

## Manejo odontopediátrico de paciente con leucemia linfoblástica aguda

Citlalli Santiago Montealegre,\* Susana C. Espinoza Hernández \*\*

### RESUMEN

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. La leucemia linfoblástica aguda comprende el 80% de todas las leucemias agudas en este grupo de edad. Aunque la etiología es todavía incierta, se han descrito algunos factores predisponentes genéticos, virales y ambientales. Las manifestaciones clínicas suelen ser la consecuencia de la ocupación de la médula ósea por las células malignas (anemia, trombocitopenia y leucopenia), ya que pueden ocurrir diversas alteraciones sistémicas o bucales como consecuencia de la propia condición patológica o debido a los tratamientos a que son sometidos como quimioterapia o radioterapia. El papel del cirujano dentista en la atención a estos pacientes especiales es de vital importancia en lo que se refiere al diagnóstico, tratamiento y prevención de las manifestaciones bucales, tanto precoces como tardías, para dar el mejor manejo odontopediátrico posible al paciente con leucemia linfoblástica aguda y, por lo tanto, una mejor calidad de vida. El diagnóstico se realiza mediante el análisis morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea. El tratamiento dura aproximadamente dos años. El pronóstico de los niños con leucemia linfoblástica aguda ha mejorado espectacularmente en las últimas décadas gracias a los nuevos fármacos y en los últimos años gracias a un tratamiento adaptado al riesgo de los pacientes.

**Palabras clave:** Leucemia linfoblástica aguda, manejo odontopediátrico, tratamiento, diagnóstico.

### ABSTRACT

Acute leukemia is the most common type of cancer in children. Acute lymphoblastic leukemia accounts for 80% of the total number of cases of acute leukemia among children. The etiology of acute leukemia is unknown, but many predisposing genetic, environmental, and viral factors have been implicated. The clinical manifestations of leukemia are a direct result of the marrow invasion and resultant cytopenias (anemia, thrombocytopenia, and leukopenia). The diagnosis of acute leukemia requires the presence of 25% or more blasts in the bone marrow. Treatment lasts for a minimum of two years. The role of the dentist in the care of these special patients is vital importance in regard to the diagnosis, treatment and prevention of oral manifestations both early and late, to give the best possible handling odontopediatric to the patient with acute lymphoblastic leukemia and therefore a better quality of life. The diagnosis is made by the morphology analysis, molecular cytogenetic and bone marrow aspirate. The treatment lasts for approximately two years. The prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia has improved dramatically in recent decades thanks to new drugs and in the last few years thanks to a risk-adapted treatment of patients.

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia, handling odontopediatric, treatment, diagnosis.

### INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica y representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en meno-

res de 15 años, con una incidencia anual de 30 a 40 por millón. El cáncer corresponde a la segunda causa de muerte en edad pediátrica en México, lo que amerita un conocimiento básico del manejo de los niños con patologías oncohematológicas por los odontopediatras, con el fin de ser hábiles conocedores de las manifestaciones orales clínicas presentes en estos pacientes para poder realizar una atención de la mejor calidad, un tratamiento oportuno y apropiado, contribuyendo a un pronóstico menos ominoso y mejor la calidad de vida del paciente.<sup>1,2</sup>

En el paciente infantil portador de leucemia pueden ocurrir diversas alteraciones sistémicas o bucales como consecuencia de la propia condición patológica o debido a los tratamientos a que son so-

\* Cirujano Dentista de la Universidad Autónoma del Estado de México.

\*\* Especialista en Ortopedia Pediátrica adscrita al Centro de Especialidades Odontológicas del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

metidos como quimioterapia o radioterapia. El papel del cirujano dentista en la atención a estos pacientes especiales es de vital importancia en lo que se refiere al diagnóstico, tratamiento y prevención de las manifestaciones bucales, tanto precoces como tardías.<sup>3</sup>

En el esquema del tratamiento odontológico al individuo leucémico se debe tener en cuenta que la alteración de las células sanguíneas y la quimioterapia pueden provocar manifestaciones bucales importantes y complicar las lesiones estomatológicas ya existentes. Por tal motivo se tiene que tener el conocimiento necesario de las fases del tratamiento quimioterapéutico, las combinaciones de drogas utilizadas, las principales manifestaciones odontológicas, así como las conductas apropiadas para cada una de estas complicaciones.<sup>4</sup>

### Leucemias

Son neoplasias malignas que se caracterizan por la proliferación anormal e incontrolada de las células germinales que dan origen a los leucocitos, lo que determina, por contraste, una insuficiencia en la formación del resto de las células sanguíneas como eritrocitos y plaquetas. Las cuentas leucocitarias sanguíneas aumentan marcadamente y el grado de madurez de estas células es variable.<sup>5</sup>

### Etiología

Se han descrito dos factores fuertemente asociados con el desarrollo de LLA: la exposición a radiación ionizante y el síndrome de Down. Existen otros factores como la exposición al benceno y algunos virus (Epstein-Barr y el HTLV1). También algunos síndromes congénitos como la ataxia-telangectasia, el síndrome de Bloom y la neurofibromatosis.<sup>6</sup> En Latinoamérica se ha reportado que la incidencia de LLA es mayor a la descrita en otras partes del mundo, con tasas de hasta 120 pacientes por millón por año. Es probable que los pacientes con LLA en Latinoamérica sean portadores de variaciones genéticas que predisponen al desarrollo de esta neoplasia.<sup>2</sup>

### Clasificación

La clasificación actual de las leucemias es muy compleja; una manera práctica de clasificarlas se basa en el tipo de rama leucocitaria afectada y en la diferenciación citológica, la cual determina el grado de agresividad clínica.<sup>6</sup>

Por el tipo celular, las leucemias pueden ser granulocíticas (mielocíticas), monocíticas o linfocíticas.<sup>7</sup>

Por su madurez o diferenciación citológica se clasifican en agudas y crónicas.<sup>8</sup>

**Leucemias agudas:** En ellas el infiltrado medular consiste básicamente en células inmaduras (blastos); pueden a su vez dividirse en leucemias linfoblásticas (linfocíticas) o no linfoblásticas (mieló-

genas). Las primeras son más frecuentes en niños, en quienes las complicaciones del sistema nervioso central suelen ser frecuentes; las leucemias mielógenas agudas se presentan en adultos, existiendo siete tipos celulares distintos. El cuadro clínico de estas neoplasias inicia súbitamente y de manera agresiva, sobreviniendo sin tratamiento la muerte. Las cifras de leucocitos inmaduros en la circulación pueden ser muy elevadas, aunque lo contrario también ocurre, presentándose en ocasiones menos de 2 000 leucocitos/mm<sup>3</sup> de sangre. Suelen acompañarse de anemia normocítica, normocrómica y trombocitopenia.<sup>8</sup>

**Leucemias crónicas:** Se caracterizan porque el infiltrado de la médula se conforma en su mayor parte de células maduras y bien diferenciadas, lo que hace que tengan un curso clínico benigno. En las leucemias crónicas no tratadas la cifra de leucocitos en sangre periférica es alta la mayor parte de las veces. Debido a que en ocasiones no se presenta sintomatología, el diagnóstico podría ser casual; sin embargo, suelen evolucionar a una fase aguda con las consecuencias descritas para esa variedad. La enfermedad puede entrar en remisión durante largos periodos; sin embargo, el hecho de tener una tasa de crecimiento menor que las agudas hace a este tipo de leucemias menos sensibles al tratamiento con quimioterapia.<sup>8</sup>

Con base en las características morfológicas de los linfoblastos, la LLA se clasifica en L1, L2 y L3, de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB); L1: células pequeñas con cromatina homogénea, escaso citoplasma; L2: células grandes y heterogéneas, con núcleo irregular y citoplasma variable; y L3: células grandes y homogéneas, con más de 5% de mitosis y por lo menos 25% de células vacuoladas.<sup>8,9</sup>

El fenotipo más común en pacientes con LLA corresponde al de las células precursoras B y representa el 80-85% de los casos de LLA infantil. El inmunofenotipo T se asocia con características clínicas de mal pronóstico.<sup>10</sup>

Se han identificado alteraciones citogenéticas y translocaciones que se relacionan con el pronóstico de estos pacientes. Como resultado de los estudios epidemiológicos, se sabe que los pacientes con edades de 1 a 9 años 11 meses presentan mejor supervivencia que los que se encuentran fuera de este rango de edad. El pronóstico también resulta desfavorable para los pacientes con cuenta leucocitaria de más de 50 000/mm<sup>3</sup> al momento del diagnóstico.<sup>11-13</sup>

Con base en lo anterior, además de la respuesta a la quimioterapia, se establece el riesgo de falla al tratamiento de cada paciente. El protocolo XV de *St. Jude Children's Research Hospital* estratifica a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: bajo, habitual o estándar, alto y muy alto.<sup>14</sup> En nuestro país, dadas las limitantes para aplicar técnicas de biología molecular, la mayoría de los centros estratifica a los pacientes en dos grupos de riesgo: bajo o habitual y alto.<sup>2</sup>

### Prevalencia

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más común en los niños; se le atribuye entre el 23 y 50% de todos los cánceres en este grupo de edad, y corresponde al 80% de las leucemias en niños. Se presenta con más frecuencia en varones que en mujeres y puede ocurrir a cualquier edad, aunque tiene incidencia máxima entre los 2 y 5 años.<sup>2,15</sup>

### Diagnóstico

La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de los síndromes que clásicamente integran el cuadro clínico (infiltrativo, hemorrágico, anémico y febril). El diagnóstico inicial se realiza por la sospecha clínica y se confirma con la realización de las pruebas siguientes: análisis de sangre, aspiración de médula ósea, pruebas de diagnóstico por imágenes incluyendo radiografía, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética y ecografía, punción lumbar, pruebas de citometría de flujo y pruebas cromosómicas.

El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, donde se obtiene muestra para realizar estudios de morfología, citoquímica, fenotipo, cariotipo y biología molecular. Además, debe realizarse la punción lumbar para análisis de líquido cefalorraquídeo en búsqueda de infiltración y la radiografía de tórax para la búsqueda de masas mediastinales.<sup>2</sup>

### Manifestaciones clínicas

Todos los tipos de leucemia, por lo general, tienen los mismos síntomas, que incluyen:

- Anemia grave, caracterizada por palidez de la piel y mucosas, debilidad, astenia, cefalea, disnea, acúfenos y taquicardia.<sup>7</sup>
- Trombocitopenia con riesgos de hemorragia, que incluso puede ser mortal, caracterizada por epistaxis, gingivorragia, equimosis, y petequias en la piel y las mucosas, hemorragia retiniana, cerebral o urinaria.<sup>7</sup>
- Disminución del número de granulocitos funcionales, lo que produce tendencia a las infecciones orofaríngeas, urinarias y pulmonares, que suelen manifestarse como fiebre.<sup>7</sup>
- Infiltración y crecimiento de los órganos, lo cual provoca linfadenopatías, esplenomegalia, dolor óseo, trastornos del sistema nervioso central (SNC), úlceras e infección bucal y disfunción inmunitaria. Las afecciones neurológicas pueden producir somnolencia, inestabilidad en la marcha o hasta corea.<sup>7</sup>
- Algunas de las complicaciones metabólicas incluyen hiperuricemia, observada en los inicios del tratamiento y que deriva de la lisis leucocitaria. La hiperuricemia puede provocar artritis gotosa e insuficiencia renal obstructiva.<sup>1</sup>

### Tratamiento médico

El tratamiento de la leucemia aguda se basa en quimioterapia y radioterapia. La quimioterapia de mantenimiento de carácter cíclico debe mantenerse durante 2 o 3 años.<sup>1</sup>

El objetivo del tratamiento médico es reducir la tasa de crecimiento de las células neoplásicas, así como aliviar con medidas de soporte las complicaciones orgánicas y las derivadas del propio tratamiento leucémico. El tratamiento antineoplásico se hace a través de fármacos citotóxicos y antimetabólicos, como son agentes alquilantes, alcaloides vegetales y hormonales. Los medicamentos comúnmente empleados son: vincristina, citarabina, metotrexato, entre otros. El trasplante de médula se indica tras conseguir, al menos, una remisión compleja de la enfermedad, de un donador compatible con el receptor, previa radiación total del organismo y dosis altas de ciclofosfamida. Es una opción de tratamiento para pacientes con leucemias agudas y mieloides crónicas. Para aminorar las complicaciones se administra empíricamente antibióticos de amplio espectro; la fiebre suele ser un indicio de infección.<sup>6</sup>

Se describen tres fases de tratamiento:<sup>6</sup>

1. Inducción: el objetivo de esta fase es actuar con energía y reducir un estado de remisión mediante la destrucción de las células tumorales con cuatro agentes citostáticos: prednisona, vincristina, asparaginasa y daunorrubicina a lo largo de cuatro semanas.<sup>6</sup>
2. Consolidación: la finalidad es reducir la enfermedad mínima residual y ajustar la intensidad del tratamiento en relación con el riesgo de recidiva.<sup>6</sup>
3. Remisión o continuación: en esta fase proporciona el tratamiento de mantenimiento para que no se extienda ninguna masa de células leucémicas mercaptopurina en dosis diaria (50-60 mg/m<sup>2</sup>) y metotrexano en dosis semanales (15-20 mg/m<sup>2</sup>) durante un periodo comprendido entre 18 y 24 meses dependiendo de la duración de los tratamientos de inducción y consolidación.<sup>6</sup>

Los pacientes están curados cuando no quedan células leucémicas.

Otro concepto implicado en el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda es el hecho de que las células leucémicas pueden migrar hacia áreas del organismo que los agentes quimioterapéuticos no pueden alcanzar como es el SNC y los testículos; a estas áreas se les llama santuarios y pueden requerir de tratamiento especial como la irradiación más quimioterapéuticos.<sup>16</sup>

### Manejo odontológico

La sobreproducción de células blancas no funcionales que se presenta en cualquiera de las formas

leucémicas se acompaña, además, de anemia, disminución de la línea de leucocitos no leucémicos, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada, lo que puede agotarse por consumo de ciertos factores de la coagulación.

Ante tal variedad y complejidad de signos y síntomas se puede resumir que los riesgos principales de los leucémicos son la hemorragia y la infección. El tratamiento dental de estos enfermos debe diseñarse previendo que estas complicaciones se presenten.<sup>17</sup>

En los pacientes con leucemia aguda o agudizaciones de leucemia crónica la intervención del cirujano dentista puede ser requerida, ya que las manifestaciones bucales agudas como ulceraciones, sangrado, infecciones, dolor y ardor, aparecen con frecuencia. El odontólogo debe cerciorarse de lo siguiente:

### **Manifestaciones orales**

Dentro de las complicaciones orales derivadas del tratamiento de la leucemia con agentes quimioterapéuticos que se encuentran en: infecciones bacterianas, virales y sangrado, petequias, hiperplasia gingival, candidiasis oral, GUNA, ulceraciones bucales, hemorragia gingival, mucositis, periodontitis.<sup>17,18</sup>

### **Recomendaciones en el tratamiento dental**

Se recomienda que el examen, tratamiento general y oral se integre en los protocolos pretratamiento del cáncer. El cuidado bucodental debe presentarse de acuerdo con el oncólogo y a medida de las necesidades de cada niño.<sup>5,18</sup>

De acuerdo con la Academia Americana de Odontopediatría<sup>5</sup> la intervención debe adecuarse a las siguientes recomendaciones hematológicas:

1. Los tratamientos dentales electivos se llevarán a cabo sólo si el número de neutrófilos es  $> 1\ 000/\text{mm}^3$  y el de plaquetas  $> 100\ 000/\text{mm}^3$ .
2. Los procedimientos dentales de urgencia para eliminar las fuentes de infección pueden llevarse a cabo en cualquier estado hematológico, de forma coordinada con el Servicio de Oncología. Se considera la reposición de plaquetas si es  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ .
3. Procedimientos dentales preventivos (diariamente):
  - Recuento de neutrófilos  $> 500/\text{mm}^3$  y de plaquetas  $> 20\ 000/\text{mm}^3$ : cepillo y seda dental.
  - Recuento de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  y de plaquetas  $< 20\ 000/\text{mm}^3$ : utilizar una gasa.
4. Profilaxis antibiótica: se debe recomendar para pacientes a riesgo recomendada por la *American Heart Association* si el número de neutrófilos es  $< 500/\text{mm}^3$  y/o el recuento total de células blancas es de  $< 2\ 000/\text{mm}^3$ , el paciente tiene insertado un catéter venoso central o toma fármacos inmunosupresores.

La atención de pacientes con leucemia puede dividirse en tres fases de cuidados: pretratamiento, du-

rante el tratamiento, y postquimioterapia, trasplante de médula ósea y/o radiación.

**Pretratamiento:** En esta fase el niño presenta enfermedad activa y es improbable que los pacientes o sus padres consideren las implicaciones orales del tratamiento como una cuestión prioritaria. De forma ideal, la exploración oral del paciente pediátrico debe realizarse de 7 a 10 días antes del comienzo de la quimioterapia o la radiación. Está indicado realizar una ortopantomografía y radiografía de aleta de mordida y si es necesario alguna otra adicional.

En esta fase, el tratamiento debe realizarse únicamente con previa consulta con el oncólogo y revisión de las cifras hematológicas, y tras considerar la necesidad de profilaxis antibiótica debe incluir procedimientos de higiene habituales y la aplicación de gel fluorado, tratamientos conservadores de las lesiones de tejidos blandos para mantenerlas asintomáticas, restaurar los dientes cariados y reemplazar las restauraciones provisionales, instaurar el tratamiento pulpar necesario. La pulpotomía y la pulpectomía pueden realizarse y son preferibles a las extracciones si no existe afección perirradicular. Sin embargo, los dientes con infección aguda o crónica y afección de los tejidos perirradiculares o pronóstico dudoso deben extraerse. Así mismo deben extraerse los dientes próximos a exfoliación. De forma ideal, las extracciones deben realizarse de 5 a 7 días antes del comienzo de la quimioterapia/radioterapia. Es necesario eliminar todos los aparatos de ortodoncia y prótesis removible.<sup>5,18</sup>

Deben iniciarse enjuagues con clorhexidina 2 o 3 veces al día comenzando dos días antes de la quimioterapia/radioterapia.<sup>5</sup>

**Durante el tratamiento:** Desde el inicio del tratamiento de 30 a 45 días después de la inducción de la remisión por quimioterapia, radioterapia o trasplante de médula ósea, existe mielosupresión e inmunosupresión; por lo tanto, sólo se debe explorar al paciente. En esta fase debe evitarse cualquier tratamiento oral o dental electivo.<sup>5,19-21</sup>

**Protocolo preventivo:** Enjuague con solución de bicarbonato sódico en agua después de cada comida; enjuague con solución no alcohólica de clorhexidina al 0.12% dos veces al día mañana y noche; limpieza de la mucosa con una gasa mojada en povidona yodada cuatro veces al día, antes del uso de nistatina; nistatina 500 000 UI, en solución oral (con sorbitol en lugar de sacarosa) cuatro veces al día: enjuagar y tragar; enjuague diario con fluoruro sódico al 0.05% en solución no alcohólica.<sup>5,19-21</sup>

**Postquimioterapia, trasplante de médula ósea y/o radiación:** El periodo de seguimiento es indeterminado desde un año a toda la vida. Se debe revisar al niño cada tres meses durante los primeros 12 meses después del tratamiento del cáncer y cada seis meses en lo sucesivo o según la susceptibilidad de cada paciente. En cada visita se debe comprobar si el niño sigue en tratamiento inmunosupresor o mielosupresor, cuál es su estado

hematológico y realizar exámenes clínicos dentales y orales, profilaxis dental y aplicación de flúor. Los padres deben ser informados sobre las posibles secuelas a largo plazo de la quimioterapia y la radiación sobre el complejo craneofacial. En esta fase se debe proporcionar el tratamiento dental restaurador y periodontal necesario para devolver al paciente el estado óptimo de salud, así como los cuidados sintomáticos de cualquier lesión oral residual. Se puede reiniciar el tratamiento ortodóncico, si está indicado.<sup>5,19-21</sup>

### REPORTE DEL CASO

Paciente femenino de cinco años de edad con diagnóstico de base leucemia linfoblástica aguda (LLA) L3, referido al Centro de Especialidades Odontológicas. Producto de la tercera gestación, con control prenatal adecuado, nació por parto eutócico en medio hospitalario a las 40 semanas de gestación, lloró y respiró al nacer, teniendo un peso de 2 675 g. Antecedente de alergias y traumatismos negativos. A los tres años de edad presentó varicela sin complicaciones, transfusiones positivas a concentrados eritrocitarios. Se le realizó biopsia de médula ósea en marzo de 2012.

A la exploración física encontramos a la paciente mesocefálica, ortognática y simétrica; a nivel estomatológico se observan lesiones cariosas de segundo y tercer grado de importancia, por lo que se pi-

dieron radiografías dentoalveolares. Al examen de oclusión se observó escalón mesial bilateral y clase canina III bilateral, línea media centrada, sobremordida horizontal y vertical normal. Se observó higiene bucal deficiente, lesiones cariosas de segundo y tercer grado, úlceras a nivel de incisivos centrales superiores, petequias en paladar y cambio de coloración de encía (*Figuras 1 a, b y c*).

**Diagnóstico:** Se diagnosticó LLA en el Hospital para el Niño, en el Servicio de Oncohematología, en marzo de 2012, mediante parámetros de lisis tumoral, radiografía de tórax y biopsia de médula ósea.

**Tratamiento odontológico:** Se realizaron en sillón dental terapias pulpares, colocación de coronas de acero cromo (CAC), resinas, ionómeros de vidrio y exodoncias (*Figuras 2 a, b y c*), bajo profilaxis antibiótica utilizando amoxicilina de 50 mg/kg de peso), con el uso de dique de hule y grapa número 2, con previa infiltración de lidocaína-epinefrina al 2% de 1.8 mL, durante una semana en consultorio dental. Paciente Frankl 3.

**Pronóstico:** Favorable.

### CONCLUSIONES

Los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda infantil deben ser atendidos multidisciplinariamente, ya que la presencia de una complicación viene a condicionar la esperanza de vida del paciente.



**Figuras 1 a, b y c.** Se observan lesiones cariosas de segundo y tercer grado, higiene bucal deficiente, úlceras a nivel de incisivos centrales superiores (a), petequias en paladar (b) y cambio de coloración de encía (c).



**Figuras 2 a, b y c.** Se realizaron en sillón dental terapias pulpares, coronas de acero cromo (CAC), resinas, ionómeros de vidrio y exodoncias, bajo profilaxis antibiótica, utilizando amoxicilina de 50 mg/kg de peso, con el uso de dique de hule y grapa No. 2, con previa infiltración de lidocaína-epinefrina al 2% de 1.8 mL durante una semana en el consultorio dental.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reiter A, Schrappe M, Ludwing WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86, *Blood*, 1994; 84: 3122-3133.
2. Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, Miranda-Lora A, Medina-Sansón A, Reyes-López A, Peña del Casillo H et al. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2012; 69 (3): 190-196.
3. Quintana J, Beresi V, del Pozo H et al. Leucemia linfoblástica aguda, *Rev Chil Pediatr*, 1987; 58: 219-224.
4. Pui C-H, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia, *New Engl J Med*, 1998; 339: 605-615.
5. Boj JR, Catalá M, García BC, Mendoza A. *Odontopediatría*, 1ª ed. Elsevier-Masson; Barcelona; 2004: pp. 349-352.
6. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, Tarbell NJ, Donnelly M, Dalton V et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01, *J Clin Oncol*, 1994; 12: 740-747.
7. Vargas L. Avances en el tratamiento del cáncer infantil en Chile. Diez años del Programa Infantil Nacional de Drogas (PINDA), *Rev Chil Pediatr*, 1998; 69: 270-275.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) cooperative group, *Br J Haematol*, 1976; 33: 451-458.
9. *Leucemia, segunda causa de muerte infantil*. 04/02/2008. En: Periódico Digital.mx: [http://periodicodigital.com.mx/notas/leucemia\\_segunda\\_causa\\_de\\_muerte\\_infantil1202104800#.UK4jRpic5EQ](http://periodicodigital.com.mx/notas/leucemia_segunda_causa_de_muerte_infantil1202104800#.UK4jRpic5EQ)
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations, *Br J Haematol*, 1981; 47: 553-561.
11. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, Humbert J, Land VJ, Mahoney Jr DR et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study, *J Clin Oncol*, 1998; 16: 2854-2863.
12. Piu CH, Frankel LS, Carrol AJ, Raimondi SC, Shuster JJ, Head DR et al. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11)(q21;q23): a collaborative study of 40 cases, *Blood*, 1991; 77: 440-447.
13. Piu CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia, *N Eng J Med*, 2004; 350: 1535-1548.
14. Piu CH, Sadlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of total therapy study XIIIB at St. Jude Children's Research Hospital, *Blood*, 2004; 104: 2690-2696.
15. Piu CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update, *J Clin Oncol*, 2011; 29: 551-565.
16. Young YL Jr, Miller RW. Incidence of malignant tumours in U.S. children, *J Pediatr*, 1975; 86: 254-258.
17. Vargas L, Pino S, Barría M et al. Aspectos clínicos y hematológicos iniciales de la leucemia en el niño, *Rev Chil Pediatr*, 1981; 55: 149-154.
18. dos Santos OJ, Ventiades JA, Fontana LNN, Miranda FC. Conducta odontológica en pacientes pediátricos portadores de leucemia, *Rev Cubana Estomatol*, 2007; 44 (4): 1-9.
19. Lopes NN, Petrilli AS, Caran EM, França CM, Chilvarque I, Lederman H. Dental abnormalities in children submitted to antineoplastic therapy, *J Dental Child (Chic)*, 2006; 73: 140-145.
20. Guggenheimer J. Oral manifestations of drug therapy, *Dent Clin North Am*, 2002; 46 (4): 857-868.
21. Gomes MF, Kohlemann KR, Plens G, Silva MM, Pontes EM, da Rocha JC. Oral manifestations during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a case report, *Quintessence Int*, 2005; 36: 307-313.

Correspondencia:

**CD Citlalli Santiago Montealegre**  
 Paseo Colón s/n, Esquina Felipe Ángeles  
 Col. Villa Hogar, 50170, Toluca, Estado de México.  
 E-mail: princess\_citla1209@hotmail.com