**UNIVERSIDAD DEL BOSQUE**

**DIPLOMADO**

**TUTOR:** Dra. Silvia Rojas, Médico cirujano de la Pontifica Universidad Javeriana, especialista en Hematología y Hemoterapia por el Complejo Hospitalario de Salamanca, Doctora en Biociencias por la Universidad de Salamanca (España), médico adjunto del área clínica en los servicios de Hematología del Hospital Universitario San Ignacio y Mayor de Méderi, Bogotá, Colombia.

**Objetivos del Aprendizaje**

1. Conocer la definición de Leucemia aguda y sus consecuencias clínicas.

2. Entender el proceso diagnóstico y el impacto pronóstico de cada uno de los hallazgos de laboratorio.

3. Entender las fases del tratamiento de la Leucemia Aguda de linaje linfoide.

**INTRODUCCION**

Las leucemias agudas son la proliferación descontrolada de células inmaduras llamadas blastos, que infiltran la médula ósea impidiendo la formación de los elementos sanguíneos normales. Esto trae como consecuencias, anemia, hemorragias e infecciones, se dividen en 2 grupos, las Leucemias mieloblásticas y linfoblásticas, se requieren diferentes técnicas diagnósticas para su estudio y clasificación pronóstica de lo que dependerá el tipo de tratamiento.

El conocimiento de esta temática es de interés para todos los profesionales de la salud inmersos en el tratamiento, intervención y cuidado de los pacientes ya que la complejidad del diagnóstico implica un manejo multidisciplinario en donde debe haber una participación activa y articulada entre el equipo médico, de enfermería y farmacia que conllevan un beneficio clínico para nuestros pacientes con Leucemia Aguda.

**GENERALIDADES**

1. **¿Qué es la Hematopoyesis?**

Es la formación de los elementos que componen la sangre, el órgano hematopoyético en los adultos se llama médula ósea, que se encuentra en la epífisis de los huesos largos, esternón, iliacos, vértebras, consta de dos partes, la “roja” o hematopoyética y la “amarilla” o grasa, en algunas situaciones clínicas donde existe una gran necesidad hematopoyética, el hígado y el Bazo pueden participar en este proceso, esto es conocido como la “hematopoyesis extramedular”. (Laurenti E, 2012)

La hematopoyesis es regulada por mecanismos de gran complejidad, en los que las células hematopoyéticas interaccionan entre sí, con su microambiente y estroma, factores de crecimiento y con la matriz extracelular.

El microambiente hematopoyético y el estroma medular tienen como función principal la producción de matriz extracelular, citoquinas, y factores de crecimiento que ejercen una función regulatoria sobre las células hematopoyéticas, están conformados por fibroblastos, adipocitos, macrófagos, células endoteliales y reticulares, todo este proceso logra la salida de las células hemáticas de la médula hacia la sangre.

Este complejo proceso debe mantener un equilibrio, por cada célula precursora hematopoyética que se produce tras la mitosis el sistema trata de eliminar otra mediante la “muerte celular programada” o apoptosis, en donde participan enzimas, proteínas y células como macrófagos. (Rieger MA, 2012)

1. **¿Qué es la célula madre?**

Es la célula con capacidad de autorrenovarse, proliferar y de diferenciarse a diversos tipos de células especializadas. Existen células madres totipotenciales, pluripotenciales y multi y unipotenciales. (Morrison SJ, 2014)

1. **¿Qué es la sangre?**

Es un líquido viscoso, de color rojo, compuesto de células y una solución coloidal conocida como plasma. Regula el transporte de oxígeno a los tejidos y elimina el dióxido de carbono, lleva nutrientes, hormonas, participa en procesos como la coagulación, inmunidad, y homeostasis.

Se compone de leucocitos (glóbulos blancos), derivados celulares como eritrocitos (glóbulos rojos) y plaquetas.

1. **¿Qué es la Leucemia?**

Se habla de Leucemia cuando hay una proliferación neoplásica de células hematopoyéticas inmaduras que se van acumulando de forma progresiva en el interior de la médula ósea, estas células replican pero no son capaces de madurar, lo que ocasiona una insuficiencia medular con las consecuencias clínicas que de ello se derivan. Son menos del 5% de todos los tumores malignos y comprenden diferentes tipos y subtipos clínicos, moleculares y citogenéticos.

Estas células inmaduras son los mismos blastos, que deben superan el 20% de la celularidad medular o de la sangre periférica. Existen Leucemias agudas y crónicas.

En este capítulo nos vamos a enfocar en las Leucemias agudas, específicamente en las Linfoblásticas Agudas. (CH, 1998)

1. **¿Qué tipos de Leucemias Agudas existen?**

**Leucemia Aguda primaria**: el paciente no tiene antecedentes personales ni familiares de enfermedad hematológica.

**Leucemia Aguda secundaria**: pueden ser el resultado de la exposición a determinados químicos como el benceno, o a tratamientos previos como radioterapia, quimioterapia, irradiaciones nucleares, como resultado de la progresión de otro tipo de enfermedades hematológicas como los síndromes mielodisplásicos, síndromes mieloproliferativos, el síndrome de Down.

**Leucemia Mieloide Aguda**: La clona maligna es de origen mieloide.

**Leucemia Linfoide Aguda**: La clona maligna es de origen Linfoide.

**Leucemia de línea Ambigua (fenotipo mixto e indiferenciadas)**: tienen células de las 2 lìneas mieloides y linfoides. (Weinberg OK, 2014)

1. **¿Qué es la Leucemia Linfoblástica Aguda, LLA?**

Es una proliferación neoplásica de células Linfoides inmaduras, se ha estimado que la incidencia anual es de 1 a 5 casos por 100.000 habitantes, siendo dos tercios de estos casos de fenotipo B**.** (Dores GM1, 2012)**.**

Es el cáncer más común en niños, tres cuartos de los casos ocurren en menores de 6 años, y hay un segundo pico de incidencia en adultos mayores de 60 años. Su causa aun sigue siendo desconocida, puede estar relacionada con radiaciones ionizantes, procesos infecciosos aun desconocidos, se ha descrito una variedad llamada “LLA familiar”, son casos raros que se han relacionado con mutaciones hereditarias. (Shas S, 2013)

1. **Clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda**

La clasificación Franco-Americo-Británica (FAB) fue creada en 1976 (JM, 1976), se fundamenta en diferenciar Las leucemias de acuerdo con las características morfológicas, existen 3 subtipos morfológicos contemplados en la clasificación de la LLA:

\*L1: células pequeñas, de tamaño homogéneo, núcleo redondo y regular, sin nucleolo y citoplasma escaso.

\*L2: células grandes, de tamaño heterogéneo, núcleo irregular con escotaduras y citoplasma abundante.

\*L3: células grandes, de tamaño homogéneo, núcleo redondo u ovalado, con nucléolo prominente, citoplasma abundante con intensa basofilia y con vacuolas. (este subtipo es equivalente a la fase leucémica del Linfoma Burkitt).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2016 & 127(20):2391-2405., 2016)tiene en cuenta la importancia en el pronóstico de determinadas alteraciones citogenéticas y moleculares.

En esta clasificación las leucemias agudas linfoblásticas (LLA) se incluyen dentro de las neoplasias de precursores B y T y se distinguen dos entidades: la leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B y la leucemia/linfoma linfoblástica de precursores T que supone un 15 a 20% de todas las leucemias Linfoblásticas.

**Leucemia/linfoma linfoblástico B**

-Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera

-Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes

-Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1

-Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento KMT2A

-Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1

-Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía

-Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía

-Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH

-Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3); TCF3-PBX1

Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1-like

Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21

**Leucemia/linfoma linfoblástico T**

Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana

Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK

1. **Manifestaciones clínicas**

El tiempo de desarrollo de la enfermedad es variable, algunos pacientes presentan síntomas que van avanzando lentamente durante semanas o meses, mientras que otros tienen presentaciones más agudas.

En la mayoría de pacientes podemos encontrar lo que conocemos como el síndrome constitucional (astenia, debilidad o fatiga, adelgazamiento y anorexia), presencia de síntomas B que se definen como la pérdida de peso de mas del 10% en los últimos 6 meses, sudoración profusa de predominio nocturno y fiebre vespertina.

Como consecuencias de la infiltración medular se presenta anemia, trombocitopenia que puede favorecer cuadros de hemorragias, equimosis, hematomas, leucopenia o leucocitosis que se traduce en mayor riesgo de infecciones.

Muchos pacientes manifiestan dolor óseo que puede ser espontáneo o a la palpación, provocado por la misma infiltración medular, ganglios aumentados de tamaño en su mayoría cervicales, aumento del tamaño del bazo y hasta en un 50% de los casos aumento del tamaño del hígado; en un 15% de los casos se puede encontrar una masa en el mediastino que en el 80% de los casos de trata de un Linfoma Linfoblástico T.

Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar afectación neuromeníngea manifestando cefaleas, anormalidades al fondo de ojo (papiledema) y parálisis de nervios craneales. Un 2 a 3% de los pacientes pueden tener compromiso del sistema nervioso central sin tener manifestaciones clínicas. Puede haber infiltración testicular, aunque este es hallazgo más frecuente en niños. (al, 2005)

1. **Diagnóstico**

Al tener la sospecha clínica se deben solicitar los estudios necesarios para confirmar el diagnóstico:

* Cuadro hemático y extendido de sangre periférica: podemos encontrar leucocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, en el extendido se pueden identificar los blastos o células inmaduras.
* Biopsia y aspirado de médula ósea, obteniendo muestras para citometría de flujo, cariotipo o estudio genético y en algunos casos estudios moleculares e inmunofluorescencia in situ (FISH), en muchos casos si existen gran cantidad de blastos en sangre periférica también se pueden realizar dichos estudios en esa muestra.
* Solicitamos niveles de deshidrogenasa láctica que puede estar aumentada debido al recambio celular, niveles de ácido úrico, pruebas de función renal y hepática, glicemia, serologías virales de virus de hepatitis, tiempos de coagulación, y fibrinógeno.
* Punción Lumbar para hacer el estudio del líquido cefaloraquídeo, análisis citológico, citoquímico y citometría de flujo para descartar presencia de blastos.
* En algunos casos, según los hallazgos al examen físico se requieren estudios de imagen con tomografías, ecografía testicular, examen de fondo de ojo, todo encaminado a descartar infiltración leucémica o presencia de masas, lo que llamamos “compromiso extramedular”.
* Estudios de Histocompatibilidad (HLA) idealmente antes de que el paciente reciba trasfusión de glóbulos rojos.
* Recordemos que para confirmar el diagnóstico debe existir infiltración blástica en médula ósea o sangre periférica superior al 20% (2016 & 127(20):2391-2405., 2016)

**Pronóstico**

Los protocolos de tratamiento actuales para la LLA se basan en el riesgo, para reducir la toxicidad en los enfermos clasificados de bajo riesgo y al tiempo garantizar una terapia apropiada, y así mismo en los de alto riesgo ofrecer una terapia mas agresiva que reduzca el riesgo de recaídas (D, 1999).

* Dentro de los principales factores pronósticos de la LLA esta la edad, el mejor pronóstico lo tienen los pacientes entre 1 y 9 años, lo que significa que el 60 a 80% de los niños están libres de enfermedad a los 5 años, mientras que el 20 a 30% de los adultos y los menores de 1 año logran esta respuesta. Esto quiere decir a mayor edad, peor pronóstico. (Hammond D, 1986)
* Los pacientes con hiperdiploidía (51-65 cromosomas) presentan buen pronóstico.
* Alcanzar una cifra de blastos menores al 5% en el día 14 del inicio del tratamiento, confiere un mejor pronóstico, alcanzar remisión completa (RC) al final de inducción define riesgo en algunos protocolos de quimioterapia, principalmente en los basados en esquemas pediátricos
* El tener conteo de leucocitos mayores a 30.000/mm3 para la línea B y > 100.000/mm3 para la línea T, confiere un peor pronóstico.
* El compromiso en sistema nervioso central confiere un peor pronóstico.
* Inmunofenotipo: en las LLA B, las proB son de peor pronóstico dado a que se asocian con la presencia de rearreglos cromosómicos, por ejemplo del gen MLL.
* Ser de linaje T representa un peor pronóstico.
* Algunas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen impacto pronóstico y definen grupos de riesgo, por ejemplo la presencia de cromosoma Filadelfia, confiere un peor pronóstico.

1. **¿Cómo se estratifica el riesgo?** (Agriello, 2017)

**En riesgo citogenético-molecular**

**Riesgo alto**: (si cumple cualquiera de los siguientes)

* Cariotipo hipodiploide o Rearreglos 11q23.3 (KMT2A - previamente MLL) t(9;22) filadelfia.
* Cariotipo complejo (5 o más alteraciones)
* iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)

**Riesgo intermedio**: si no cumple ninguno de los anteriores.

**En riesgo según características clínicas y de laboratorio**

Riesgo intermedio:

* Tener menos de 30 años.
* Tener Inmunofenotipo B no proB y cortical T.
* Leucocitos inferiores a 30.000/mm3 en B y < 100.000/mm3 en leucemia de células T.
* Ausencia de cualquier alteración citogenética-molecular de alto riesgo.
* Buena respuesta a corticoides al día 8 (tener menos de 1.000 blastos/mm3 en sangre periférica).
* Tener menos de 5% de blastos en aspirado de médula ósea en el día 15 o 33 del tratamiento
* Tener menos de 10% blastos confirmado en citometría de flujo al día 15.

Alto riesgo:

* Tener más de 30 años.
* Inmunofenotipo proB, inmunofenotipo T.
* Leucocitos >30.000/mm3 en B y > a 100.000/mm3 en T o Presencia de alguna alteración citogenética-molecular de alto riesgo.
* Mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1.000 blastos/mm3 en sangre periférica).
* Tener más de 20% de blastos en el día 15 confirmado en aspirado de médula ósea.
* Tener más de 10% blastos confirmado en citometría de flujo al día 15.
* Tener mas de 5% de blastos en aspirado de médula del día 33 del tratamiento.

1. **Generalidades en el tratamiento**

Antes de iniciar el tratamiento de la leucemia linfoblástica, es indispensable conocer las características clínico biológicas iniciales para así establecer el riesgo y el pronóstico y poder elegir el tipo de tratamiento. Desde el momento del diagnóstico se debe iniciar el manejo general del paciente:

* Aislamiento protector idealmente en habitación individual.
* Colocación de catéter venoso central.
* Asegurar una buena hidratación intravenosa para garantizar una diuresis óptima.
* Iniciar alopurinol, en algunos casos alcalinización de la orina.
* Valorar las necesidades transfusionales de glóbulos rojos y/o plaquetas.
* Vigilancia de curva térmica y hacer manejo de infecciones, así como inicio de profilaxis, antimicrobianas.

1. **Quimioterapia** (Sabrafen, 2006)

En general se habla de varias fases, inducción a la remisión, Consolidación/intensificación y mantenimiento, es un tratamiento largo, que dura aproximadamente 2 años.

* **Inducción a la remisión**: el objetivo es alcanzar la remisión completa (RC), o sea una situación en la que el paciente esta en buen estado general, y en donde no se encuentran células blásticas, el hemograma casi normal. La tasa de RC obtenida en los diversos esquemas oscila en el 75 y 85%. La mortalidad en esta fase es del 5 al 10% lo cual varia con la edad (inferior al 5% en jóvenes y superior al 20% en mayores de 60 años). La causa mas frecuente de muerte son las infecciones sobre todo por hongos. Aproximadamente un 10% de los pacientes no responden a esta fase lo que confiere un pronóstico adverso y en donde se debe intentar llevar al paciente a una RC y a una consolidación urgente con un trasplante alogénico de médula ósea. Habitualmente se usan agentes quimioterápicos como la vincristina, esteroides, antraciclinas como la daunorrubicina y enzimas antineoplásicas como la asparraginasa.
* **Consolidación/Intensificación**: Consiste en un tratamiento destinado a disminuir o eliminar la leucemia residual en los pacientes que alcanzan RC. Esto incluye dar quimioterapia a altas dosis, combinaciones de diferentes fármacos o volver a administrar el tratamiento de inducción, habitualmente se usan altas dosis de metotrexate, citarabina y ciclofosfamida, entre otros.
* **Tratamiento y profilaxis en el sistema nervioso central (SNC):** La profilaxis de la leucemia en SNC debe hacer parte del tratamiento de todos los pacientes, si no se efectúa las tasas de recaída en SNC son alrededor del 30%. Se realiza profilaxis con quimioterapia intratecal, con altas dosis de quimioterapia intravenosa que garanticen penetrancia al sistema nervioso central (citarabina y metotrexate), o radioterapia holocraneal. La toxicidad en el sistema nervioso central en adultos es baja, se pueden presentar complicaciones como reacciones febriles, aracnoiditis, o leucoencefalopatía.
* **Mantenimiento:** el objetivo de esta fase es eliminar la leucemia residual que pueda existir tras superar la inducción y consolidación. Su duración es aproximadamente de 2 años, aunque eso suele individualizarse en función del tipo de LLA, de la enfermedad mínima residual. Habitualmente se usa mercaptopurina, metotrexate y Vincristina.
* **Trasplante Hematopoyético**: en los pacientes de alto riesgo el trasplante es la estrategia que hace el papel de intensificación cuyo fin es eliminar la leucemia residual.

# **Bibliografía**

2016, O. c., & 127(20):2391-2405., ). A. (2016). Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia . *Blood*, 127(20):2391-2405.

Agriello, E. C. (2017). Leucemias Agudas. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento, SAH*, 337 - 339.

al, B. e. (2005). Clinical manifestations of acute lymphoid leukemia. *Hematology. Basic Principles and practice. Elservier*, 1155 - 1162.

CH, P. (1998). Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 339(9):605-15.

D, H. (1999). Acute Lymphoblastic leukemia in adults. En *Text book of malignant hematology.* (págs. 539 - 562). Londres.

Dores GM1, D. S. (2012). Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*, 119(1):34-43.

Hammond D, S. H. (1986). Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic Leukemia: a review. *Med Pediatric Oncol*, 124 - 134 .

Hoelzer D, G. (2002). Acute Lymphoblastic Lukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 162-192.

JM, B. (1976). Proposed revised criteria for the classification of acute leukaemias. *Br J Haematol* , 325 - 329.

kk. (s.f.).

Laurenti E, D. J. (2012). Molecular and functional characterizacion of early human hematopoiesis. *Ann N Y Acad Sci*, 68-71.

Morrison SJ, S. D. (2014). The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* , 327 - 34.

Rieger MA, S. T. (2012). Hematopoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* .

Sabrafen, S. (2006). *HEMATOLOGIA CLINICA.* España: elservier.

Shas S, e. a. (2013). A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*, 1226-1231.

Weinberg OK, S. M. (2014). Mixed phenotype acute leukemia. *Am J Clin Pathol.*, 142(6):803-8.

PREGUNTAS EVALUATIVAS

1. Con respecto a la Hematopoyesis, señale la afirmación **verdadera:**
2. El bazo, el Timo y los ganglios linfáticos participan de forma activa en la hematopoyesis hasta el inicio de la pubertad.
3. La célula madre se observa fácilmente con microscopio óptico.
4. El equilibrio del proceso hematopoyético esta regulado por un proceso que se denomina necrosis o rotura celular.
5. La función del estroma es activo en la producción de citoquinas y matriz extracelular.
6. Con respecto a las Leucemias agudas, señale la afirmación **falsa:**
7. Se definen como la proliferación controlada de células inmaduras o blastos.
8. Antes de la nueva clasificación OMS 2008, se consideraba que el porcentaje de blastos debía ser de 30% para definirse como leucemia aguda.
9. El estudio de inmunofenotipo hace parte imprescindible para el estudio de la leucemia linfoblástica.
10. El tener un recuento de leucocitos al diagnóstico mayores a 30.000 confiere un mejor pronóstico en las Leucemias linfoblásticas.
11. Con respecto a las Leucemias agudas, señale la afirmación **falsa:**
12. Dentro de las causas de leucemias secundarias se encuentran el uso de agentes alquilantes.
13. Son mas frecuentes las Leucemias linfoblásticas agudas de células B que de células T.
14. En la clasificación OMS se incluyen alteraciones citogenéticas y moleculares.
15. En la clasificación FAB se tienen en cuenta las características morfológicas y moleculares de las células inmaduras o blastos.
16. Con respecto a los factores pronósticos en la Leucemia Linfoblástica Aguda, señale la afirmación **verdadera:**
17. El compromiso en sistema nervioso central confiere un mejor pronóstico.
18. La presencia de cromosoma Filadelfia se considera peor pronóstico a pesar de poder ofrecerse tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa como el Imatinib.
19. El tener más de 100.000 Leucocitos al diagnóstico en la variedad B confiere un peor pronóstico.
20. La edad adulta confiere un mejor pronóstico dado que hay más alternativas de tratamiento para este grupo etario.
21. De los siguientes enunciados, señale la respuesta **verdadera** respecto al lugar en el que se encuentra la alteración patogénica principal en las leucemias agudas:
22. En el microambiente de la médula ósea.
23. En la célula germinal pluripotencial o célula stem cell.
24. En los mecanismos de depósito de hierro en la médula ósea.
25. La alteración principal es en los receptores de los factores de crecimiento celular (citoquinas).
26. En la leucemia aguda linfoblástica, la identificación de factores pronósticos ha permitido reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento a los pacientes considerados de bajo riesgo. Son factores que mantienen valor pronóstico **favorable:**

A. Sexo masculino.

B. Cuando la cifra de plaquetas al diagnóstico esta por debajo de 4 x 109 /L.

C. Si el porcentaje de blastos en sangre periférica supera el 80%.

D. La rapidez de la respuesta al tratamiento inicial (< 10% de blastos en la médula realizada el día 14 después de comenzado el tratamiento).

1. Los protocolos de tratamiento en la leucemia aguda linfoblástica incluyen tratamiento sobre el sistema nervioso central con la administración de quimioterapia intratecal ¿En qué momento se debe iniciar dicho tratamiento?

A. Una vez conseguida la remisión completa.

B. Cuando estén normalizadas las cifras de plaquetas.

C. Solo cuando tienen confirmada la infiltración del sistema nervioso central.

D. Cuando se inicia el tratamiento de inducción.

1. ¿Cuál de los siguientes factores NO implica un peor pronóstico en los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda, LLA?
2. Hiperdiploidia con más de 50 cromosomas
3. Tener menos de 1 año de edad
4. Cariotipo con traslocación (9;22)
5. Ninguna de las anteriores
6. No se ha registrado una mayor prevalencia de leucemias agudas en pacientes con:
7. Síndrome de Down.
8. La anemia de Blackfan-Diamond.
9. Tratamientos previos con Quimioterapia.
10. Deficiencia de hierro.
11. ¿Cuál es la causa más frecuente de muerte en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, LLA, en la fase de inducción?
12. Infiltración en el hígado
13. Infecciones
14. Daño renal
15. Ninguna de las anteriores

**Lecturas Recomendadas**

1. Manual Básico Razonado, 4 edición, autor Jesùs San Miguel, 2015, editorial Elservier
2. Libro de Hematología Clìnica, 5 edición, autor J Sans- Sabrafen, 2006
3. Guía de práctica clínica Versión para profesionales de la salud 2017 Guía No. 34 para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica en la población mayor de 18 años.