

Resultados de tratamiento del protocolo ALL-IC BFM 2009 en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica

Treatment results of the ALL-IC BFM 2009 protocol in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

Gustavo Barroso Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9571-2729>

Heidys Garrote Santana¹ <https://orcid.org/0000-0002-8449-1278>

Marilyn Chaviano de León¹ <https://orcid.org/0000-0001-7918-9288>

Kalia Lavaut Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6906-2259>

Vianed Marsán Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5659-8214>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda es un trastorno linfoproliferativo clonal que compromete fundamentalmente la médula ósea. Se manifiesta a través de diferentes grados de falla medular e infiltración extramedular y constituye un importante problema de salud pública.

Objetivo: Evaluar los resultados del protocolo ALL-IC BFM 2009 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

Métodos: Se realizó una investigación descriptiva, longitudinal, ambispectiva, en el Instituto de Hematología e Inmunología, entre enero de 2012 y diciembre de 2020. El

universo estuvo constituido por 94 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Se observó predominio de los pacientes entre 1-6 años de edad (59,6 %), blancos (86,2 %) y de sexo masculino (56,4 %). La mayor parte presentó fenotipo B. Predominó la presencia de la t(12;21)/ ETV6/RUNX1 para un 19,1 %. Prevalcieron los pacientes de riesgo intermedio (48,9 %), con *status* del negativo del sistema nervioso central (88,3 %), con buena respuesta a la prednisona (87,2 %) y que obtuvieron la remisión a la inducción (92,6 %). La supervivencia global fue aproximadamente del 73 % a los 5 años, superior para los pacientes de riesgo intermedio ($p = 0,004$). La supervivencia libre de enfermedad fue del 76,4 % a los 5 años, con ventaja para los pacientes de riesgo intermedio ($p = 0,019$).

Conclusiones: La leucemia linfoblástica aguda pediátrica ha proporcionado un modelo para mejorar la supervivencia entre los pacientes con cáncer mediante mejoras progresivas en la eficacia de los regímenes de quimioterapia.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda; protocolo ALL-IC BFM 2009; supervivencia; pediatría.

ABSTRACT

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia is a clonal lymphoproliferative disorder that mainly compromises the bone marrow and manifests itself through different degrees of marrow failure, extramedullary infiltration and it constitutes an important public health problem.

Objective: To evaluate the results of the ALL-IC BFM 2009 protocol in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia.

Methods: An descriptive, longitudinal, ambispective investigation was carried out in the Institute of Hematology and Immunology, between January 2012 and December 2020. The universe consisted of 94 patients who met the inclusion and exclusion criteria.

Results: A predominance of patients between 1-6 years of age (59.6%), white (86.2%) and male (56.4%) was observed. The most presented phenotype was B. The presence of t(12;21)/ ETV6/RUNX1 predominated for 19.1%. Intermediate-risk patients prevailed (48.9%), with negative CNS status (88.3%), with a good response to prednisone (87.2%) and who obtained remission after induction (92, 6%). Overall survival was 73% at 5 years, being higher for intermediate-risk patients ($p= 0.004$). Disease-free survival was 68% at 5 years, with an advantage for intermediate-risk patients ($p= 0.019$).

Conclusions: Pediatric acute lymphoid leukemia has provided a model for improving survival among cancer patients through progressive improvements in the efficacy of chemotherapy regimens.

Keywords: leukemia; LL-IC BFM 2009 protocol; survival

Recibido: 08/08/2023

Aceptado: 15/02/2024

Introducción

La *leucemia linfoblástica aguda* (LLA) es un trastorno linfoproliferativo clonal que compromete fundamentalmente la médula ósea y se manifiesta a través de diferentes grados de falla medular e infiltración extramedular. Constituye la neoplasia infantil más común y se corresponde aproximadamente al 25-30 % de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años y al 75 % de los casos de leucemia infantil.⁽¹⁾ En Cuba presenta una incidencia anual de 2-3 casos por cada 100 000 niños y se diagnostican un promedio de 55 a 60 nuevos pacientes.⁽²⁾

Esta enfermedad constituye un problema importante de salud pública dada la morbilidad que genera. Es de destacar la irrupción del entorno psicosocial y familiar del paciente, los efectos secundarios al tratamiento, las recaídas, la probabilidad incrementada de sufrir una segunda neoplasia y el alto riesgo de mortalidad.⁽³⁾

Como parte de las estrategias para mitigar este impacto negativo y tratar de manera más efectiva la enfermedad, Cuba se incluyó desde hace años en el grupo cooperativo BFM (Berlín, Frankfurt, Munster), en su rama intercontinental; lo que permite optimizar el tratamiento de los pacientes y mantener la retroalimentación sobre los resultados. El Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) constituye el centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y los efectos terapéuticos con el protocolo vigente desde el año 2012 no se han reportado, por lo que el objetivo fue evaluar los resultados del protocolo ALL-IC BFM 2009 en pacientes pediátricos con LLA.

Métodos

Se realizó una investigación descriptiva, longitudinal, ambispectiva, con pacientes con diagnóstico de LLA en el IHI, entre enero de 2012 y diciembre de 2020. El universo se constituyó por 96 pacientes con diagnóstico de LLA entre 1 a 18 años de edad de los cuales se seleccionó una muestra de 94 pacientes. Se excluyeron aquellos pacientes en los que no fue posible completar la información necesaria para la investigación.

Procedimientos

La tipificación de la LLA al inicio de la enfermedad se realizó mediante la clasificación morfológica, inmunofenotípica, citogenética y molecular. A los pacientes se les aplicó el protocolo de diagnóstico y tratamiento para LLA, ALLIC-BFM 2009, que incluye

interrogatorio, examen físico y estudios complementarios de laboratorio y la estrategia terapéutica basada en poliquimioterapia intensiva.

Recolección de los datos

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de cada paciente, de los registros de los laboratorios de Inmunología, Citogenética y Biología Molecular del IHI y del registro de cáncer del centro. Toda la información se organizó y almacenó en una base de datos, con el empleo del programa estadístico SPSS versión 25.0 para Windows.

Procesamiento y análisis de la información

El análisis estadístico comenzó por la caracterización de la población de estudio, lo que implicó la descripción de todas las variables y la obtención de las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las distintas categorías.

La probabilidad de supervivencia fue estimada por el método de Kaplan–Meier y las diferencias en la distribución de las curvas de supervivencia se evaluaron mediante la prueba de log-rank. Se consideró como supervivencia global (SG) el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte del paciente o fecha de última consulta y como supervivencia libre de enfermedad (SLE) el tiempo transcurrido desde la fecha de la remisión hasta la fecha de recaída. Para validar los resultados en términos de significación se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$ para el estadígrafo asociado a la prueba.

Aspectos éticos

La investigación contó con la aprobación del consejo científico y el comité de ética de la investigación del IHI. Se tuvieron en cuenta los principios referentes al código de ética de acuerdo con la declaración de Helsinki.⁽⁴⁾

Resultados

La edad promedio fue de $6,85 \pm 4,75$ años. Se observó un predominio de los pacientes entre 1-6 años de edad (59,6 %), blancos (86,2 %) y de sexo masculino (56,4 %) (tabla 1).

Tabla 1 - Características generales de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo ALLIC-BFM 2009 en el Instituto de Hematología e Inmunología

Edad estratificada(años)	No.	%
1-6	56	59,6
6-10	14	14,9
10-14	13	13,8
14-18	11	11,7
Color de piel		
Blanco	81	86,2
No blanco	13	13,8
Sexo		
Femenino	41	43,6
Masculino	53	56,4

La mayor parte de los pacientes presentó fenotipo B, de los cuales la LLA B común fue la más frecuente (63,8 %). Dentro de las alteraciones citogenéticas/moleculares predominó la presencia de la $t(12;21)/ ETV6/RUNX1$ para un 19,1 % (tabla 2).

Tabla 2 - Características biológicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratados con el protocolo ALLIC-BFM 2009 en el Instituto de Hematología e Inmunología

Clasificación	n	%
Inmunofenotípica		
LLA B común	60	63,8

LLA pro B	9	9,6
LLA pre B	4	4,3
LLA pre T	6	6,4
LLA pro T	2	2,1
LLA cortical	2	2,1
LLA T madura	1	1,1
No realizado	7	7,4
LLA B común Mi +	3	3,2
Citogenética/Molecular		
Sin alteraciones	42	44,6
No útil	4	4,3
No realizado	14	14,9
Hiperdiploidía	8	8,5
Hipodiploidía	2	2,1
t(12;21)/ ETV6/RUNX1	18	19,1
t(1;19)/ TCF3/PBX1	3	3,2
t(9;22)/ BCR/ABL	2	2,1
(t 11q)MLL	1	1,1

Se evidenció predominio de pacientes de riesgo intermedio (48,9 %), con *status* negativo del sistema nervioso central (88,3 %), con buena respuesta a la prednisona (87,2%) y que tuvieron la remisión a la inducción (92,6 %). Por otra parte, se constató el 25,5 % de incidencia de recaídas, con predominio medular para un 83,3 % (tabla 3).

Tabla 3 - Respuesta al tratamiento de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratados con el protocolo ALLIC-BFM 2009 en el Instituto de Hematología e Inmunología

Características	No.	%
Grupo de riesgo		
Estándar	30	31,9
Intermedio	46	48,9
Alto	18	19,1
<i>Status</i> del sistema nervioso central		
Negativo	83	88,3
Sospechoso	4	4,3
Positivo	7	7,4

Respuesta en sangre periférica, día 8		
<1000 blastos	82	87,2
≥1000 blastos	12	12,8
Remisión		
Sí	87	92,6
No	7	7,4
Recaída		
Sí	24	25,5
No	70	74,5
Localización de la recaída		
Medular aislada	20	83,3
Testicular aislada	1	4,2
Sistema nervioso central aislado	3	12,5

El 66 % de los pacientes permanecieron vivos, con una incidencia de muerte temprana del 3,2 %. La causa de muerte que predominó fue la progresión de la enfermedad (39,3 %) (tabla 4).

Tabla 4 - Mortalidad de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratados con el protocolo ALLIC-BFM 2009 en el Instituto de Hematología e Inmunología

Variable	n	%
Estado actual		
Vivo	62	66
Fallecido	32	34
Muerte temprana		
Sí	3	3,2
No	91	96,8
Muerte en remisión completa		
Sí	3	3,2
No	91	96,8
Causa de muerte		
Progresión	11	39,3
Sepsis	7	25,0
Síndrome de disfunción múltiple de órganos	4	14,3
Hemorragia intracraneal	3	10,7

Hemorragia pulmonar	2	7,1
Hemorragia intraabdominal	1	3,6

Los pacientes pediátricos con LLA tienen una probabilidad de SG aproximada del 73 % a los 5 años, superior para los pacientes de riesgo intermedio con significación estadística ($p = 0,004$) (fig. A y B). Por otra parte, se constató que la SLE de toda la serie fue del 76,4 % a los 5 años, con una ventaja igualmente para los pacientes de riesgo intermedio con significación estadística ($p = 0,019$) (fig. C y D).

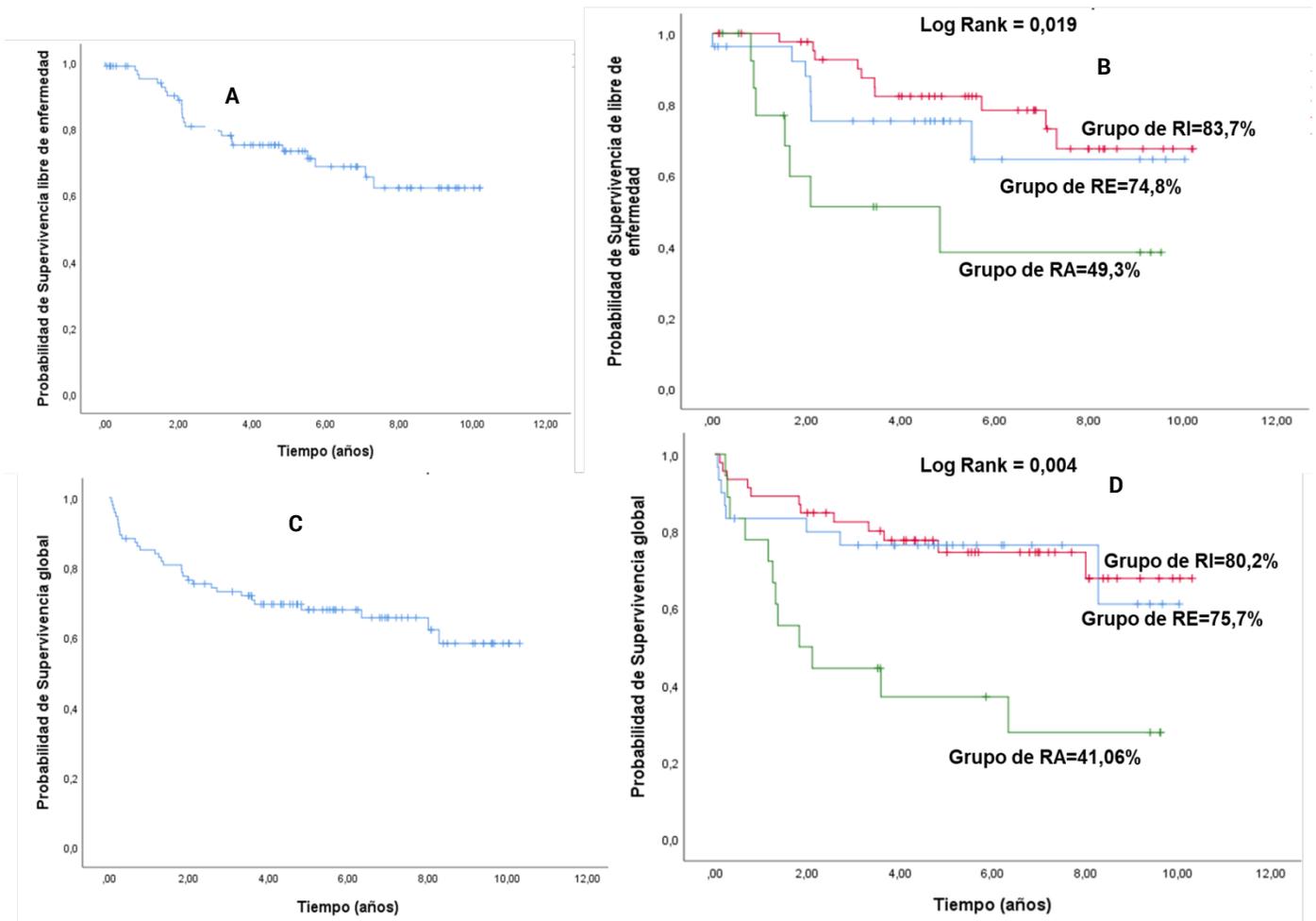


Fig. - Curvas de supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratados con el protocolo ALLIC-BFM 2009 en el Instituto de

Hematología e Inmunología. A) Supervivencia libre de enfermedad de toda la serie. B) Supervivencia libre de enfermedad según grupo de riesgo. C) Supervivencia global de toda la serie. D) Supervivencia global según grupo de riesgo.

Discusión

La LLA pediátrica ha proporcionado un modelo para mejorar la supervivencia entre los pacientes con cáncer mediante mejoras progresivas en la eficacia de los regímenes de quimioterapia con múltiples agentes y mediante la estratificación de la intensidad del tratamiento según a las características clínicas del paciente, las características biológicas de las células leucémicas y la respuesta temprana al tratamiento. En conjunto, estos avances han aumentado la tasa de supervivencia de menos del 10 % en la década de 1960 al 90 % en la actualidad en países desarrollados.⁽⁵⁾

La edad del paciente es predictiva del resultado terapéutico en múltiples protocolos y sistemas de estratificación pronóstica, con una mayor edad que presagia un peor pronóstico. La literatura reporta que en el grupo de edades entre 2 y 6 años la SVG es 1,5 veces mayor que en los niños menores de 2 años o mayores de 10 años. El género masculino fue predominante en el presente estudio, al igual que lo señalado en la literatura, y esto tiene poco impacto en la inducción de la remisión y en la frecuencia de recaídas durante el primer año de tratamiento.⁽⁶⁾

Cuando se toman decisiones sobre la intensidad de la quimioterapia y la selección de pacientes en primera remisión, se consideran los factores que predicen una mayor o menor posibilidad de curación. Los principales factores pronósticos incluyen las características clínicas presentes en el momento del diagnóstico, características biológicas y genéticas de las células leucémicas y respuesta temprana al tratamiento.⁽⁷⁾

En esta investigación la mayor parte de los pacientes presentó fenotipo B, en particular LLA B común, con predominio de la presencia de la t(12;21)/ ETV6/RUNX1. La expresión

en la superficie celular y citoplasmática de marcadores de linaje (inmunofenotipo) clasifica LLA infantil en células B precursoras (85 %) o células T (15 %) subgrupos que recuerdan a los normales. Históricamente, la supervivencia entre los niños con LLA de células T fue inferior a la de los niños con LLA de células B. Con el uso de terapias más intensivas, esta diferencia se ha reducido sustancialmente.⁽⁸⁾

La LLA puede ser de precursor de células B o de linaje de células T. En el 25 al 30 % de los niños con LLA de células B, las células leucémicas tienen hiperdiploidía alta (>50 cromosomas) debido a ganancias no aleatorias de cromosomas, este subtipo se asocia a un excelente pronóstico. La hipodiploidia (<44 cromosomas) ocurre en el 2 al 3 % de los niños con LLA de células B y es un fuerte factor pronóstico negativo.⁽⁹⁾

De los subtipos caracterizados por translocaciones, el más común en la LLA-B infantil es t(12;21)(p13;q22) codifica ETV6-RUNX1, que suele ser críptico en análisis citogenético y se asocia con favorable pronóstico.^(10,11)

El grupo BFM, a partir de la recopilación de información sobre LLA durante 20 años, estimaron para el protocolo BFM ALL IC 2009 las siguientes frecuencias de distribución: riesgo estándar el 13 %, riesgo intermedio el 66 % y riesgo alto el 21 %.⁽¹²⁾ En el presente estudio las proporciones para la estratificación final se reportan similares a aquellas presentadas en el protocolo ALL IC BFM 2002.⁽¹³⁾

La tasa de SG a los cinco años ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas; en los años 60 se calculaba un 15 % de probabilidad; a fines de los 70, un 50 % y en la actualidad esta cifra es cercana al 80-90 % en los países desarrollados.⁽¹⁴⁾ Aunque la cifra es menor en países de bajos a medianos ingresos.^(15,16) En la quimioterapia intensiva se reportan tasas mortalidad general relacionada con el tratamiento (TRM) hasta del 15,6 %.⁽¹³⁾ En un estudio realizado en Centroamérica se describió una TRM del 9,3 %, y 5,5 % de mortalidad en inducción, lo que contrasta con las tasas descritas en Estados Unidos de América, de menos del 1 % de TRM.^(17,18)

En el presente estudio se reporta una mortalidad en inducción del 3,2 %, que contrasta con el 1- 2 % en Estados Unidos de América.⁽⁷⁾ En México se estima una mortalidad en inducción del 5,4 % según el estudio de *Aguilar* y otros⁽¹⁹⁾ en 2016. En Honduras se describe una mortalidad del 8 %; mientras que en un trabajo multicéntrico que incluyó registros de cinco países centroamericanos, se describe una tasa del 7 %.⁽²⁰⁾ Mientras, en otro estudio la muerte en inducción correspondió al 50 % de toda la mortalidad relacionada con el tratamiento.⁽²¹⁾ En Colombia, la evidencia sobre este aspecto señala un porcentaje similar (3.5 %) según *Trujillo* y otros.⁽²²⁾

La proporción de niños con LLA curada con éxito ha aumentado progresivamente con el tiempo; el uso de la combinación de quimioterapia moderna ha dado como resultado una remisión a largo plazo en casi el 80-90% de los niños diagnosticados con LLA.^(3,7) Lo anterior se refiere a países de altos ingresos, porque en países de bajos a medianos ingresos como Cuba, estas cifras todavía se mantienen por debajo. De hecho, el estudio CONCORD-2 resalta que la supervivencia a los cinco años a nivel mundial es muy variable; durante 1995-1999, el rango va desde un 10,6 % en registros de China, hasta un 86,8 % en Austria; y entre 2005-2009, va desde el 52,4 % (Cali, Colombia) hasta el 91,6 % en Alemania.⁽²³⁾

En Cuba la estratificación de riesgo se ha optimizado durante el paso de los años; sin embargo, los resultados en base a SLE y SG aún pueden perfeccionarse. Esto lo evidencia la tasa superior de supervivencia de los pacientes de riesgo intermedio sobre el estándar, lo que puede estar dado por la estratificación de riesgo insuficiente en los pacientes en los cuales no fue posible realizar los estudios inmunofenotípicos y moleculares que impactan de manera desfavorable en el pronóstico. Esto, unido al poco acceso a la posibilidad de realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos a pacientes de riesgo alto y en segunda remisión, condiciona estos resultados que son superiores a la media de los obtenidos en otros países en vías de desarrollo.

En conclusión, la LLA pediátrica en Cuba constituye un ejemplo de resultados satisfactorios de tratamiento con protocolos tipo BFM y proporciona un modelo para mejorar la supervivencia entre los pacientes con cáncer mediante mejoras progresivas en la eficacia de los regímenes de quimioterapia.

Referencias bibliográficas

1. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524-2539. DOI: [10.3324/haematol.2020.247031](https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031)
2. Machín-García S, Leblanch-Fernández C, García-Carabaloso M, Escalona-Vives Y, Álvarez-Molina I, Pla del Toro MJ, *et al*. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2020 [acceso 19/01/2023];36(1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1103>
3. Pui CH. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front Med*. 2020;14(6):689-700. DOI: [10.1007/s11684-020-0759-8](https://doi.org/10.1007/s11684-020-0759-8)
4. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
5. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med*. 2021;10(9):1926. DOI: [10.3390/jcm10091926](https://doi.org/10.3390/jcm10091926)
6. DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:330-342. DOI: [10.1200/EDBK_280175](https://doi.org/10.1200/EDBK_280175)

7. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Patient Version. 2022 Sep 02. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. PMID: 26389279
8. Li W. Flow Cytometry in the Diagnosis of Leukemias. In: Li W, ed. Leukemia. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. DOI: [10.36255/exon-publications-leukemia-flow-cytometry](https://doi.org/10.36255/exon-publications-leukemia-flow-cytometry)
9. Lejman M, Chałupnik A, Chilimoniuk Z, Dobosz M. Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2755. DOI: [10.3390/ijms23052755](https://doi.org/10.3390/ijms23052755)
10. Brown G. Oncogenes and the Origins of Leukemias. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2293. DOI: [10.3390/ijms23042293](https://doi.org/10.3390/ijms23042293).
11. Huang FL, Liao EC, Li CL, Yen CY, Yu SJ. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments. *Oncol Lett.* 2020;20(1):448-54. DOI: [10.3892/ol.2020.11583](https://doi.org/10.3892/ol.2020.11583)
12. Braun M, Pastorczak A, Sędek Ł, Taha J, Madzio J, Jatczak-Pawlik I, *et al.* Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Prognostic significance of IKZF1 deletions and IKZF1plus profile in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-IC BFM 2009 protocol. *Hematol Oncol.* 2022;40(3):430-41. DOI: [10.1002/hon.2973](https://doi.org/10.1002/hon.2973)
13. Radu LE, Colita A, Pasca S, Tomuleasa C, Popa C, Serban C, *et al.* Day 15 and Day 33 Minimal Residual Disease Assessment for Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated According to the BFM ALL IC 2009 Protocol: Single-Center Experience of 133 Cases. *Front Oncol.* 2020;10:923. DOI: [10.3389/fonc.2020.00923](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00923)
14. Cario G, Leoni V, Conter V, Attarbaschi A, Zaliova M, Sramkova L, *et al.* Relapses and treatment-related events contributed equally to poor prognosis in children with ABL-class fusion positive B-cell acute lymphoblastic leukemia treated according to AIEOP-

BFM protocols. *Haematologica*. 2020;105(7):1887-94. DOI:

[10.3324/haematol.2019.231720](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.231720)

15. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, *et al*. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009;23(7):1264-9. DOI: [10.1038/leu.2009.12](https://doi.org/10.1038/leu.2009.12)

16. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li CK, *et al*. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*. 2013; 14(3):e104-16. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70008-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70008-1)

17. Reyes-López A, Miranda-Lora AL, Ruíz-Cano J, Manuell-Lee G, Dorantes Acosta E, Zapata-Tarrés M, *et al*. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012 [acceso 20/08/2022];69(3):197-204. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000300006&lng=es.

18. Quero-Hernández A, Montes-Jiménez AD, Álvarez-Solís RM, Reyes-Gómez U, Ballesteros-del Olmo JC, Quero-Estrada A. Supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña. *Rev Mex Pediatr*. 2017 [acceso 20/08/2022];84(6):230–6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77167>

19. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, Pérez Casillas RX, Núñez-Enríquez JC. Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017 [acceso 11/08/2022];55(3):286-91. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72971>

20. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, De los Reyes I, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de

leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Rev Colomb Cancerol. 2016;20(1):37-9. DOI: [10.1016/j.rccan.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.rccan.2015.08.003).

21. Seif AE, Fisher BT, Li Y, Torp K, Rheam DP, Huang Y V, *et al.* Patients and hospital factors associated with induction mortality in ALL. 2015;61(5):846-52. DOI: [10.1002/pbc.24855](https://doi.org/10.1002/pbc.24855)

22. Trujillo AM, Linares Ballesteros A, Sarmiento IC. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. Rev Fac Med. 2016;64(3):417-25. DOI: [10.15446/revfacmed.v64n3.53961](https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n3.53961)

23. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, *et al.* Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. Lancet Haematol. 2017;4(5):e202–17. DOI: [10.1016/S2352-3026\(17\)30067-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30067-4)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Gustavo Barroso Sánchez.

Curación de datos: Gustavo Barroso Sánchez, Kalia Lavaut Sánchez, Vianed Marsan Suárez.

Análisis formal: Gustavo Barroso Sánchez, Heidys Garrote Santana.

Investigación: Gustavo Barroso Sánchez, Kalia Lavaut Sánchez.

Metodología: Gustavo Barroso Sánchez, Heidys Garrote Santana.

Administración del proyecto: Gustavo Barroso Sánchez, Marilyn Chaviano de León.

Supervisión: Gustavo Barroso Sánchez.

Validación: Gustavo Barroso Sánchez, Marilyn Chaviano de León.

Visualización: Gustavo Barroso Sánchez.

Redacción – borrador original: Gustavo Barroso Sánchez, Kalia Lavaut Sánchez.

Redacción – revisión y edición: Gustavo Barroso Sánchez, Heidys Garrote Santana.