

Sobrevida en población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda tratada con protocolo ALLIC-BFM de quimioterapia. Revisión sistemática
Survival of pediatric population with acute lymphoblastic leukemia treated with ALLIC-BFM chemotherapy protocol. Systematic review

<https://doi.org/10.37135/ee.04.16.09>

Autores:

Stella Damaris Verdezoto Unda¹ - <https://orcid.org/0000-0002-8302-5865>

Bertha Magdalena Estrella Cahueñas¹ - <https://orcid.org/0000-0002-1444-9824>

Renato Samuel Robles Aguirre² - <https://orcid.org/0000-0001-8854-0316>

Afiliación:

¹Universidad Central del Ecuador, Quito-Ecuador.

²Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito-Ecuador.

Autora de correspondencia: Stella Damaris Verdezoto Unda. Teléfono: 00593 992769536.
Email: sdverdezoto@uce.edu.ec. Dirección postal: Pasaje Herdoiza León, Quito, Ecuador, C.P.: 170801.

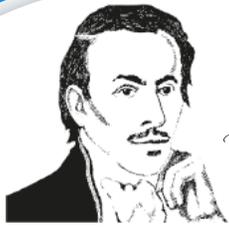
Recibido: 8 de agosto de 2022

Aprobado: 29 de noviembre de 2022

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda constituye la neoplasia infantil más frecuente. Los tratamientos actuales posibilitan más del 80% de supervivencia libre de enfermedad por cinco años. En el 2000, se probó un protocolo de quimioterapia llamado leucemia linfoblástica intercontinental Berlín-Frankfurt-Münster (ALLIC BFM). El proceso investigativo se realizó mediante la metodología PRISMA, con el propósito de sistematizar la información acerca de la supervivencia de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados con el uso del protocolo de quimioterapia ALLIC BFM en sus versiones de 2002 o 2009. La supervivencia global en pacientes donde se utilizó el protocolo de 2002 fue del 52% al 91,7% y la libre de enfermedad fue del 45% a 83,3%; mientras que, con el uso del protocolo 2009 se reportó una supervivencia global del 71,1% al 90% y la libre de enfermedad fue del 69,4% al 90,3%. Los principales factores que afectaron la supervivencia fueron las complicaciones relacionadas con el tratamiento, los pacientes de alto riesgo y la medicación insuficiente.

Palabras clave: leucemia linfocítica, análisis de supervivencia, quimioterapia, niño.



ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia is the most common childhood neoplasia. Current treatments allow more than 80% disease-free survival for five years. In 2000, a chemotherapy protocol called Berlin-Frankfurt-Münster intercontinental lymphoblastic leukemia (ALLIC BFM) was tested. The investigative process was carried out using the PRISMA methodology. This study aimed to systematize the information about the survival of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated with the ALLIC BFM chemotherapy protocol in its 2002 or 2009 versions. 52% to 91.7% of patients showed an overall survival in patients where the 2002 protocol was used, and disease-free was from 45% to 83.3%; while, with the use of the 2009 protocol, an overall survival of 71.1% to 90% was reported, and disease-free survival was 69.4% to 90.3%. The main factors affecting survival were treatment-related complications, high-risk patients, and insufficient medication.

Keywords: Leukemia, Lymphoid; Survival Analysis; Drug Therapy; child.

INTRODUCCIÓN

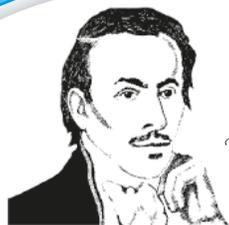
La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una patología que se origina por la reproducción excesiva de dos tipos de linfocitos (las células B y las T) en sus formas inmaduras. Esta puede evolucionar rápidamente y resulta mortal en poco tiempo si no es tratada.^(1,2)

Esa neoplasia es más frecuente en población infantil, representando alrededor de la tercera parte de los casos de cáncer y aproximadamente el 80% de las leucemias en pediatría.⁽³⁾ Mundialmente, se reporta una incidencia de 30 casos por millón de habitantes al año, con un pico en las personas con edades entre los dos y cinco años, siendo más frecuente en niños que en niñas.^(2,4)

Según un estudio epidemiológico de patrones de leucemia realizado en 184 países, la LLA se presenta en un rango del 61% al 84% en varones menores de 15 años; mientras que, en las mujeres de esa misma edad es del 57% al 82%.⁽⁵⁾ La región con menor porcentaje de reportes fue África del norte, este y oeste.⁽⁶⁾

Los países donde se presenta mayor incidencia en varones son: Noruega, Finlandia, Bulgaria, Singapur, Rusia, Costa Rica, Bélgica, Ecuador, Australia e Irlanda; mientras que, en las mujeres resultan: Jamaica, Uruguay, Ecuador, Noruega, Bulgaria, Costa Rica, Francia, Italia, República Checa y Países bajos.⁽⁵⁾

Los sistemas de salud pública en el mundo mantienen un nivel indeseado de diagnóstico temprano de esa patología, debido a los factores dependientes del niño y la infravaloración de signos y síntomas, lo que puede afectar en la probabilidad de supervivencia.⁽⁷⁾



La supervivencia global se considera como el periodo de tiempo que permanecen con vida el paciente desde el diagnóstico o inicio del tratamiento; mientras que, la supervivencia libre de enfermedad es tiempo desde que dejan de detectarse los signos de la enfermedad después de haber recibido el tratamiento.⁽⁸⁾

En el pasado, la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda era escasa; sin embargo, a partir de 1962 se introdujeron esquemas de tratamiento que combinaba varios medicamentos con la radioterapia. Al respecto, el grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) crea esquemas más agresivos en los años 80, convirtiéndose en la base terapéutica actual en algunos países.⁽⁹⁾

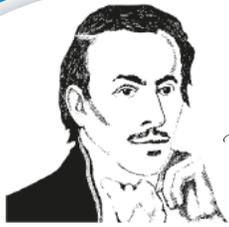
En el 2000, se inició un estudio que ponía a prueba un protocolo de quimioterapia llamado leucemia linfoblástica intercontinental Berlín-Frankfurt-Münster (por sus siglas en inglés ALLIC BFM), en el que se estratificaron los pacientes y asignó riesgo según la respuesta al tratamiento,⁽⁹⁾ de la que surgieron las versiones de 2002 y 2009.⁽¹⁰⁾

La estratificación de los pacientes con el tratamiento adecuado según el grupo, la mejoría de la terapia de soporte y la realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos posibilitaron el incremento de la supervivencia global a una cifra cercana al 90% a los 3 años de tratamiento,⁽¹¹⁾ variando este resultado de una región a otra. Así, en un estudio realizado en México se reportó un 46,1% de supervivencia global, la que era menor a la informada en Estados Unidos (90%) debido al elevado índice de leucemias de alto riesgo reportadas clínicamente.⁽⁴⁾ Esto indica que el éxito de la implementación del tratamiento con BFM depende principalmente del factor pronóstico; además de diversos factores psicosociales, económicos y biológicos que deben ser identificados.^(4,12)

En consideración, se realizó una revisión con el propósito de sistematizar la información acerca de la supervivencia de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados con el uso del protocolo de quimioterapia ALLIC BFM.

METODOLOGÍA

El proceso investigativo se realizó mediante la metodología para Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis (PRISMA) de 2020,⁽¹³⁾ en el que se procesó información acerca de la supervivencia de niños con leucemia linfoblástica aguda que recibieron quimioterapia, siguiendo el protocolo ALLIC-BFM en sus versiones de 2002 o 2009.



Criterios de selección de fuentes

De inclusión:

- Estudios publicados en los idiomas inglés y español.
- Investigaciones observacionales y ensayos clínicos.
- Población de pacientes con edades de 0 a 18 años.
- Artículos con porcentaje mínimo de regular en la calificación de sesgos.

De exclusión:

- Estudios con una antigüedad mayor a 10 años de publicación.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de las fuentes bibliográficas se realizó en la base PubMed y utilizando el metabuscador Google Académico. Los términos MESH en español empleados fueron: leucemia linfocítica aguda, sobrevida, quimioterapia, niño; siendo en inglés: acute lymphoid leukemia, survival, chemotherapy, child; con los que se formaron frases empleando el operador booleano AND.

Como estrategia alternativa, se consultaron las citas de interés referenciadas en los manuscritos seleccionados, posibilitando incrementar el número de fuentes de información a incluir.

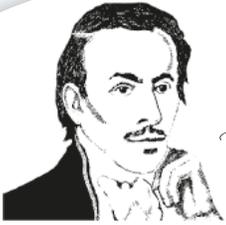
Proceso de selección fuentes y extracción de datos

Los archivos duplicados que aparecieron en el resultado de la búsqueda fueron eliminados. Luego, se verificó el cumplimiento de los criterios establecidos para su consideración de inclusión en la sistematización.

Los artículos fueron leídos detenidamente y los datos relevantes para el estudio fueron registrados en una hoja Microsoft Excel previamente acondicionada para su organización, en la que se incluyó el año de publicación, autor, país en el que se realizó la investigación, periodo de realización de estudio, número de participantes en la población, porcentaje de pacientes según sexo, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, protocolo de quimioterapia ALLIC BFM utilizado y factores que influyeron en la supervivencia.

Valoración de calidad de las fuentes

Los artículos seleccionados fueron sometidos a la escala Study Quality Assessment Tools NHLBI-NIH(14) según el tipo de estudio. Esta valora 14 factores enfocados hacia la validez interna



de los estudios, calificando la calidad según respuestas positivas: buena (11 a 14), regular (5 a 10) y mala (0 a 4).

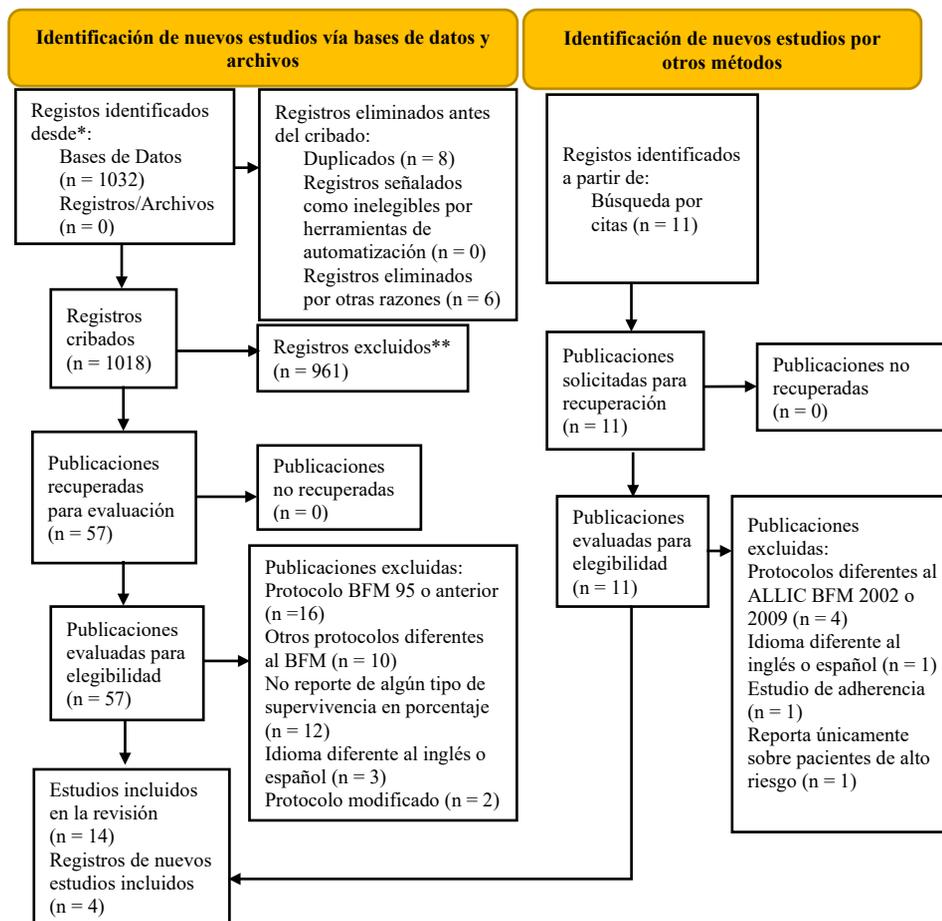
Presentación de los resultados

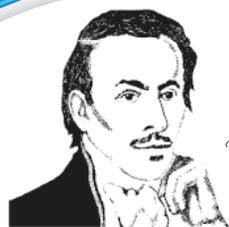
La información obtenida fue organizada según la región geográfica donde se realizó el estudio, reportando el porcentaje de supervivencia global y el de supervivencia libre de enfermedad, además de la frecuencia de los principales factores asociados con la supervivencia y el estado de la asociación con respecto a las variables: género, número de pacientes, edad y supervivencia, atendiendo a protocolos de quimioterapia aplicado mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson.

RESULTADOS

Se identificaron 1032 artículos mediante la estrategia de búsqueda principal y 11 a través de la alternativa. Luego de eliminar los títulos duplicados, la selección implicó la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. Al finalizar el proceso, quedaron 18 artículos (figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020





La evaluación de la calidad de los artículos la escala Study Quality Assessment Tools NHLBI-NIH tuvo los siguientes resultados: en los 13 artículos de cohorte (cuatro calificados de regular y nueve de buena). Los dos que fueron experimentales puntuaron como regular, al igual que los tres cuasiexperimentales.

Doce de los estudios seleccionados utilizaron el protocolo ALLIC BFM en su versión 2002:⁽¹⁵⁻²⁶⁾ tres en pacientes de América,⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ siete en Europa,⁽¹⁸⁻²⁴⁾ uno en Asia⁽²⁵⁾ y uno multicéntrico con datos de países de varios continentes.⁽²⁶⁾ Seis estudios utilizaron el protocolo ALLIC BFM en su versión 2009:⁽²⁷⁻³²⁾ dos en América,^(27,28) dos en Europa^(29,30) y dos en Asia.^(31,32)

El rango de edad de los sujetos reportado en 17 estudios fue de seis meses a 18 años (en uno de los estudios no reportó datos de esa variable, mencionando que solo se incluyeron niños).⁽²⁵⁾ En cinco de los estudios se incluyeron pacientes menores de un año.^(17,18,23,29,32)

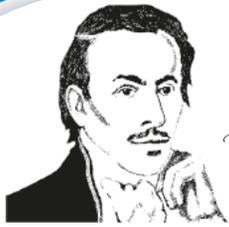
El número de pacientes incluidos en los estudios osciló entre 24 y 2169, evidenciando una prevalencia del sexo masculino (58,4%). Los resultados de la prueba de Chi-cuadrado no mostraron dependencia entre el protocolo de quimioterapia utilizado atendiendo a las características demográficas ($p>0,05$) (tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los estudios.

Características	Protocolo ALLIC	Protocolo ALLIC	p
	BFM 2002	BFM 2009	
Número de estudios (n)	12	6	
Número de pacientes (n \pm DE)	669,41 \pm 1473,77	277,33 \pm 539,28	0,542
Sexo masculino (%)	59,53 \pm 4,22	56,63 \pm 8,03	0,338
Rango de edad en años	<1 a 18	0,5 a 18	
% de supervivencia global (n \pm DE)	78,51 \pm 12,91	83,54 \pm 8,05	0,374
Años de supervivencia global (n \pm DE)	5,60 \pm 0,96	3,33 \pm 0,57	0,004
% de supervivencia libre de enfermedad (n \pm DE)	72,69 \pm 10,16	81,16 \pm 8,2	0,086
Años de supervivencia libre de enfermedad (n \pm DE)	5,45 \pm 0,76	3,33 \pm 0,57	0,001

El promedio de la frecuencia de supervivencia global en los niños de la totalidad de los estudios fue de 79,63%. La supervivencia global promedio en el protocolo 2002 fue 78,51% con un rango del 52% al 91,7%; mientras que, en el protocolo de 2009 fue del 83,54% (rango de 71,1% al 90%).

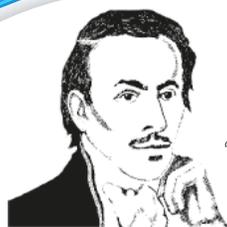
Nueve de los estudios encontrados presentaron valores de supervivencia global superiores al 80%.^(19,20,22-24,26,29,30,32) La supervivencia libre de enfermedad promedio fue del 75,62%. Para el protocolo del 2002 fue de 72,69%, con un rango de 45% a 83,3%; siendo del 81,16% para el protocolo de 2009 (rango de 69,4% a 90,3%).



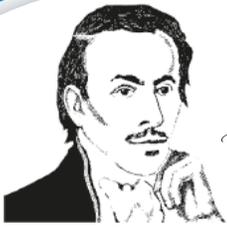
Aunque, los porcentajes de supervivencia global y libre de enfermedad entre los dos protocolos fueron similares estadísticamente, el número de años de supervivencia fue significativamente mayor en los niños que se utilizó el protocolo de 2002. El resultado de esta diferencia se ve afectado por la falta de reporte de este dato en la mitad de los estudios en los que se utilizó el protocolo de 2009 (tablas 1 y 2).

Tabla 2. Descripción de los estudios incluidos en la revisión

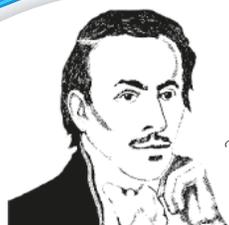
Autores	País, años de estudio, No. de pacientes	Protocolo, edad de pacientes y % de supervivencia	Causas que mejoraron o afectaron la supervivencia	Conclusiones
Bonilha et al. (2021) ⁽¹⁵⁾	Brasil 2011-2017 100 pacientes	ALL IC BFM 2002 1-17 años Global: 52% Libre de enfermedad: 45%	<ul style="list-style-type: none"> ● Paciente de alto riesgo ● Complicaciones en el tratamiento. ● Pobre respuesta al tratamiento. ● Dosis inadecuadas. ● Medicación insuficiente. ● Razón socioeconómica. ● Capacitación del personal. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Alto número de adolescentes y pacientes de alto riesgo, además de pacientes que no se adhirieron al tratamiento provocó valores de supervivencia bajos.
González et al. (2016) ⁽¹⁶⁾	Cuba 2002-2011 125 pacientes	ALL IC BFM 2002 1-18 años Global: 74,3 Libre de enfermedad: 68,9	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes alto riesgo. ● Medicación insuficiente. ● Capacitación personal. ● Dificultad para realizar estudios de diagnóstico. ● Dificultad para realizar tratamiento adecuado. ● Mejoría en el tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Valores de sobrevida comparables con los alcanzados en centros con protocolos similares.
Fernández et al. (2019) ⁽¹⁷⁾	Cuba 2001-2005 65 pacientes	ALL IC BFM 2002 <1 a 18 años Global: 59,1 Libre de enfermedad: no reporta	<ul style="list-style-type: none"> ● No reportan. 	<ul style="list-style-type: none"> ● La leucemia linfoblástica aguda en menores de 19 años presenta valores altos de sobrevida por la aplicación de protocolos de tratamiento modernos e integracionistas.
Jovanovska et al. (2020) ⁽¹⁸⁾	Macedonia del Norte 2010-2017 74 pacientes	ALLIC BFM 2002 0 a 14 años Global: 79,4 Libre de enfermedad: 74	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes alto riesgo. ● Complicaciones relacionadas con el tratamiento. ● Manejo de soporte inadecuado. ● Mala estratificación de pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aplicación satisfactoria de protocolos internacionales. ● 80% de los niños se pueden curar con el protocolo ALLIC BFM. ● Necesidad de estratificación y mejoría en la terapéutica dirigida al grupo de riesgo ● Se debe mejorar la metodología de la citogenética.
Kolenova et al. (2015) ⁽¹⁹⁾	República de Eslovaquia 2002-2012 280 pacientes	ALL IC BFM 2002 1 a 18 años Global: 86 Libre de enfermedad: 79	<ul style="list-style-type: none"> ● Razones socioeconómicas. ● Capacitación del personal. ● Mejoría por desarrollo de una infraestructura de diagnóstico central. ● Mejoría en el tratamiento. ● Familiarización con el protocolo BFM. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Mejoría estadísticamente significativa de supervivencia global y de libre de enfermedad. ● Se requiere mejoría en los resultados en el grupo de alto riesgo. ● Necesidad de mejorar la estratificación de riesgo.



Kowalczyk et al. (2019) ⁽²⁰⁾	Polonia 2002-2011 1872 pacientes	ALL IC-BFM 2002 1 a 17 años Global: 86 Libre de enfermedad: 79	<ul style="list-style-type: none"> ● Complicaciones en el tratamiento. ● Mejoría por adecuada estratificación de los pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> ● ALLIC BFM 2002 protocolo altamente efectivo. ● Resultados comparables a los reportados por grupos en varios países. ● Estudio basado en criterios de estratificación accesibles y baratos.
Alecsa et al. (2020) ⁽²¹⁾	Rumania 2010-2016 125 pacientes	ALL IC BFM 2002 1 a 17 años Global: 76,5 Libre de enfermedad: 70,5	<ul style="list-style-type: none"> ● Complicaciones en el tratamiento. ● Medicación insuficiente. ● Ausencia o difícil acceso a centros adecuados. ● Falta de adherencia al tratamiento. ● Dificultad en diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Los resultados de supervivencia fueron inferiores a reportes similares de países de altos ingresos, pero por un margen menor al esperado.
Styczyński et al. (2014) ⁽²²⁾	Polonia 2002-2010 108 pacientes	ALL IC BFM 2002 1,1 a 17,6 años Global: 86,2 Libre de enfermedad: 76,6	<ul style="list-style-type: none"> ● Mejora por diagnóstico certero y temprano. ● Mejoría en el tratamiento. ● Mejores protocolos. ● Paciente de alto riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Diagnóstico de factores de riesgo pronóstico, incluyendo la enfermedad avanzada, rearrreglo BCR-ABL y la respuesta inicial al tratamiento los que se utilizaron para la estratificación en grupos de tratamiento, intensificación de la terapia y trasplante de células hematopoyéticas.
Volejnikova et al. (2016) ⁽²³⁾	República Checa 1990-2007 24 pacientes	ALL IC-BFM 2002 0 a 18 años Global: 91,7 Libre de enfermedad: 83,3	<ul style="list-style-type: none"> ● Mejora por progreso en el diagnóstico. ● Mejoría en el tratamiento. ● Colaboración entre centros. 	<ul style="list-style-type: none"> ● El futuro del tratamiento recae en la individualización del cuidado para evitar recaídas y enfermedades relacionadas con este. Lo que puede lograrse perfeccionando diagnóstico, pronóstico y terapia.
Jaczak-Gaca et al. (2015) ⁽²⁴⁾	Polonia 2002-2010 108 pacientes	ALL IC-BFM 2002 <18 años Global: 86,2 Libre de enfermedad: 76,6	<ul style="list-style-type: none"> ● Medicación insuficiente. ● Mala estratificación de los pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Este centro al igual que otros en Polonia puede aplicar protocolos internacionales para niños con leucemia.
Gao et al. (2013) ⁽²⁵⁾	China 2003-2008 92 pacientes	ALL IC BFM 2002 no reporta Global: no reporta Libre de enfermedad: 71,7	<ul style="list-style-type: none"> ● Razones socioeconómicas. ● Creencias negativas de pacientes y familiares. ● Mejoría por mejor preparación del personal. ● Mejoría en el tratamiento. ● Mejores protocolos. ● Mejor adherencia al tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Protocolo ALLIC BFM es tolerable en su institución. ● El protocolo resultó en valores más altos de remisión completa, mortalidad más baja por sepsis, disminución en días de hospitalización y costos de atención.



Stary et al. (2014) ⁽²⁶⁾	16 países de diferentes continentes 2002-2007 5060 pacientes	ALL IC BFM 2002 1 a 18 años Global: 82 Libre de enfermedad: 74	<ul style="list-style-type: none"> ● Razones socioeconómicas. ● Ausencia o difícil acceso a centros adecuados. ● Falta de adherencia al tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ● ALLIC BFM representa un modelo de colaboración internacional amplia. ● Resultados favorables en un ambiente heterogéneo de una comunidad grande con recursos limitados. ● Uso de criterios de estratificación accesibles y baratos. ● Valores de supervivencia superiores a los logrados en otro grupo de países.
Trujillo et al. (2016) ⁽²⁷⁾	Colombia 2012-2014 119 pacientes	ALL IC BFM 2009 1 a 18 años Global: 79,9 Libre de enfermedad: 73,3	<ul style="list-style-type: none"> ● Mejor por hospitalización durante el primer mes de tratamiento. ● Buena adherencia al tratamiento. ● Soporte psicosocial. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Evaluación de complicaciones del tratamiento y muerte permite adoptar medidas y estrategias para reducir las.
Ozaeta et al. (2021) ⁽²⁸⁾	Colombia 4 años 51 pacientes	ALL IC BFM 2009 <18 años Global: 71,1 Libre de enfermedad: 69,4	<ul style="list-style-type: none"> ● Dosis inadecuadas. ● Dificultades administrativas. ● Dificultad realizar tratamiento. ● Complicaciones tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ● La supervivencia global se comportó como la reportada en su región. ● Los resultados en los pacientes de riesgo estándar e intermedio superaron la supervivencia global.
Burnusuzov et al. (2018) ⁽²⁹⁾	Bulgaria 2011-2018 63 pacientes	ALL IC BFM 2009 6 meses a 18 años Global: 90 Libre de enfermedad: 82	<ul style="list-style-type: none"> ● No reporta. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Resultados de supervivencia global y libre de enfermedad comparables con los de grupos europeos. ● La medición de la enfermedad mínima residual durante la terapia de inducción ayuda a mejorar la monitorización, llevando a mejores resultados terapéuticos.
Zawitkowska et al. (2020) ⁽³⁰⁾	Polonia 2002-2018 1376 pacientes	ALL IC BFM 2009 1 a 18 años Global: 87 Libre de enfermedad: 84	<ul style="list-style-type: none"> ● Mejoría por adecuada estratificación de pacientes. ● Mejoría en el tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ● El protocolo ALLIC BFM 2009 tuvo mejores resultados que el del 2002. ● Toma de médula ósea en el día 15 de tratamiento es un factor predictivo importante. ● La evaluación de la enfermedad residual mínima de los pacientes permitió redirigirlos del grupo de riesgo estándar al intermedio resultando en una mayor supervivencia libre de enfermedad más alta en el grupo estándar.



Kumar et al. (2019) ⁽³¹⁾	India 2018-2019 25 pacientes	ALL IC BFM 2009 2 a 18 años Global: no reporta Libre de enfermedad: 88	●No reporta.	<ul style="list-style-type: none"> ●Resultados alentadores. ●92% remisión completa. ●Toxicidad relacionada el tratamiento manejable.
Aytekin et al. (2019) ⁽³²⁾	Turquía 2006-2016 30 pacientes	ALL IC BFM 2009 9 meses a 17 años Global: 86,7 Libre de enfermedad: 90,3	●No reporta.	<ul style="list-style-type: none"> ●La edad tiene significación pronóstica con respecto a la supervivencia libre de enfermedad en el protocolo BFM 2000. ●La supervivencia global y la libre de enfermedad fue similar en los 3 protocolos evaluados.

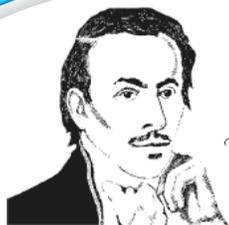
Se reportaron 11 factores principales relacionados con una mejor probabilidad de supervivencia, siendo los más representativos: la mejoría en el tratamiento,^(16,19,22,23,25,30) los progresos que se han realizado al momento del diagnóstico,^(22,23) contar con mejores protocolos,^(22,25) mejor estratificación de los pacientes^(20,30) y la adherencia adecuada al tratamiento^(25,27) (tabla 3).

Tabla 3. Factores beneficiosos que influyen en la supervivencia

Factores beneficiosos	General	Protocolo	Protocolo
	(N=18) No. (%)	ALLIC BFM 2002 (n=12) No. (%)	ALLIC BFM 2009 (n=6) No. (%)
Mejoría en el tratamiento	6 (33,33)	5 (41,66)	1 (16,66)
Progreso en el diagnóstico	2 (11,11)	2 (16,66)	--
Mejores protocolos	2 (11,11)	2 (16,66)	--
Mejor adherencia al tratamiento	2 (11,11)	1 (8,33)	1 (16,66)
Mejor estratificación de los pacientes	2 (11,11)	1 (8,33)	1 (16,66)
Colaboración entre centros	1 (5,55)	1 (8,33)	--
Soporte psicosocial	1 (5,55)	--	1 (16,66)
Hospitalización en 1 ^{er} mes de tratamiento	1 (5,55)	--	1 (16,66)
Infraestructura de diagnóstico central	1 (5,55)	1 (8,33)	--
Familiarizado con el protocolo BFM	1 (5,55)	1 (8,33)	--
Mejor preparación del personal	1 (5,55)	1 (8,33)	--

El análisis de la información permitió identificar 15 factores que afectaban los indicadores de supervivencia, entre los que resaltaron las complicaciones relacionadas con: tratamiento,^(15,18,20,21,28) pacientes de alto riesgo,^(15,16,18,22) medicación insuficiente,^(15,16,21,24) bajo nivel socioeconómico^(15,19,25,26) y falta de capacitación del personal^(15,16,19) (tabla 4).

Tabla 4. Factores perjudiciales que influyen en la supervivencia.



Factores perjudiciales	General	Protocolo	Protocolo
	(N=18)	ALLIC	ALLIC
	No.(%)	BFM 2002	BFM 2009
		(n=12)	(n=6)
		No.(%)	No.(%)
Complicaciones tratamiento	5 (27,77%)	4 (33,33%)	1 (16,66%)
Paciente alto riesgo	4 (22,22%)	4 (33,33%)	--
Medicación insuficiente	4 (22,22%)	4 (33,33%)	--
Socioeconómica	4 (22,22%)	4 (33,33%)	--
Capacitación del personal	3 (16,66%)	3 (25%)	--
Dificultad estudios de diagnóstico	2 (11,11%)	2 (16,66%)	--
Dosis inadecuadas	2 (11,11%)	1 (8,33%)	1 (16,66%)
Dificultad realizar tratamiento	2 (11,11%)	1 (8,33%)	1 (16,66%)
Mala estratificación de pacientes	2 (11,11%)	2 (16,66%)	--
Falta adherencia al tratamiento	2 (11,11%)	2 (16,66%)	--
Ausencia o difícil acceso a centros adecuados	2 (11,11%)	2 (16,66%)	--
Manejo inadecuado de soporte	1 (5,55%)	1 (8,33%)	--
Pobre respuesta tratamiento	1 (5,55%)	1 (8,33%)	--
Creencias negativas en pacientes y familia	1 (5,55%)	1 (8,33%)	--
Dificultades administrativas	1 (5,55%)	--	1 (16,66%)

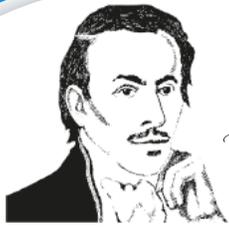
DISCUSIÓN

La frecuencia de supervivencia global y libre de enfermedad de LLA durante el uso de ambos protocolos de tratamiento evaluados no tuvo diferencias significativas, siendo de alrededor del 70% y ligeramente superior el protocolo 2009.

Las principales causas que afectan la supervivencia están relacionadas con el tratamiento, la presencia de factores de riesgo, la falta de medicación adecuada y la atención deficiente por insuficiente infraestructura y personal calificado.

Con respecto a los años de supervivencia, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los estudios que utilizaron el protocolo BFM 2002 (5,60 años global, 5,45 libre de enfermedad) y los que utilizaron el protocolo 2009 (3,33 años global y libre de enfermedad). Aunque, la mitad de los reportes donde se utilizó el protocolo ALLIC BFM 2009 no mencionan los años de supervivencia y, en los que se hizo, solo se calcula para un periodo de 3 años.

En países desarrollados se ha evidenciado que un 91,6% de los niños con LLA sobreviven más de 5 años luego del diagnóstico;⁽³³⁾ sin embargo, en Latinoamérica esas cifras fueron inferiores según los resultados de la sistematización,^(15,17,28) lo que concuerda con información publicada en un período anterior al incluido en el presente estudio, lo que se atribuye a las diferencias económicas entre regiones.^(34,35)



Dentro de las características clínicas o genéticas de los pacientes, se ha reportado que aquellos que pertenecen al grupo de alto riesgo como traslocación 9;22, traslocación 4;11, conteo de blastos $\geq 1000/\mu\text{L}$ al día 8, Hipodiploidía ≤ 44 cromosoma, enfermedad mínima residual $\geq 10\%$ en el día 15 y $\geq 0,1\%$ en los días 33 y 78⁽³⁶⁾ presentan sobrevida menor en comparación con los de bajo riesgo (60 y 90% respectivamente).⁽³⁷⁾ En esta revisión se determinó que la presencia de pacientes de alto riesgo antes de iniciar el tratamiento fue la segunda causa de disminución de supervivencia en estudios realizados en Brasil, Cuba, Macedonia del Norte y Polonia.^(15,16,18,22)

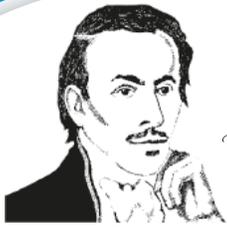
Las complicaciones relacionadas con el tratamiento representan una causa frecuente de disminución de la supervivencia; siendo la sepsis la que principalmente produce la muerte durante la administración de quimioterapia. Así, los sistemas de salud con mejores cuidados de soporte, infraestructuras, administración y aseguramiento del tratamiento mediante la disponibilidad de los recursos financieros son los que reportan menor número de fallecimientos.⁽³⁸⁾ Además de este factor, la información recolectada señaló a la toxicidad de los tipos de fármacos utilizados.^(15,18,20,21,28)

Este tipo de protocolo de tratamiento para la LLA demanda de una adecuada relación médico paciente y adherencia al tratamiento. Se ha evidenciado que el cumplimiento terapéutico disminuye según aumenta la edad de los pacientes, además de relacionarse con los diferentes grupos étnicos donde existe diversidad cultural y de creencias en la población.⁽³⁹⁾

En este estudio se halló dificultades con la adherencia en Rumania y en una investigación multicéntrica,^(21,26) obteniendo una supervivencia global de 76,5% y 82%, respectivamente. Sin embargo, en países como Colombia con supervivencia global del 79,9%⁽²⁷⁾ y en China con supervivencia libre de enfermedad de 71,7%⁽²⁵⁾ reportaron un aumento en estos valores con respecto a estudios anteriores al mejorar la adherencia al tratamiento, lo cual se puede lograr con una adecuada comunicación y educación a los pacientes sobre esta enfermedad.

Una determinante para la falta de curación de los pacientes fue el incumplimiento de las recomendaciones de los protocolos, por ejemplo, en lo relacionado a dosis de los medicamentos.⁽⁴⁰⁾ En concordancia con este hallazgo, se observó que la medicación insuficiente fue otra de las variables reportadas con mayor frecuencia, sin límite geográfico y con diferentes porcentajes de supervivencia como en Brasil, que cuenta con la supervivencia más baja (52%),⁽¹⁵⁾ Cuba 74,3%⁽¹⁶⁾ y Rumania 76,5%.^(16,21) Un ejemplo del efecto de este factor es la alta supervivencia (86,2%) reportada en Polonia⁽²⁴⁾ debido a la mejoría del acceso al tratamiento.

Con la aplicación del protocolo BFM se ha logrado obtener valores de supervivencia global y libre de enfermedad más elevados en diferentes países, pero es necesario que exista una adherencia estricta al protocolo de quimioterapia ya que cualquier retraso en su administración

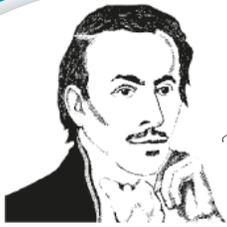


puede alterar los valores de supervivencia.⁽⁴¹⁾ Lamentablemente, países con alta incidencia de leucemia que utilizan los protocolos ALLIC BFM no reportan supervivencia; como evidencia, en esta revisión solo se encontró un estudio en Bulgaria que tiene alta incidencia de leucemia y reporta tratamiento y supervivencia. La ausencia de esta información limita conocer como es el comportamiento de esta enfermedad, por lo que resulta importante que se realicen estudios acerca de la sobrevida en pacientes con LLA en los países que presentan esta patología con mayor frecuencia.

La utilización de protocolos de tratamiento dirigidos a los diferentes grupos de riesgo de pacientes con leucemia ha permitido mejorar los valores de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, sin dejar de lado al avance en el tratamiento de soporte y a las mejores condiciones de aislamiento en centros especializados.⁽¹⁰⁾ Un factor determinante de la supervivencia reportada en esta revisión fue la distancia a la que se encuentran los pacientes con respecto a los centros de salud especializados. especializados. En un estudio realizado en Arabia Saudita y publicado por Alsultan et al., se demostró que un 32% de sus pacientes con leucemia linfoblástica aguda se encontraban a una distancia mayor de 400 Km y un 15% a más de 1000 Km de distancia del centro donde recibían la terapia farmacológica, ocasionando peores resultados por retraso en el manejo de la enfermedad o de las complicaciones relacionadas al tratamiento;⁽⁴²⁾ de igual manera el estudio realizado por Rotz et al. indica que la distancia con respecto al centro de salud es un determinante de la supervivencia.⁽⁴³⁾

Además de la distancia como dificultad para acceder a centros especializados pueden existir otras barreras como es el empleo de los padres, la estructura familiar o el estatus migratorio, factores que limitan el acceso al tratamiento y a los que hay que prestar atención a la hora de la decisión del manejo terapéutico de los pacientes.⁽³⁴⁾ En esta revisión, dos estudios examinados reportan que la ausencia o difícil acceso a centros especializados fue uno de los determinantes de su supervivencia global; sin embargo, sus valores no fueron bajos (82% y 76,5%).^(21,26) Teniendo en cuenta que el tratamiento que reciben estos pacientes es por un tiempo prolongado, la distancia juega un papel importante en el nivel de sobrevida, situación que hay que considerar para establecer estrategias como la disponibilidad de unidades de atención adecuadas más cercanas que permitan mejorar el acceso a sus tratamientos y, en consecuencia, su supervivencia.

Las características socioeconómicas representan un papel importante en la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, como se ha reportado en los estudios en Eslovaquia, Brasil, China y en el estudio multicéntrico^(15,19,25,26) de esta revisión, en los que la menor condición socioeconómica afecta negativamente la supervivencia. Dentro de un mismo país se puede evidenciar diferencias en la supervivencia de los pacientes dependiendo del nivel de las condiciones socioeconómicas, siendo más alto en grupos con mejores condiciones que en aquellos con condiciones menos ventajosas, como por ejemplo: en áreas con grandes concentraciones de inmigrantes y aislamiento lingüístico.⁽⁴⁴⁾ Esta variable determina la existencia de otras, como la falta de conocimiento sobre la enfermedad y, como consecuencia, la falta de adherencia al tratamiento.



A pesar de haberse realizado una revisión exhaustiva de la literatura incluyendo estudios en países que tienen grandes diferencias socioeconómicas, educativas y culturales, se presentaron algunas limitaciones, por ejemplo: la exclusión de trabajos de tesis que no cumplieron con los criterios establecidos; sin embargo, pudieron contener información relevante para consolidar el nivel de supervivencia. Además, cinco de los estudios incluidos no reportaron el tiempo luego del cual se midió el porcentaje de supervivencia^(17,23,27,29,31) y a pesar que la mayoría reportaba supervivencia a los 5 años, algunos estudios que utilizaron el protocolo 2002 reportaron supervivencia a los 6 y 7 años y en los del protocolo 2009 a los 3 y 4 años, lo que no permitió hacer una comparación adecuada.

CONCLUSIONES

La sistematización de la información recopilada permitió establecer que el porcentaje de supervivencia de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda es similar en los pacientes tratados mediante el protocolo ALLIC-BFM de 2002 y el de 2009. Aunque, se reportaron diferencias en los resultados atendiendo al lugar donde se realizó la investigación, el tratamiento y las características individuales. La elección del momento adecuado para administrar el protocolo de quimioterapia, además de la presencia de centros especializados y del personal capacitado para su manejo, posibilitan prevenir o tratar complicaciones oportunamente.

Financiamiento: el estudio fue autofinanciado.

Conflictos de intereses: no existen.

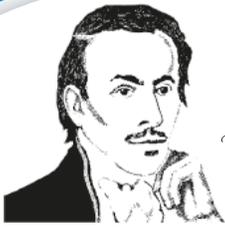
Declaración de contribución

Stella Damaris Verdezoto Unda y Renato Samuel Robles Aguirre trabajaron en la revisión de la bibliografía, evaluación de las fuentes seleccionadas, sistematización de la información y redacción del artículo científico.

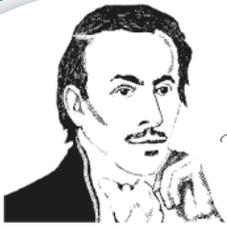
Bertha Magdalena Estrella Cahueñas realizó el análisis estadístico y participó en la redacción y final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

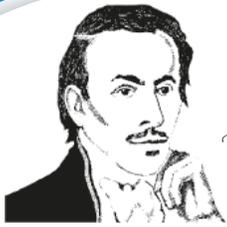
1. Mancero-Rodríguez MJ, Arellano-Salinas KP, Santos-Cepeda KA, Rodríguez-Revelo ME. Leucemia linfoblástica aguda diagnóstico - Acute lymphoblastic leukemia diagnosis. Recimundo [Internet]. 2020 [citado 2022 Jun 4]; 4(2): 53-63. Disponible en: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/822%0Ahttp://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/822>.



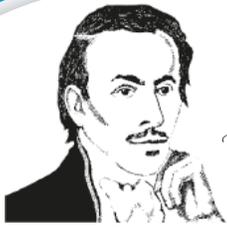
2. Bonilla-García CD. Análisis de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica tratados Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (SOLCA) núcleo Quito en el período 2000 – 2017 [tesis en Internet]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2019 [citado 2022 May 4]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/16462/TESIS%CINDY%BONILLA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
3. Sunamak EÇ, Özdemir N, Koka A, Yantiri L, Apak H, Celkan T. Comparison of outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia treated with BMF protocol across 2 decades. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2020 [citado 2022 Jun 5]; 38(2): 134-146. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08880018.2020.1825573>.
4. Chargoy-Vivaldo E, Martínez-Hernández C, Cacique-Sánchez C, Jimaréz-Rodríguez JM, Gómez-Cárdenas L. Translocaciones en leucemia linfoblástica aguda y supervivencia a cinco años en niños - Translocations in acute lymphoblastic leukemia and five. *Rev Hematol Mex* [Internet]. 2018 [citado 2022 Jun 2]; 19(4): 165-173. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re184b.pdf>.
5. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2018 [citado 2022 Jun 6]; 5(1): e14-24. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(17\)30232-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(17)30232-6/fulltext).
6. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 [citado 2022 May 7]; 20(4): 483-493. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30909-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30909-4/fulltext).
7. Barchi-Salas OE, Zuñiga-Mendez CR. Manifestaciones clínicas tempranas de leucemia linfoblástica aguda e incidencia en menores de 5 años de edad [tesis en Internet]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2018 [citado 2022 Jul 8]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30597>.
8. Zuluaga-Liberato AM, Guavita-Navarro DK. Supervivencia en una cohorte de pacientes con adenocarcinoma gástrico reseccable, Bogotá, 2005-2018 [tesis en Internet]. Bogotá: Universidad del Rosario; 2019 [citado 2022 May 27]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/19102/ZuluagaLiberato-AndreaMarcela-2019.pdf?sequence=4&isAllowed=y>.
9. Campbell M, Castillo L, Cecilia Riccheri D, Janez-Jazbec A, Kaiserova E, Konja J, et al. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic



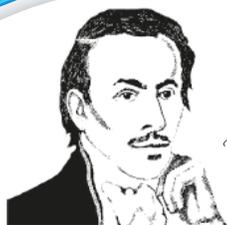
- Leukemia [monografía en Internet]. 2015 [citado 2022 Sep 4]. Disponible en: https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf.
10. García-Carballoso MB, Hernández TC, Martínez-Cárdenas L. Repercusión del desarrollo científico técnico en la supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda. *Acta Médica del Centro* [Internet]. 2020 [citado 2022 May 8]; 14(1): 126-132. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amdc/v14n1/2709-7927-amdc-14-01-126.pdf>.
 11. Velasco-Puyó P, Murillo-Sanjuán L. Leucemia aguda en Pediatría. *Pediatr Integral* [Internet]. 2021 [citado 2022 May 11]; XXV(6): 296-307. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-09/leucemia-aguda-en-pediatria/#:~:text=La%20leucemia%20aguda,de%20diferenciaci%C3%B3n%20a%20c%C3%A9lulas%20normales>.
 12. Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC Pediatr* [Internet]. 2021 mar [citado 2022 May 19]; 56(1): 1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1245178921447207>.
 13. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses [Internet]. Washington: Prisma-statement. 2020 [actualizado 2021 Ene 28; citado 2022 Jun 21]. Disponible en: <https://prisma-statement.org/>.
 14. Study Quality Assessment Tools [Internet]. Washington: NIH; 2021 [actualizado 2021 Jun 1; citado 2022 May 12]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
 15. Bonilha TA, Obadia DDA, Valveson AC, Land MGP. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in a single center in Brazil: A survival analysis study. *Cancer Rep (Hoboken)* [Internet]. 2022 [citado 2022 May 29]; 5(1): e1452. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8789616/pdf/CNR2-5-e1452.pdf>.
 16. González-Otero A, Otero AG, Núñez AA, García SM, Veitía AM, Díaz AIG, et al. Protocolo ALLIC-BFM 2002 en el Instituto de Hematología e Inmunología: experiencia de 10 años. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2016 [citado 2022 Jun 19]; 32(1): 70-85. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/311>.
 17. Fernández-Villalón M, Pérez-Medina Y, Urgellés-Díaz D, Fernández-Villalón M. Supervivencia de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Medisan* [Internet]. 2019 [citado 2022 Jun 6]; 23(3): 412-423. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v23n3/1029-3019-san-23-03-412.pdf>.



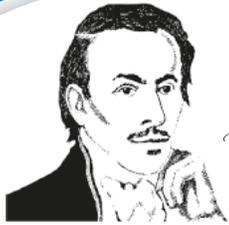
18. Jovanovska A, Trakova-Antevska Z, Kocheva S, Stankovikj S, Panovska-Stavridis I, Dimovski A, et al. Clinical characteristics and treatment results of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in North Macedonia. *Prilozi* [Internet]. 2020 [citado 2022 Jul 12]; 41(2): 37-47. Disponible en: <https://sciendo.com/article/10.2478/prilozi-2020-0031>.
19. Kolenova A, Kaiserova E, Makohusova M, Subova Z, Bubanska E, Oravkinova I, et al. Improved outcome for children and adolescent with acute lymphoblastic leukemia in the first decade of the 21st century: a report from the Slovak Republic. *Neoplasma* [Internet]. 2015 [citado 2022 Jun 24]; 62(5): 812-820. Disponible en: http://www.elis.sk/download_file.php?product_id=4340&session_id=ags76nbchc47i59h7jdu952bg6.
20. Kowalczyk JR, Zawitkowska J, Lejman M, Drabko K, Samardakiewicz M, Matysiak M, et al. Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial. *Am J Hematol* [Internet]. 2019 [citado 2022 May 17]; 94(11): E307-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6852109/pdf/AJH-94-E307.pdf>.
21. Alecsa MS, Moscalu M, Trandafir LM, Ivanov AV, Rusu C, Miron IC. Outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia—A single-center romanian experience. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [citado 2022 Jul 19]; 9(12): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7765371/pdf/jcm-09-04052.pdf>.
22. Styczyński J, Jatzak-Gaca A, Matiakowska K, Bartoszevska-Kubiak A, Kołtan A, Dębski R, et al. Prognostic significance of BCR-ABL rearrangement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med and Biolog Sci* [Internet]. 2014 [citado 2022 May 14]; 28(4): 49-55. Disponible en: <https://apcz.umk.pl/MBS/article/view/MBS.2014.034/4865>.
23. Volejnikova J, Jarosova M, Pospisilova D, Novak Z, Vrbkova J, Hajduch M, et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: A retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma* [Internet]. 2016 [citado 2022 Jul 23]; 63(3): 456-469. Disponible en: http://www.elis.sk/download_file.php?product_id=4701&session_id=ags76nbchc47i59h7jdu952bg6.
24. Jatzak-Gaca A, Styczynski J, Koltan A, Debski R, Pogorzala M, Wysocki M. Results of therapy in children with acute lymphoblastic leukemia in over 50 years of experience in a single center in Poland. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2015 [citado 2022 May 19]; 56(7): 2212-2214. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2014.999325?scroll=top&needAccess=true>.



25. Gao YJ, Qian XW, Lu FJ, Zhai XW, Wang HS, Li J. Improved outcome for children with non-high risk acute lymphoblastic leukaemia after using an ALL IC-BFM 2002-based protocol in Shanghai, China. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 [citado 2022 Jul 7]; 160(3): 363-367. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12122>.
26. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [citado 2022 Jul 4]; 32(3): 174-184. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.48.6522>.
27. Trujillo ÁM, Linares A, Sarmiento IC. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Rev Fac Med* [Internet]. 2016 [citado 2022 May 20]; 64(3): 417-425. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v64n3/0120-0011-rfmun-64-03-00417.pdf>.
28. Ozaeta D, Casallas A, Martínez L, Castillo A, Baquero O, Cobos O. Supervivencia de los niños con Leucemia Linfoide Aguda manejados con protocolo basado en ALL-IC-BFM 2009 en Bogotá D.C. Colombia. *Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 2022 Jul 14]; 53(4): 145-152. Disponible en: <https://revistapediatria.org/rp/article/view/205#:~:text=Resultados%3A%20La%20supervivencia%20global%20para,el%20grupo%20de%20riesgo%20alto>.
29. Burnusuzov H, Spasova M, Stoyanova A, Mumdjiev I, Iliya I, Spasov N. Treatment of children with Acute Lymphoblastic Leukemia assisted by flow cytometric evaluation of minimal residual disease - A single centre experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2018 [citado 2022 Jun 20]; 18(September). Disponible en: [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(18\)30766-3/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(18)30766-3/fulltext).
30. Zawitkowska J, Lejman M, Romiszewski M, Matysiak M, Ćwiklińska M, Balwierz W, et al. Results of two consecutive treatment protocols in Polish children with acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [citado 2022 Jun 27]; 10(1): 1-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-75860-6>.
31. Kumar-Nath U, Chattopadhyay D, Bakliwal A, Vaniyath S, Chetia R, Rajoreya AK. Encouraging results with ALL IC-BFM 2009 protocol therapy in pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma in resource-limited setting: A single-center study from India. *Blood* [Internet]. 2019 [citado 2022 Jun 19]; 134(1): 5118. Disponible en: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/5118/424862/Encouraging-Results-with-ALL-IC-BFM-2009-Protocol.



32. Aytakin S, Aytakin G, Tokgöz H, Çalışkan M. Acute Lymphoblastic Leukemia in childhood: single center 10 years experience: retrospective analysis. *Ann Med Res* [Internet]. 2019 [citado 2022 Jun 19]; 26(12): 2928-2936. Disponible en: <https://www.ejmanager.com/mnstemps/134/134-1569825979.pdf?t=1662439883>.
33. Querol-Betancourt N, Chávez-Isla MI, Leblanch-Fernández CC, Jimenez-Portuondo N. Caracterización clínico epidemiológica y supervivencia de pacientes menores de 19 años con leucemia. *MEDISAN* [Internet]. 2021 [citado 2022 Jul 29]; 25(1): 26-40. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v25n1/1029-3019-san-25-01-26.pdf>.
34. Winestone LE, Aplenc R. Disparities in survival and health outcomes in childhood Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2019 [citado 2022 Oct 22]; 14(3): 179-186. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073772/>.
35. Kahn JM, Cole PD, Blonquist TM, Stevenson K, Jin Z, Barrera S, et al. An investigation of toxicities and survival in Hispanic children and adolescents with ALL: Results from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocol 05-001. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2018 [citado 2022 May 16]; 65(3): 139-148. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26871>.
36. Rojas-Soto N, Moreno-Larrea M, Pizarro-Perea M, Aranda-Gomero L, Arteta-Altamirano C, Eyzaguirre-Zapata R, et al. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Acta Med Peru* [Internet]. 2021 [citado 2022 Jul 24]; 38(1): 64-78. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v38n1/1728-5917-amp-38-01-64.pdf>.
37. Recalde Bermeo MR, García Ríos CA, Criollo Criollo A del R. Calidad de vida en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia por diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. *Rev Eug Esp* [Internet]. 2022 [citado 2022 May 20]; 16(1): 29-38. Disponible en: <https://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/436/62>.
38. Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2020 [citado 2022 Jul 14]; 96(1): 108-116. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0021755718305837?token=97AEAEC5DED8A5B645D0B83E210EBCF164F7A23A0E8289176F585F11CC064E5353953AEF7699DF0B6040CFF7157E24B8&originRegion=us-east-1&originCreation=20220906051021>.
39. Wu YP, Stenehjem DD, Linder LA, Yu B, Parsons BG, Mooney R, et al. Adherence to oral medications during maintenance therapy among children and adolescents with Acute Lympho



- blastic Leukemia: A medication refill analysis. *J Pediatr Oncol Nurs* [Internet]. 2018 [citado 2022 Jul 7]; 35(2): 86-93. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5935503/pdf/10.1177_1043454217741877.pdf.
40. Pedersen LH, Ostergaard A, Bank V, Nersting J, Tuckuviene R, Skov Wehner P, et al. Socioeconomic position and maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia: A national cohort study. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2022 [citado 2022 Jul 22]; 69(7): e29508. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.29508>.
41. Puła A, Zdunek M, Michalczyk K, Cichosz M, Młynarski W. Chemotherapy delays in children with acute lymphoblastic leukemia might influence the outcome of treatment. *Acta Haematol Pol* [Internet]. 2022 [citado 2022 Jul 5]; 53(2): 141-148. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/75836.
42. Alsultan A, Abdullah A, Ayas M, Alharbi M, Alkhayat N, Al-Anzi F, et al. Travel burden and geographic access to health care among children with cancer in Saudi Arabia. *East Mediterr Health J* [Internet]. 2020 [citado 2022 Jul 15]; 26(11): 1355-1362. Disponible en: http://www.emro.who.int/images/stories/emhj/documents/in_press/travel_burden_and_geographic_access_to_health_care_among_children_with_cancer_in_saudi_arabia.pdf.
43. Rotz SJ, Wei W, Thomas SM, Hanna R. Distance to treatment center is associated with survival in children and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* [Internet]. 2020 [citado 2022 Jul 21]; 126(24): 5319-5327. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686274/pdf/nihms-1630083.pdf>.
44. Schraw JM, Peckham-Gregory EC, Rabin KR, Scheurer ME, Lupo PJ, Oluyomi A. Area deprivation is associated with poorer overall survival in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 [citado 2022 Jul 24]; 67(9): 1-10. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28525>.