0	66	100,0	128	100,0

Prevalencia de manifestaciones clínicas pre diagnósticas

Los síntomas y signos clínicos de LLA más frecuentes fueron la palidez (83,6%), la pérdida del apetito (72,6%), la pérdida del peso (62,5%), el sangrado en la piel (39,1%) (referido como petequias, hematomas y morados), los mareos o caídas frecuentes (30,5%) y el dolor articular (28,9%). Las deposiciones con sangre ($n= 2$; 1,6%), la hematuria ($n= 3$; 2,3%), la "hepatitis" (posiblemente, más bien ictericia o un color amarillento) ($n= 1$; 0,8%) y la varicela ($n= 1$; 0,8%) también fueron parte de las manifestaciones clínicas referidas por las madres como manifestaciones iniciales previas al diagnóstico.

La presencia de ganglios en las axilas fue más frecuente en las niñas que en los niños; esta comparación fue la única diferencia estadística significativa entre sexos ($p= 0,049$). Sin embargo, la comparación porcentual de "fatiga y cansancio" entre sexos tuvo un valor de p próximo al valor de significación (Tabla 2).

Cabe notar que, si la identificación de ganglios en cualquier parte del cuerpo fuera considerada en forma agrupada, así como la evidencia de algún sangrado, ellos pasarían a destacarse dentro de los signos con mayor frecuencia de observación previa al diagnóstico.

La primera manifestación clínica y el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico

Los síntomas o signos clínicos más frecuentes referidos como primera manifestación clínica antes del diagnóstico no siguen necesariamente el orden de frecuencia de la sección anterior. La palidez, la fiebre, el dolor articular y el sangrado en la piel fueron mencionados con mayor frecuencia como el primer signo o síntoma (Tabla 3).

En total, 109 (85,2%) madres recordaron el tiempo transcurrido entre la primera manifestación clínica y el diagnóstico de la enfermedad en su hijo/a. El número mediano de días transcurridos entre estos dos eventos fue 30 (rango intercuartil: 15-90). No hubo diferencias en el número mediano de días desde la aparición del primer síntoma hasta el diagnóstico según el sexo ($p= 0,86$), la residencia en el área rural ($p= 0,58$) o el estrato socioeconómico ($p= 0,92$). En cada categoría de comparación, la mediana fue de 30 días. Tampoco se encontró diferencia estadística significativa al tener en cuenta el número de síntomas reportados (grupo de 3 o menos síntomas: mediana de 30 días; grupo de más de 3 síntomas: mediana de 30 días; valor p : 0,635).

Patrones (combinaciones) de presentación más frecuentes de las manifestaciones clínicas

El número de síntomas o signos clínicos antes del diagnóstico varió entre 1 y 12; sin embargo, fue más frecuente que se agruparan de cuatro a cinco (Figura 1). Independientemente del número total de manifestaciones presentadas antes del diagnóstico en cada paciente, las parejas de signos y síntomas más frecuentes fueron palidez y pérdida del apetito (n= 83; 64,8%), pérdida del apetito y pérdida del peso (n= 72; 56,2%), palidez y pérdida de peso (n= 71; 55,5%), palidez y sangrado en la piel (n= 45; 35,2%), palidez y mareos (n= 33; 25,8%), palidez y artralgias (n= 32; 25,0%), palidez y ganglios en el cuello (n= 32; 25,0%). Por su parte, los tres síntomas que se asociaron con mayor frecuencia fueron palidez, pérdida del apetito y pérdida de peso (n= 65; 50,8%), palidez, pérdida del apetito y sangrado en la piel (n= 35, 27,3%) y mareo, pérdida del apetito

TABLA 2. Frecuencia de las manifestaciones clínicas referidas por las madres como de inicio previo al diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en sus hijos

Síntoma/signo previo al diagnóstico ¹	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Palidez	54	87,1	53	80,3	107	83,6
Hipo/anorexia	46	74,2	47	71,2	93	72,6
Pérdida de peso	36	58,1	44	66,7	80	62,5
Sangrado en la piel	28	45,2	22	33,3	50	39,1
Mareos/caídas	21	33,9	18	27,3	39	30,5
Dolor articular	18	29,0	19	28,8	37	28,9
Fiebre	19	30,7	16	24,4	35	27,3
Ganglios en el cuello	18	29,0	17	25,8	35	27,3
Sangrado nasal	16	25,8	17	25,8	33	25,8
Vómito	15	24,2	13	19,7	28	21,9
Fatiga, cansancio ²	10	16,3	19	28,8	29	22,7
Sangrado de encías	11	17,7	7	10,6	18	14,1
Gripe a repetición	8	12,9	3	4,6	11	8,6
Ganglios en las axilas	8	12,9	2	3,0	10	7,8
Escupir sangre	7	11,3	5	7,6	12	9,4
GIMI	6	9,7	4	6,1	10	7,8
SAI	6	9,7	4	6,1	10	7,8
Cefalea	1	1,6	4	6,1	5	3,9
Vómito con sangre	2	3,2	2	3,0	4	3,1

¹ Se utilizó el nombre más frecuente referido por las madres de los menores o, si eran similares, se agruparon con un nombre común.

² p= 0,08 para "fatiga y cansancio" al comparar frecuencia de síntomas según sexo.

GIMI: ganglios inguinales o de miembros inferiores.

SAI: síntomas y signos abdominales inespecíficos y poco frecuentes (diarrea, dolor de estómago, dolor abdominal, inflamación del estómago).

y pérdida de peso (n= 29; 22,6%). Teniendo en cuenta solo a los menores que habían manifestado artralgia antes del diagnóstico, los síntomas más frecuentemente asociados fueron la palidez (n= 32; 86,5%), la pérdida del apetito (n= 26; 70,3%), la pérdida de peso (n= 23; 62,2%) y el sangrado en la piel (n= 14; 37,8%).

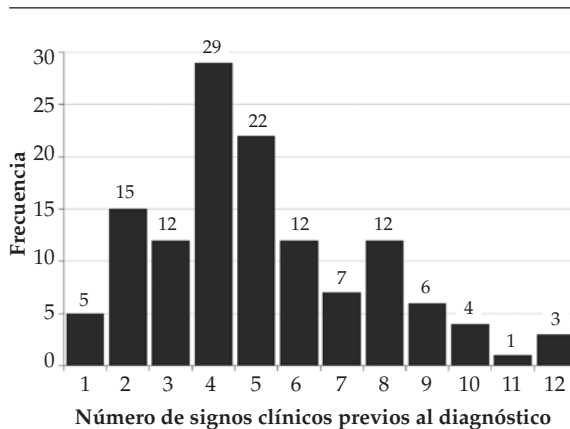
Cuando se analiza el tiempo de demora para el diagnóstico de la LLA desde la aparición del primer síntoma o signo clínico, se observa que, si la primera manifestación fue la palidez, el tiempo mediano transcurrido fue de 40 días (es decir, el 50% de los menores fue diagnosticado

TABLA 3. La primera manifestación clínica antes del diagnóstico según lo informado por la madre

Manifestación referida	Frecuencia	%	% acumulado
Palidez	50	39,1	39,1
Fiebre	19	14,8	53,9
Dolor articular	15	11,7	65,6
Sangrado en la piel	9	7,0	72,7
Sangrado nasal	6	4,7	77,3
Ganglios en el cuello	6	4,7	82,0
Dejó de comer	4	3,1	85,2
GIMI	4	3,1	88,3
Pérdida de peso	4	3,1	91,4
Fatiga - cansancio	3	2,3	93,8
Gripe a repetición	3	2,3	96,1
Vómito	3	2,3	98,4
Hepatitis	1	0,8	99,2
Mareos/caídas	1	0,8	100,0

GIMI: ganglios inguinales o de miembros inferiores.

FIGURA 1. Número de manifestaciones clínicas percibidas por la madre antes del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en sus hijos



al día 40 o antes), de 30 días si era la artralgia, de 25 días si era la fiebre y de 14 días si la primera manifestación fue alguna forma de sangrado en la piel.

DISCUSIÓN

Los síntomas y signos clínicos que preceden al diagnóstico de cáncer pediátrico aún son objeto de interés, y al revisar algunas publicaciones que abordan el tema, los hallazgos de este estudio son comparables.^{11,12} La LLA es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia entre los 3 y los 4 años, lo cual también es similar a la distribución de los casos de esta investigación.^{16,17} Una fortaleza de este estudio es que la información recolectada provino directamente de la madre del menor enfermo, con lo cual se pudo haber disminuido el riesgo de una mala clasificación, a diferencia del caso de los estudios que utilizan registros clínicos como fuente de datos y cuyo propósito original no es una investigación. Un riesgo de sesgo de clasificación en las prevalencias de las manifestaciones clínicas previas al diagnóstico se podría presentar debido a diferencias en los tiempos transcurridos entre el diagnóstico de la LLA y la realización de la entrevista a la madre. En este sentido, un ejercicio (no mostrado antes) dirigido a establecer posibles cambios en la prevalencia del mismo síntoma según el cuartil del tiempo transcurrido entre esos dos eventos (diagnóstico-entrevista) encontró que no había diferencias estadísticas significativas al examinar las proporciones reportadas de palidez, mareos, pérdida de peso y vómito con sangre. Sin embargo, la pérdida del apetito (hipo/anorexia) fue percibido en forma diferente según el lapso transcurrido, pero contrario a lo esperado, esta manifestación fue reportada más frecuentemente por las madres cuya entrevista había demorado más tiempo en ser realizada (mayor cuartil) desde el diagnóstico. Aunque no podría descartarse el hecho de un recuerdo diferencial según el tiempo en este caso, pues es evidente que este síntoma específico es de fácil recordación y es de los más llamativos cuando se presentan, es posible que estas proporciones sean diferentes porque en la realidad lo eran. Adicionalmente, en el mismo formato, se permitía que la madre expresara otros síntomas no incluidos en la encuesta, lo cual mejoró el conocimiento de las manifestaciones clínicas y sus patrones de presentación desde antes del diagnóstico del menor. Es posible que, debido a que el dolor articular/óseo no se preguntó en una opción específica, la prevalencia

reportada aquí pueda ser menor a la real (debido a que fueron informadas en la pregunta abierta “¿Tuvo otros síntomas? ¿Cuáles?”).

Aunque la palidez, las manifestaciones hemorrágicas y los síntomas constitucionales inespecíficos tienden a ser parte del complejo de signos y síntomas más frecuentes, lo cual es mencionado por la literatura científica,^{11,18} también es llamativa la proporción elevada de pacientes que pueden manifestar dolores articulares u óseos, lo que puede llevar a un diagnóstico clínico erróneo. El desconocimiento de los síntomas y signos de alarma o el tratamiento inicial sintomático podría llegar a impedir, finalmente, una mejor respuesta al tratamiento, a pesar de que más de un 70% de los pacientes podría terminar en curación.^{4,6} Los síntomas articulares y su posibilidad de confundir el diagnóstico han sido abordados en algunos estudios,¹⁹⁻²² entre los cuales el realizado por Jones determinó que, en los menores con manifestaciones músculo-esqueléticas no explicadas, los tres hallazgos más importantes que predijeron el diagnóstico de LLA fueron el conteo bajo de leucocitos, el conteo normal-bajo de plaquetas y la historia de dolor nocturno; en presencia de los tres, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad, del 85%.²² La presencia de linfadenopatías significativas debe incrementar la sospecha de leucemia en la edad pediátrica.¹¹ En esta investigación, las madres refirieron frecuentemente la presencia de este signo en sus hijos con diferencia en su prevalencia según el sexo. No obstante, los autores no encontraron una comparación similar en la literatura revisada.

En este estudio, no pudo demostrarse ninguna diferencia en el tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta la fecha del diagnóstico teniendo en cuenta el sexo del menor, el nivel socioeconómico o la residencia en áreas rurales. No obstante, se debe aclarar que los municipios que aportaron los casos fueron las capitales de departamento u otros municipios relativamente cercanos a las instituciones participantes y, por lo tanto, es posible que, en sitios con dificultades de transporte o mayores índices de pobreza, estos resultados varíen. De manera similar, ese mismo lapso tampoco varió según el número de síntomas reportados, sino, más bien, podría hacerlo según el tipo de manifestación. Hay que tener en cuenta que este tiempo está compuesto, en realidad, de dos momentos diferentes: aquel desde el primer síntoma hasta que la madre consulta por primera vez a un equipo de salud y aquel desde

esa primera consulta hasta el diagnóstico final. La fecha intermedia (la del primer contacto con el equipo de salud debido a los síntomas) no fue preguntada.

Por tanto, el tiempo transcurrido entre la aparición de la primera manifestación clínica y el diagnóstico de la LLA puede depender del signo clínico percibido y, posiblemente, del valor subjetivo de gravedad clínica dada por la madre o el personal de salud en la primera consulta. Se ha descrito que los signos clínicos de corta duración, la inmadurez de las células afectadas y el conteo elevado de leucocitos totales pueden ayudar a determinar si una leucemia es aguda.²²

En conclusión, los resultados de este estudio concuerdan con lo que se menciona en la literatura. Entre todas las manifestaciones clínicas previas al diagnóstico referidas por las madres, llama la atención la prevalencia de dolor articular, dado que esta fue mencionada a partir de una pregunta abierta (no directa) al final de la encuesta. El conocimiento de los síntomas más frecuentes, de la primera manifestación clínica de la enfermedad y de los patrones de presentación al momento de la consulta es un primer paso para establecer las características de la enfermedad en los niños y niñas colombianos, y puede ayudar a alertar a la familia y a los médicos para lograr un diagnóstico temprano y un acceso oportuno al cuidado de salud requerido. ■

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Acceso: 3 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>.
2. Bravo LE, García LS, Collazos P, Aristizabal P, et al. Descriptive epidemiology of childhood cancer in Cali, Colombia 1977-2011. *Colomb Med (Cali)* 2013;44(3):155-64.
3. Rubnitz JE, Pui CH. Childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist* 1997;2(6):374-80.
4. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 30 years' experience at St Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993;329(18):1289-95.
5. Gonzalez JR, Fernandez E, de Toledo JS, Galceran J, et al. Trends in childhood cancer incidence and mortality in Catalonia, Spain, 1975-1998. *Eur J Cancer Prev* 2004;13(1):47-51.
6. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1663-9.
7. Castro-Jiménez MA, Orozco Vargas LC, Rueda Arenas E, Suárez Mattos A. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales. *Rev Univ Ind Santander, Salud* 2007;39(2):116-23.
8. Petridou E, Trichopoulos D. Leukemias. En: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 2002. Págs. 556-8.
9. Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, et al. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 2012;13(10):e445-59.
10. Baker JM, To T, Beyene J, Zagorski B, et al. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study. *Leuk Res* 2014;38(2):204-9.
11. Young G, Toretsky JA, Campbell AB, Eskenazi AE. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician* 2000;61(7):2144-54.
12. Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *Am Fam Physician* 2013;88(3):185-92.
13. Castro-Jiménez MA, Orozco-Vargas LC. Parental exposure to carcinogens and risk for childhood acute lymphoblastic leukemia, Colombia, 2000-2005. *Prev Chronic Dis* 2011;8(5):A106.
14. Castro-Jiménez MA. Exposiciones preconceptionales y prenatales ¿están asociadas con leucemia linfoblástica aguda en los menores de 15 años? Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander; 2007. [Acceso: 20 de agosto de 2013]. Disponible en: <http://repositorio.uis.edu.co/jspui/bitstream/123456789/10006/2/122658.pdf>.
15. Schlesselman JJ. Case-control studies: Design, Conduct and Analysis. New York: Oxford University Press; 1982. Págs. 144-70.
16. Pui CH, Crist WM. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pui CH, ed. *Childhood Leukemias*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. Págs. 288-312.
17. Pui CH. Leucemias infantiles. En: Murphy GP, Lawrence W, Lenhard RE, eds. *Oncología clínica: manual de la American Cancer Society*. 2ª ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1996. Págs. 561-86.
18. Pérez-González E, Vela-Casas F, Sánchez-Calero J. Leucemia linfocítica aguda: sintomatología de inicio orientativa a su diagnóstico. *Vox Paediatr* 1999;7(2):162-5.
19. Heinrich SD, Gallager D, Warrior R, Phelan K, et al. The prognostic significance of the skeletal manifestations of acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Pediatr Orthop* 1994;14(1):105-11.
20. Tabarroni M, Sudanese A. Orthopaedic manifestations of leukemia during childhood: a rare case of isolated periosteal reaction. *Chir Organi Mov* 1993;78(3):191-4.
21. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990;117(2 Pt 1):233-7.
22. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, et al. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117(5):e840-4.