



Gobierno de
México

Salud

Secretaría de Salud

PRONAM

Leucemia Linfoblástica Aguda
en niñas, niños y adolescentes

Protocolo Nacional de Atención Médica (PRONAM)

Leucemia Linfoblástica Aguda en niñas, niños y adolescentes

Glosario de Abreviaturas

AMO: Aspirado de médula ósea.

BID: Lat. *bis in die*, dos veces al día.

BiTE: Activadores de Células T biespecíficos.

CFM: Ciclofosfamida.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

EMR: Enfermedad mínima residual.

EMR-EV: Enfermedad mínima residual estandarizada y validada.

FAB: Sistema de Clasificación Morfológica Franco-americana-británica (por sus siglas en inglés).

FECG: Factor estimulante de colonias de granulocitos.

IT: Intratecal.

IV: Intravenoso.

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.

LLA-B: Leucemia Linfoblástica Aguda tipo B.

LLA-T: Leucemia Linfoblástica Aguda tipo T.

LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

MAX: Máximo.

MO: Médula ósea.

MTX: Metotrexato.

MTXAD: Metotrexato a altas dosis.

NUDT15: Gen que cataliza la conversión de trifosfato de tioguanine (TGTP), citotóxico en monofosfato de tioguanine (TGMP).

Ph+: Cromosoma Philadelphia positivo.

PO: Lat. *per os*, vía oral.

Px: Pronóstico.

QD: Lat. *quaque die*, una vez al día.

QID: Lat. *quater in die*, 4 veces al día.

R-MLL: Reordenamiento del gen MLL.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa.

SC: Subcutánea.

SNC 1: Clasificación de involucramiento del Sistema Nervioso Central. No se encuentran blastos en líquido cefalorraquídeo.

SNC 2: Clasificación de involucramiento del Sistema Nervioso Central. Blastos con < 5 de leucocitos/ μ L o líquido traumático.

SNC 3: Clasificación de involucramiento del Sistema Nervioso Central. Cuenta de leucocitos ≥ 5 μ L y citológico con blastos en líquido cefalorraquídeo.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TCPH: Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

TID: lat. *ter in die*, tres veces al día.

Tx: Tratamiento.

Protocolo Nacional de Atención Médica (PRONAM)

Leucemia Linfoblástica Aguda en niñas, niños y adolescentes

Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el tipo de cáncer más común en la infancia, representa el 75% de los casos de leucemia en niños, niñas y adolescentes¹. Constituye un problema relevante de salud pública debido a su alta incidencia.

Epidemiología

La LLA presenta una incidencia de aproximadamente 40 a 50 casos por millón de niñas, niños y adolescentes menores de 15 años a nivel mundial¹. En México, estudios epidemiológicos han reportado una tasa de incidencia de 46 casos por millón de habitantes en la población infantil². De acuerdo con el Registro de Cáncer en niñas, niños y adolescentes, la LLA representa alrededor del 50% de los casos de cáncer pediátrico³. La tasa de mortalidad varía entre 2.5 y 4.0 por 100,000 niñas, niños y adolescentes menores de 15 años, con una mayor prevalencia en estados del sur del país⁴. Se calcula que la mortalidad temprana en México varía entre un 6 a 15% en las primeras 6 semanas del tratamiento, derivada de complicaciones inherentes al tratamiento como infecciones y sangrados. Esta mortalidad es aún mayor en adolescentes. En nuestro país, aproximadamente 3 de cada 10 niñas, niños y adolescentes que son diagnosticados con leucemia, presentarán recaída durante el tratamiento de primera línea o en los primeros 6 meses del término de tratamiento.

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo incluyen: predisposición genética, exposición a radiaciones ionizantes, infecciones virales y exposición a agentes químicos⁵. En México, la contaminación ambiental y la exposición a pesticidas en comunidades agrícolas, han sido identificadas como factores de riesgo adicionales⁶. También se ha sugerido que la malnutrición y las infecciones recurrentes durante la infancia pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad⁷. El día de hoy existe evidencia de que daños epigenéticos precigóticos a nivel germinal, están asociados a leucemias en pacientes en los primeros

¹ Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541-52.

² Fajardo-Gutiérrez A, et al. Incidence of childhood leukemia in Mexico. BMC Cancer. 2007; 7:68. Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes de México. Informe 2021.

³ Barr RD, et al. The challenge of childhood cancer disparities in middle-income countries. Curr Oncol. 2019;26(1):37-42.

⁴ Greaves MF. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Rev Cancer. 2018;18(8):471-84.

⁵ Ortega-García JA, et al. Pesticide exposure and childhood leukemia risk. Environ Res. 2019; 172:45-56.

⁶ Mejía-Aranguré JM, et al. Malnutrition and childhood leukemia risk in Mexico. Ann Hematol. 2015;94(7):1101-7.

⁷ Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.

años de vida. Estudios realizados en México, establecen que las niñas, niños y adolescentes que viven próximos a las cuencas de ríos contaminados por organofosforados y pesticidas cuentan con mayor riesgo de tener LLA⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico en pediatría es un desafío, derivado de que la LLA se manifiesta con signos y síntomas inespecíficos. El cuadro clínico más común, se caracteriza por una instauración sintomática progresiva, sin embargo, una vez iniciados los síntomas, la progresión suele ser rápida (en estimado tres a cuatro semanas para un cuadro clínico significativo); las manifestaciones van relacionadas a la infiltración de células blásticas dentro y fuera de la médula ósea.

Las manifestaciones por infiltración de médula ósea se expresan con alteración en el número de células en la biometría hemática, entre ellas están: 1) Disminución de glóbulos rojos, leucocitos y/o plaquetas, 2) Elevación de leucocitos, 3) Elevación de linfocitos (más del 70%) o presencia franca de blastos linfoides.

Además, cada línea celular afectada refleja los signos y síntomas presentes:

1. Anemia: palidez, taquicardia, cansancio, soplo sistólico e ingurgitación yugular.
2. Trombocitopenia: petequias, púrpura (incluida púrpura húmeda), hematomas inexplicables, hematuria y hemorragias cerebrales.
3. Leucopenia: incremento en el riesgo de infecciones por microorganismos oportunistas.
4. Leucocitosis: puede asociarse con alteraciones en el estado de conciencia y priapismo secundario a hiperviscosidad sanguínea.

Ante la sospecha fundamentada en los hallazgos clínicos y evolución, debe realizarse una biometría hemática completa.

Las manifestaciones por infiltración extramedular se presentan principalmente en los ganglios linfáticos, con linfadenopatía indolora, unilateral o simétrico, ganglios de 2.5 cm (aproximadamente del tamaño de un pulgar) o en regiones donde habitualmente no son palpables. También puede presentar hepatomegalia y/o esplenomegalia. A nivel del sistema nervioso central: parálisis facial y alteraciones visuales como ceguera. Además, puede presentar aumento de volumen testicular, hipertrofia gingival y sangrados.

Por orden de frecuencia, la presencia de signos y síntomas son: fiebre (60%), adenomegalias generalizadas (50%), hepato y esplenomegalia (40%).

⁸ Navarrete-Meneses MP, et al. Environmental Pollution and Risk of Childhood Cancer: A Scoping Review of Evidence from the Last Decade. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(6), 3284

El estudio de biometría hemática es fundamental, la evidencia muestra que, en el momento del diagnóstico, sólo entre el 3% y el 5% de los casos presentan un resultado normal.

Es importante recordar que los pacientes con leucemia y sobre todo aquellos que tienen hiperleucocitosis pueden cursar con síndrome de lisis tumoral, el cual se caracteriza por hiperkalemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia. Estos pacientes deben ser valorados por especialistas en medicina crítica o terapia intensiva, así como por nefrología. Podría requerirse también, la valoración por el servicio de infectología, debido a la presencia de cuadros clínicos compatibles con infecciones.

Las indicaciones para realizar un aspirado de médula ósea (AMO) son: presencia de blastos en sangre periférica, alteraciones hematológicas en pacientes con infiltración linforreticular (adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia), bicitopenia o pancitopenia.

El proceso global desde el hallazgo de los signos y síntomas compatibles con LLA hasta el inicio del tratamiento se engloba en el Algoritmo 1 “Sospecha y diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica”.

Algoritmo 1. Sospecha y diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica.



Adaptado de Algoritmos Clínico-Terapéuticos 2022. Instituto Mexicano del Seguro Social. Noviembre de 2022. Con base en National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® "Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia". Versión 1.2026. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2025.n permission of NCCN.

¿Cómo confirmar el diagnóstico de LLA?

El diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda requiere de un aspirado de médula ósea en el que al menos el 20% o más de blastos presentan morfología L1, L2; la morfología L3 es parte de las características del linfoma de Burkitt.

La clasificación morfológica Franco-americana-británica [French-American-British (FAB)], que se presenta a continuación, es utilizada para el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Tabla 1. Clasificación morfológica Franco-americana-británica (FAB)			
L1	Células más pequeñas	Escaso citoplasma	Nucléolos discretos
L2	Células más grandes con heterogeneidad de tamaño	Citoplasma más abundante	Nucléolos prominentes
L3	Vacuolización citoplasmática prominente	Basofilia citoplasmática profunda	

Elaboración propia, basado en Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. British Journal of Haematology. 1976;33(4):451-458.

En línea con la 5ª edición de la clasificación los tumores Hemato-linfoides de la Organización Mundial de la Salud, se estableció la siguiente estrategia de estudio para pacientes con LLA confirmada, estos estudios son adicionales al estudio por citometría de flujo para inmunofenotipo y cálculo del índice de DNA, todos estos elementos nos permitirán tener una clasificación de riesgo clínico y biológico y durante el tratamiento de respuesta al mismo.

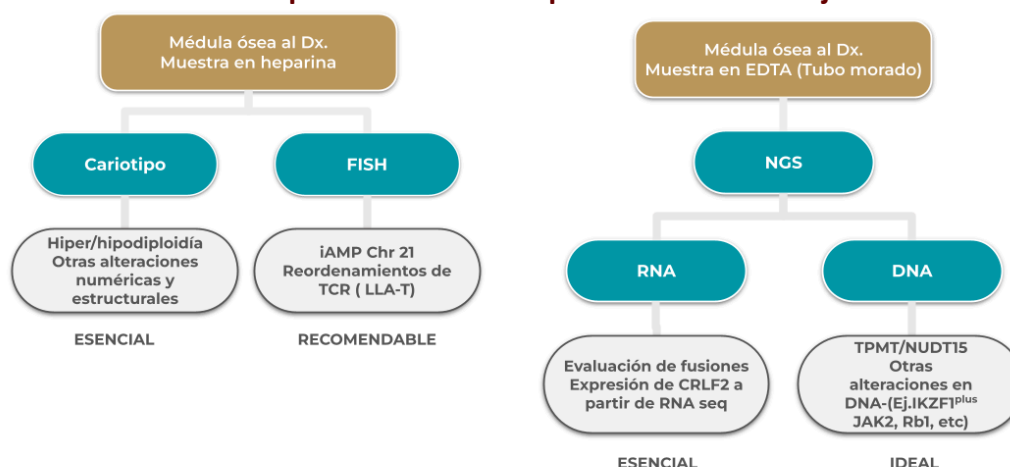
Tabla 2. Neoplasias precursoras de células B		
Leucemia/Linfoma Linfoblástico de células B		
Leucemia/Linfoma Linfoblástico de Células B, otros no especificados		
Leucemia/Linfoma Linfoblástico de Células B con alta hiperdiploidia		
Leucemia/Linfoma Linfoblástico de Células B con hipodiploidia		
Leucemia/Linfoma Linfoblástico de Células B con iAMP21		
Leucemia/Linfoma Linfoblástico de Células B con fusión BCR-ABL1		
Leucemia/Linfoma Linfoblástico de Células B con características BCR-ABL1 like	Gen de cinasa	Compañero de fusión
	ABL1	ETV6, NUP214, RCSD1, RANBP2, SNX2, ZMIZ1, FOXP1.
	ABL2	PAG1, RCSD1, 2C3HAVI

	CSF1R	SSBP2
	PDGFRB	EBF1, SSBP2, TNIP1, E82
	CRLF2	JGH, P2RY8
	JAK2	ATF7IP BCR, EBF1, ETV6, PAXS, PPFIBP1, SSBP2, STRN3, TERF2, TPR, TBLXR1
	EPOR	IGH, IGK
	DGKH	ZFAND3
	IL2RB	MYH9
Leucemia/Linfoma Linfoblástica de Células B con rearreglo KMT2A		
Leucemia/Linfoma Linfoblástica de Células B con fusión ETV6-RUNX1		
Leucemia/Linfoma Linfoblástica de Células B con características ETV-RUNX1 like		
Leucemia/Linfoma Linfoblástica de Células B con fusión TCF3-PBX1		
Leucemia/Linfoma Linfoblástica de Células B con fusión IGH-JL3		
Leucemia/Linfoma Linfoblástica de Células B con fusión TCF3-HLF		
Leucemia/Linfoma Linfoblástica de Células B con otras anormalidades genéticas definidas		

Elaboración propia, basado en Leucemia 2022 julio; 36(7): 1720-1748.

Es esencial el Inmunofenotipo e índice de DNA por citometría de flujo, deberá incluir marcadores completos, con fines de clasificación ETP deberá integrar CD7, CD5, CD1a, CD8, CD34, CD13, CD33. Es ideal considerar agregar estudio CRLF2 por citometría de flujo.

Algoritmo 2. Inmunofenotipo e índice de DNA por citometría de flujo.



Elaboración propia, basado en Leucemia 2022 julio; 36(7): 1720-1748

Asignación de esquema de tratamiento

El tratamiento de niñas, niños y adolescentes debe realizarse exclusivamente por la o el especialista en oncología o hematología pediátrica. Incluye quimioterapia intensiva en fases de inducción, consolidación, intensificaciones y mantenimiento, con terapias dirigidas en algunos subtipos específicos. El tratamiento debe hacerse estructurado según esquemas de tratamiento estandarizados, que hayan demostrado ser efectivos en poblaciones con características similares a los mexicanos. En términos generales, se contemplan al menos 2 intensificaciones y hasta 6 en casos de alto riesgo con una duración mínima de 2 años.⁹

La intensidad de la terapia se ajusta al riesgo de recaída que presenta el paciente, misma que se administra en los primeros 6 a 12 meses, hasta los 2 a 3 años que dura el tratamiento. Pacientes de alto riesgo, reciben mayor cantidad de medicamentos quimioterapéuticos, con dosis altas en comparación a los de menor riesgo y en los casos de mayor riesgo, considerar trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCPH). De encontrarse disponible la fenotipificación eritrocitaria, deberá realizarse previo al inicio de quimioterapia; todos los pacientes deben contar con grupo sanguíneo y Rh.

A nivel nacional existen dos opciones de esquemas de tratamiento, los cuales son similares en resultados y medicamentos: "Terapia Total XV" (Anteriormente San Judas XV) y "Basado en BFM".

Recomendaciones generales para considerar uso de tratamiento basado en el esquema "Terapia Total XV":

⁹ Secretaría de Salud. Programa Nacional de Cáncer Infantil. Gobierno de México, 2022.

- Posibilidad de determinación de enfermedad mínima residual estandarizada y validada en una Institución pública de gobierno.
- Tener como prioridad la omisión de la radioterapia.
- Disponibilidad de manejo avanzado de toxicidad asociada a tratamiento (aplicación de escalas de alerta temprana, disponibilidad de terapia intensiva, etc.).
- Idealmente con tasa de mortalidad en inducción menor a 15%.
- Estructura para seguimiento en supervivientes.
- Posibilidad de seguimiento de tratamiento de mantenimiento a 3 años.

Recomendaciones generales para considerar uso de tratamiento "Basado en BFM":

- Posibilidad de determinación de enfermedad mínima residual estandarizada y validada en una institución pública de gobierno.
- Debe contar con posibilidad de administración/referencia para tratamiento con Blinatumomab.
- En casos de centros con tasa global de defunción asociada a tratamiento superior a 50%, o tasa de defunción temprana (primeros 3 meses de tratamiento) asociada a toxicidad por tratamiento superior a 15%, se deberán considerar las modificaciones recomendadas al esquema.

Recomendaciones generales para centros con imposibilidad de administración de estos esquemas:

- Para pacientes con factores de riesgo se deberá referir a otros centros con posibilidad de administrar alguno de los esquemas previos.
- Referir de manera temprana y oportuna a pacientes con mala respuesta al tratamiento medida por enfermedad mínima residual, Estandarizada y Validada en una Institución Pública de Gobierno (EMR-EV), a centros con estrategias avanzadas de tratamiento (blinatumomab / trasplante de médula ósea / terapia intensificada).
- Administrar un esquema de tratamiento con resultados de efectividad y seguridad comprobados en rangos superiores a la estadística nacional, que cumpla al menos con los siguientes criterios:
 - Asignación de tratamiento basado en riesgo de recaída por criterios internacionales e idealmente moleculares.
 - Evaluación de la respuesta y considerar intensificaciones en caso de mala respuesta medida por enfermedad mínima residual.

- Empleo temprano y mantenido por al menos 6 meses de tratamiento intratecal.
- Tratamiento que conste de: Inducción (al menos 3 drogas), consolidación dosis subcutánea de citarabina o empleo de metotrexato), al menos 2 intensificaciones que pueden estar mediadas por un periodo de pre-mantenimiento y mantenimiento cíclico.
- Seguimiento adecuado del apego al tratamiento ambulatorio y cumplimiento de objetivos de tratamiento en mantenimiento durante toda su duración.
- Referencia temprana para una estrategia de manejo avanzado/intensificación o consenso de manejo en caso de positividad de enfermedad mínima residual $>0.01\%$ al finalizar la inducción.
- Administración de metotrexate a altas dosis para al menos 3 infusiones totales a dosis mínima de 2.5g/m^2 .
- Depleción de asparagina por al menos 12 semanas utilizando las dosis requeridas de asparaginasa (6 para pegaspargasa, 14-18 para asparaginasa nativa de e-coli).
- Duración de al menos 2 años (104 semanas) de tratamiento efectivo.
- Reducir al máximo posible la interrupción de tratamiento, en caso de suspensión superior a 6 semanas considerar re-evaluación con AMO y EMR.

Una vez asignado el esquema de tratamiento, se deberán aplicar los criterios de evaluación, tratamiento y soporte específicos para cada fase en dicho esquema, no es recomendable hacer cruzamiento entre esquemas al terminar alguna fase de tratamiento, y toda modificación mayor del esquema de tratamiento, deberá idealmente analizarse de manera colegiada, en el centro de tratamiento, considerando la colaboración interinstitucional para el mejor desenlace del paciente.

Algoritmo 3. Esquema de tratamiento para LLA, basado en "Terapia Total XV".

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LLA, BASADO EN "TERAPIA TOTAL XV"

Considere utilizar esquema basado en BFM para lactantes
PÁGINA 1 DE 4

Prefase : Días 1 - 7

- **Prednisona:** PO 60mg/m²/día TID por hasta 7 días, a determinar por médico tratante. En caso de no ser posible administrar el fármaco por vía oral se puede emplear metilprednisolona por vía intravenosa a 20mg/m²/día. Comience con una dosis reducida en caso de cuenta alta de leucocitos, aumente la dosis dependiendo de la respuesta de la terapia (reducción de leucocitos, reducción de órganos, y de la función hígado y riñón) al 100% de la dosis en el día 5 (ej. el 50% en el día 3, el 75% en el día 4). La dosis acumulada al día 7 debe ser: mayor a 210mg/m². Leucocitos de 25-100 x 10⁹/L: 50% de la dosis (30 mg/m²/día). Leucocitos > 100 x 10⁹/L: 25% de la dosis (15 mg/m²/día).

ABREVIATURAS

BID: lat. bis in die : DOS
VECES AL DÍA
QID: lat. quater in die : 4
VECES AL DÍA
CFM: ciclofosfamida
MO: Médula ósea
MTXAD: Metotrexato a
altas dosis
PO: lat per os : VÍA ORAL
QD: lat. quaque die : UNA
VEZ AL DÍA
TID: lat. ter in die : TRES
VECES AL DÍA

Inducción : Reinicia día 1 (Duración de 6 a 7 semanas)

- **Vincristina:** IV 1.5mg/m²/dosis MAX 2mg en bolo por 4 dosis (días 1, 8, 15 y 22).
- **Daunorrubicina:** IV 25mg/m²/dosis para una hora por 4 dosis (días 1 y 8).
- **Pegaspargasa:** IV 2,500 UI/m²/dosis en infusión para 2 horas por 1-2 dosis: día 3 y opcional* día 15 dosis máxima 3,750 UI.

* Alternativamente a Pegaspargasa: **R-L-Asparaginasa vía intravenosa para 2 horas 5,000UI/m²/dosis o L-Asparaginasa E-coli: vía intramuscular 10,000UI/m²/dosis**, cualquiera de las 2 para 6-9 dosis: días 2, 4, 6, 9, 11, 13 y opcionalmente* 16, 18 y 20

- **Triple intratecal**:** en todos los pacientes: administrar la primera durante la prefase y la segunda al día 14. Además todos los pacientes que cumplan con alguno de los siguientes puntos: SNC 2/3, primera punción lumbar traumática, LLA células T con leucocitos >50 x 10⁹/L al diagnóstico, LLA B con leucocitos >100 x 10⁹/L al diagnóstico, LLA Ph+, LLA R-MLL, o hipodiploidía: Administrar 2 adicionales en días 7 y 21 (+ ondansetron)
- **Prednisona:** PO 40mg/m²/día TID por 24 días (1-24).
 - Día 29 y 30 20mg/m²/día TID por 2 días (25-26).
 - Día 31 10mg/m²/día TID por 1 día (27).
 - Día 32 5mg/m²/dosis BID por 1 día (28) → Suspende el día 29.

Valorar al día 21-22: la citarabina y la 6 mercaptopurina pueden suspenderse si el paciente desarrolla LLA neutropenia febril o mucositis de grado 3 o 4.

Si la proteína C reactiva es normal, los cultivos no son significativos, la fiebre cede y la mucositis se resuelve, se puede reanudar citarabina y 6 mercaptopurina. Las dosis pueden omitirse por completo si el paciente está más allá del día 29 de la inducción de la remisión (es decir, que se han administrado la mitad o más de las dosis de 6 mercaptopurina y citarabina), para recuperación temprana de la médula ósea e inicio temprano de la terapia de consolidación. Pacientes con mala respuesta al día 14, deben continuar de inmediato (sin esperar recuperación) al día 23.

- **Citarabina:** IV EN BOLO 75 mg/m²/dosis IV, 2 bloques semanales de 4 días para 8 dosis totales (23, 26 y 30, 33).
- **6 mercaptopurina:** PO 60 mg m 2 día (se deben repartir las tabletas para que en 14 días se cumplan 840 mg/m²* de dosis total) QD por 14 días (22-35). Considerar estado NUDT 15.
- **Ondansetron:** 5mg/m²/máx 8 mg IV en bolo TID los días 1, 8, 14, 15, 22, 26, 29 y 30 33.

Evaluación día 14:

Respuesta al tratamiento: la presencia de 5 % o más de blastos en estudio de morfología es una indicación de administrar dosis adicionales de asparaginasa (marcadas con*).

**Dosis para tx intratecal:

12-23 meses

Metotrexato: 8 mg
Hidrocloridato: 16 mg
Citarabina: 24 mg
Volumen de administración : 8 mL

24-35 meses

Metotrexato: 10 mg
Hidrocloridato: 20 mg
Citarabina: 30 mg
Volumen de administración: 10 mL

> 36 meses

Metotrexato: 12 mg
Hidrocloridato: 24 mg
Citarabina 36 mg
Volumen de administración: 12 mL(marcadas con*)

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LLA, BASADO EN "TERAPIA TOTAL XV"

Considere utilizar esquema basado en BFM para lactantes
PÁGINA 2 DE 4

Evaluación de fin de la inducción: Aspirado de médula ósea al día 35 de la inducción a la remisión cuando la cuenta absoluta de neutrófilos sea igual o mayor de 300 mm³ y plaquetas de 50000 mm³ o más o al llegar el día 38. Con el resultado se asigna el riesgo



ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LLA, BASADO EN "TERAPIA TOTAL XV"

Considere utilizar esquema basado en BFM para lactantes
PÁGINA 3 DE 4

RIESGO BAJO

Mantenimiento semanas 1 a la 6 y 10 a la 20, riesgo bajo

SEMANAS 1, 4 Y 14

- **Vincristina:** IV 2 mg/m²/dosis MAX 2 mg en bolo día 1.
- **Dexametasona:** PO 8 mg/m²/día TID por 5 días: 1-5.
- **6 mercaptopurina:** PO 75 mg/m²/día QD por 7 (días 1-7). Considerar ajustes requeridos.

SEMANAS 2, 3, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 15, 16 Y 20

- **6 mercaptopurina:** PO 75 mg/m²/día QD por 7 días 1-7). Considerar ajustes requeridos.
- **Metotrexato IM o IV** 40 mg/m²/día QD día 1.

↑TRATAMIENTO INTRATECAL

- **Triple intratecal **:** Día 1 de la semana 12.

Durante estas semanas la administración de vincristina dexametasona y Asparaginasa deben cumplirse sin importar las cifras de la biometría hemática , siempre y cuando el paciente no se encuentre gravemente enfermo. Las dosis de metotrexato y mercaptopurina deben de omitirse si tiene cuenta absoluta de neutrófilos 300 mm³, leucocitos 1000 mm³ y plaquetas 50 x 109 L .

Reinducción I y II riesgo bajo: semanas 7 a la 9 (3 semanas) y semanas 17 a la 19

- **Vincristina:** IV 1.5mg/m²/dosis MAX 2mg en bolo días 1, 8 y 15.
- **Dexametasona:** PO 8mg/m²/día TID por 5 días: 1 al 8 y 15 al 21.
- **Pegaspargasa:** IV 2,500 UI/m²/dosis en infusión para 1-2 horas por 2 dosis: días 1 y 15.

·Alternativamente a Pegaspargasa: **R-L Asparaginasa** vía intravenosa para 2 horas 5,000UI/m²/dosis o **L-Asparaginasa E.coli:** vía intramuscular 10,000UI/m²/dosis, cualquiera de las 2 para 9 dosis: días 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 17 y 19.

- **Triple intratecal**:** Día 1.

Se debe realizar EMR el día 1 de la semana 7, px con EMR >0.01% deben ser valorados por TCPH y recibir tx de EMR+ esquematizado en la pág. 1.

RIESGO ESTÁNDAR

Mantenimiento semanas 1 a la 6 y 10 a la 20, riesgo estándar y alto

SEMANAS 1, 4, 11 * Y 14

- **Vincristina:** IV 2 mg/m²/dosis MAX 2 mg en bolo día 1.
- **Dexametasona:** PO 12 mg/m²/día TID por 5 días : 1-5 No se administra en la semana 11.
- **6 mercaptopurina:** PO 50 mg/m²/día QD por 7 (días 1-7). Considerar ajustes requeridos.
- **Doxorrubicina:** IV 30 mg/m²/dosis para una hora por 1 dosis día 1.
- **Pegaspargasa:** IV 2 500 UI/m²/dosis en infusión para 1-2 horas por 1 dosis: día 2.
- Alternativamente a Pegaspargasa **R- L Asparaginasa** vía intravenosa para 2 horas 5 000 UI/m²/dosis o **L-Asparaginasa E coli:** vía intramuscular 10 000 UI/m²/dosis , cualquiera de las 2 para 2 dosis: días 2 y 5.

SEMANAS 2, 3, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 15, 16 Y 20

- **6 mercaptopurina:** PO 50 mg/m²/día QD por 7 (días 1-7). Considerar ajustes requeridos a cada paciente.
- **Metotrexato:** IM o IV 40 mg/m²/día QD día 1.

SEMANA 20

Sin quimioterapia.

↑TRATAMIENTO INTRATECAL

- **Triple intratecal **:** Día 1 de la semana 12.

Durante estas semanas la administración de vincristina, dexametasona y Asparaginasa deben administrarse sin importar las cifras de la biometría hemática, siempre y cuando el paciente no se encuentre gravemente enfermo . Las dosis de metotrexato y mercaptopurina deben de omitirse si tiene cuenta absoluta de neutrófilos 300 mm³, leucocitos 1000 mm³ y plaquetas 50 x 109 L .

Reinducción I riesgo alto: semanas 7 a la 9 (3 semanas)

- **Vincristina:** IV 1 5 mg/m² dosis MAX 2 mg en bolo días 1, 8 y 15.
- **Dexametasona:** PO 8 mg m 2 día TID por 48 dosis : días 1 al 8 y 15 al 21.
- **Doxorrubicina:** IV 30 mg m 2 dosis para una hora por 2 dosis días 1 y 8.
- **Pegaspargasa:** IV 2 500 UI m 2 dosis en infusión para 1 2 horas por 1 dosis: día 2.
- Alternativamente a Pegaspargasa **R-L Asparaginasa** vía intravenosa para 2 horas 5,000 UI/m²/dosis o **L-Asparaginasa E coli:** vía intramuscular 10,000 UI/m²/dosis, cualquiera de las 2 para 6 dosis: días 2, 5, 8, 11, 15 y 18.
- **Triple intratecal **:** Día 1.

Se debe realizar EMR el día 1, px con EMR 0 01 % deben ser valorados por TCPH y recibir tx de EMR + esquematizado en la página 1.

Reinducción II riesgo alto : semanas 17 a la 19 (3 semanas)

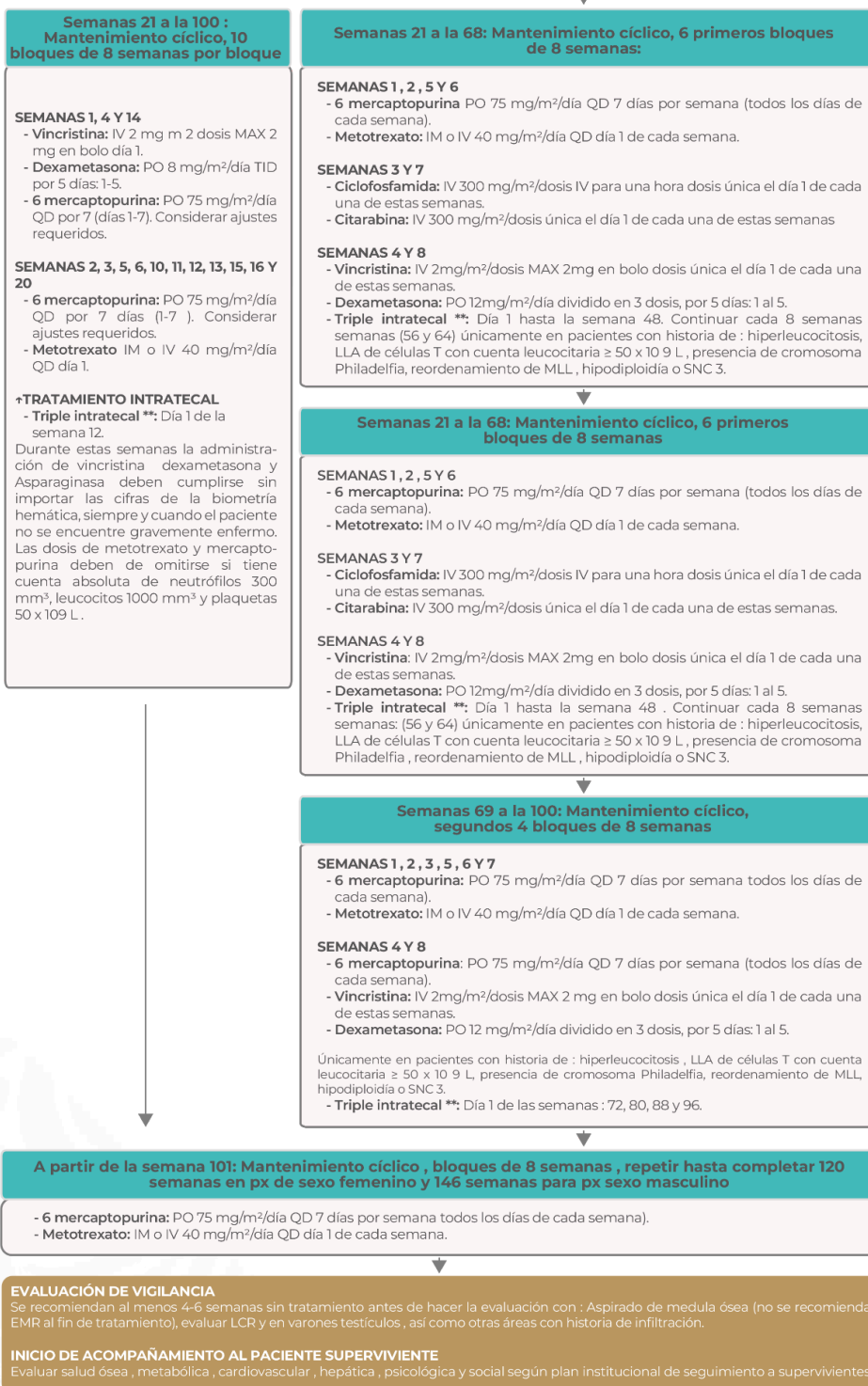
- **Vincristina:** IV 1 5 mg/m²/dosis MAX 2 mg en bolo días 1, 8 y 15
- **Dexametasona:** PO 8 mg/m²/día TID por 48 dosis: días 1 al 8 y 15 al 21
- **Pegaspargasa:** IV 2 500 UI/m²/dosis en infusión para 1-2 horas por 1 dosis : día 2
- Alternativamente a Pegaspargasa **R-L -Asparaginasa** vía intravenosa para 2 horas 5 000 UI/m²/dosis o **L -Asparaginasa E coli:** vía intramuscular 10 000 UI/m²/dosis, cualquiera de las 2 para 6 dosis: días 2, 5, 8, 11, 15 y 18
- **Citarabina:** IV 2 gr/m²/dosis, 2 veces al día en infusión para 3 hrs, cada 12 hrs . considerar horas de inicio de infusión). 4 dosis: días 15 y 16
- **Triple intratecal **:** Día 1

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LLA, BASADO EN "TERAPIA TOTAL XV"

Considere utilizar esquema basado en BFM para lactantes

PÁGINA 4 DE 4

Reposo en la semana 20, posteriormente continuar con:



Elaboración propia, basado en: St Jude Children's Research Hospital. Total Therapy XV for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia. Protocol TOTXV. Memphis TN, St Jude Children's Research Hospital.

Algoritmo 4. Esquema de tratamiento para LLA, basado en "BFM".

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LLA, BASADO EN BFM

PÁGINA 1 DE 5

Prefase (Días 1-7)

- **Prednisona:** PO 60mg/m²/día TID por hasta 7 días, a determinar por médico tratante. (considerar 50% de la dosis los primeros 3 días si la carga leucémica es masiva).

Inducción (Días 8-33)

- **Vincristina:** IV 1.5 mg/m²/dosis MAX 2 mg en bolo por 4 dosis días 8, 15, 22 y 29.
- **Daunorrubicina:** IV 30 mg/m²/dosis para una hora por 4 dosis días 8, 15, 22 y 29.
- **Dexrazoxano:** razón 1 mg 10 mg Daunorrubicina Dexrazoxano) IV para 30 minutos previo a la daunorrubicina omitible a decisión del centro.
- **Pegaspargasa:** IV 2,500 UI/m²/dosis en infusión para 2 horas por 2 dosis días 12, 26) dosis máxima 3 750 UI.
- **Alternativamente a Pegaspargasa** R-L Asparaginasa vía intravenosa para 2 horas 5 000 UI/m²/dosis o L-Asparaginasa E coli : vía intramuscular 10 000 UI/m²/dosis, cualquiera de las 2 para 8 dosis: días 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 y 32.
- **Metotrexato intratecal:** Por edad 1 año : 6 mg, 1-2 : 8 mg, 2-3 a: 10 mg, 3 a: 12 mg) días 1, 15 y 33 Solo px SNC 3: agregar 2 dosis: (días 22 y 29).
- **Ondansetron:** 5 mg/m²/máx 8 mg IV en bolo TID los días 1, 8, 15, 22, 29 y 33
- **Además:** Elegir prednisona, dexametasona o ciclofosfamida según.

PACIENTES INMUNOFENOTIPO B (TODOS) E INMUNOFENOTIPO T CON MALA RESPUESTA A LA PREFASE

- **Prednisona:** PO 60 mg m 2 día TID por 21 días (días 7-28).
 - Día 29 y 30 30 mg m 2 día TID por 2 días (días 29-30).
 - Día 31 15 mg/m²/día TID por 1 día (día 31).
 - Día 32 5 mg/m²/dosis BID por 1 día (día 32) → Suspender el (día 33).

PACIENTES INMUNOFENOTIPO T CON BUENA RESPUESTA A LA PREFASE

- **Dexametasona:** PO 30 mg m 2 día TID por 21 días (días 8-28).
 - Días 29, 30 15 mg/m²/día TID por 2 días (días 29, 30).
 - Días 31, 32 7mg/m²/día TID por 2 días (días 31, 32).
 - Días 33 y 34 2 mg/m²/DOSIS BID por 2 días (días 33, 34) → Dexametasona suspender el día 35.

PACIENTES CON INMUNOFENOTIPO T CON MALA RESPUESTA A LA PREFASE

- **Ciclofosfamida:** IV 1 000 mg/m²/dosis IV para una hora dosis única el día 10.
- **MESNA:** IV 400 mg/m²/dosis antes y a las 4 y 8 horas de la infusión de ciclofosfamida.

LLA-B: Consolidación A (Días 36-48)

INICIA DÍA 36 previo cumplimiento de requisitos (>500 neutrófilos totales /μL, 50 000 plaquetas/μL y buen estado clínico):

- **6 mercaptopurina:** PO 60 mg/m²/día* se deben repartir las tabletas para que en 14 días se cumplan 840 mg/m²* de dosis total) QD por 14 días (36-49). *Considerar estado NUDT 15.
- **Citarabina:** IV EN BOLO 75 mg/m² dosis IV, 2 bloques semanales de 4 días para 8 dosis totales (días 38, 41 y 45, 48).
- **Metotrexato intratecal:** Por edad (<1 año: 6 mg, 1-2 a: 8 mg, 2-3 a: 10 mg, 3 a: 12 mg) día 45.
- **Ondansetron:** 5 mg/m²/máx 8 mg IV en bolo previo a la quimioterapia (días 38 41 y 45 48).

ABREVIATURAS

BID: lat . bis in die: DOS VECES AL DÍA
CFM: ciclofosfamida
MTXAD: Metotrexato a altas dosis
PO: lat per os: VÍA ORAL
QD: lat . quaque die: UNA VEZ AL DÍA
TID: lat . ter in die: TRES VECES AL DÍA

Consideraciones para centros con alta mortalidad temprana¹

- Considerar limitar 2 dosis de daunorrubicina en inducción.
- Considerar metotrexato a máximo 3 gr/m².
- Considerar uso de prednisona, aún en LLA T con buena respuesta a la prefase.

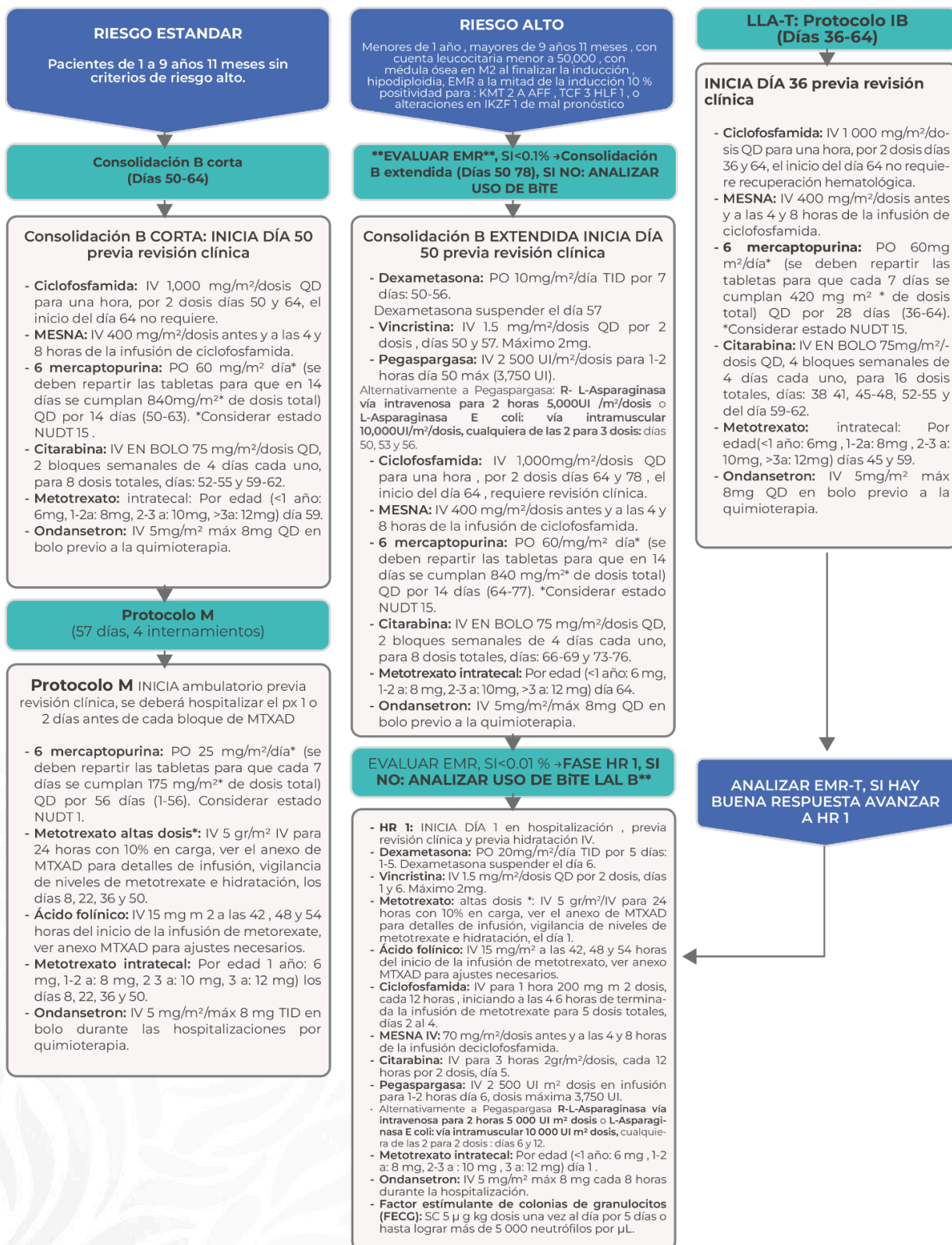
¹:>5 % de mortalidad asociada a tratamiento en los primeros 90 días.

Mala respuesta a la prefase

Biometría hemática con más de 1,000 blastos por μL al terminar la prefase

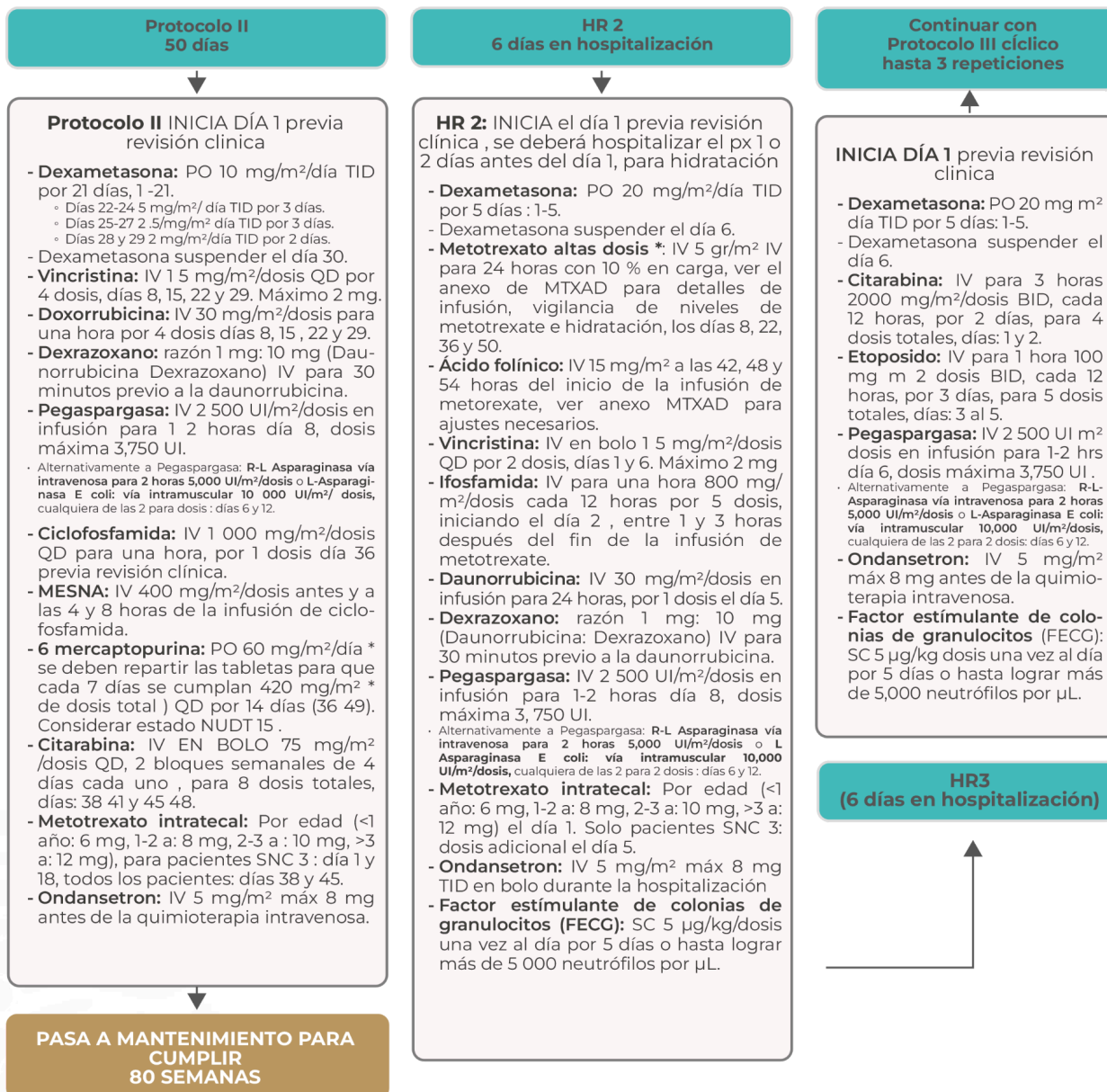
ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LLA, BASADO EN BFM

PÁGINA 2 DE 5



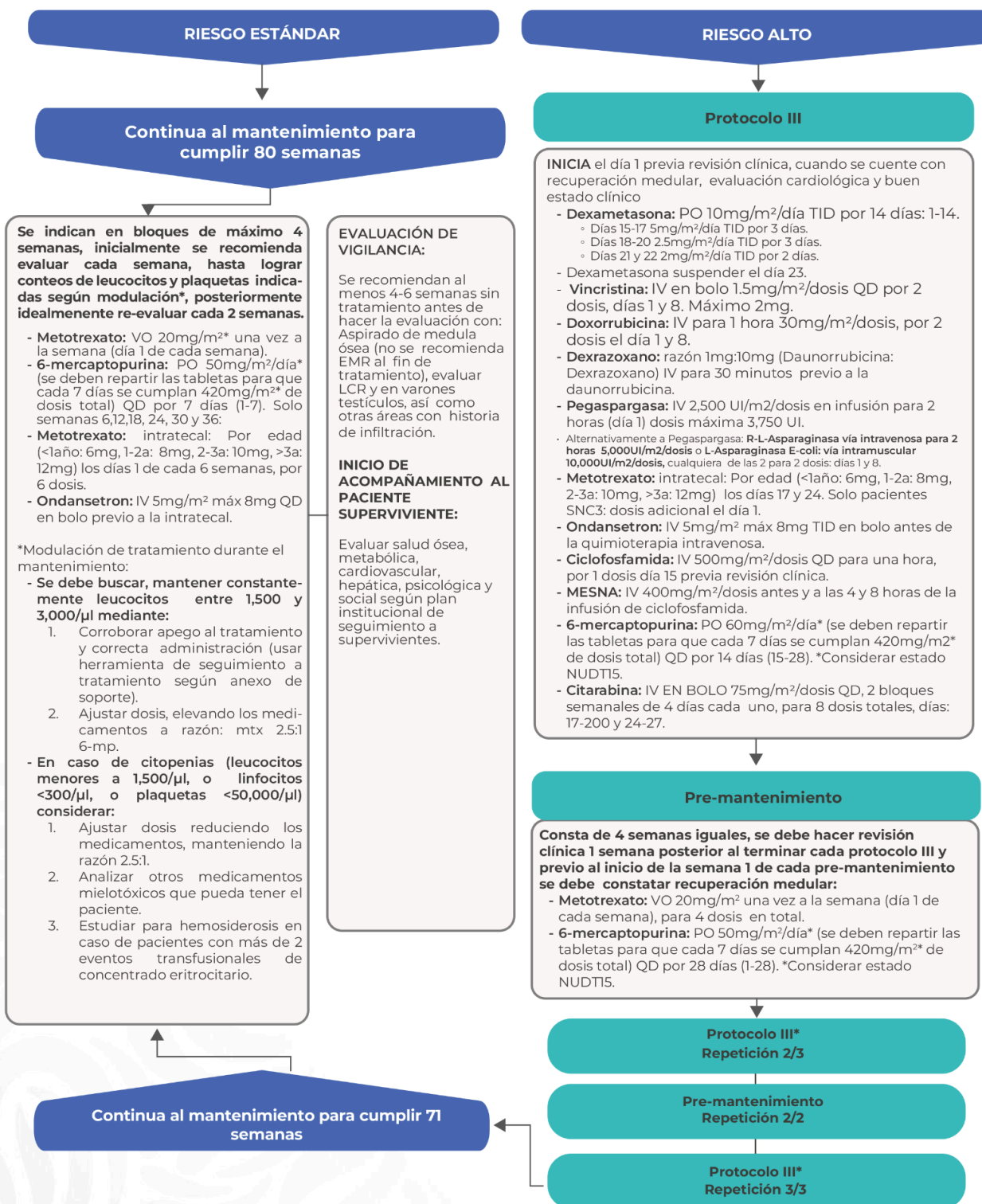
ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LLA, BASADO EN BFM

PÁGINA 3 DE 5



ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LLA, BASADO EN BFM

PÁGINA 4 DE 5



ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LLA, BASADO EN BFM

PÁGINA 5 DE 5

ABREVIATURAS:

BID: lat. bis in die: DOS VECES AL DÍA

CFM: ciclofosfamida

MTXAD: Metotrexato a altas dosis

PO: lat. per os: VÍA ORAL

QD: lat. quaque die: UNA VEZ AL DÍA

TID: lat. ter in die: TRES VECES AL DÍA

*Consideraciones para centros con alta mortalidad asociada a tratamiento.

Considerar limitar a 2 repeticiones de protocolo III (Sumar 4 semanas al mantenimiento).

En adolescentes con historia de toxicidad grave de repetición: Considerar reemplazar protocolo III por BITE.

Tratamiento con BITE:

El tratamiento con blinatumomab ha demostrado mejorar la tasa de supervivencia en pacientes con mala respuesta al tratamiento, en recaída y disminuir la toxicidad como tratamiento de primera línea; estos casos se deben evaluar individualmente y buscar referencia y colaboración en caso de indicación considerada.

Blinatumomab I y II

Se debe verificar la indicación de blinatumomab incluyendo último nivel de EMR y tener idealmente al menos 14 días sin quimioterapia sistémica (y 14 días del fin de la primera infusión, para el segundo ciclo) con recuperación leucocitaria completa, el manejo/preparación de blinatumomab debe hacerse por personal capacitado y con experiencia para el mismo.

- **Dexametasona:** PO o IV 5mg/m² como premedicación, inmediatamente previo al inicio de la infusión de blinatumomab (máximo 30 minutos antes).
- **Metotrexato:** intratecal, por edad (<1año: 6mg, 1-2a: 8mg, 2-3a: 10mg, >3a: 12mg), los días 1 y 29, por 2 dosis cada ciclo.
- **Ondansetron:** IV 5mg/m²/máx 8mg QD en bolo previo a la intratecal.

BLINATUMOMAB

INDICACIÓN PARA REMISIÓN CON EMR POSITIVA (RESPUESTA SUBÓPTIMA):

- **Blinatumomab:** Pacientes con peso menor a 45kg: 15µg/m²/día en infusión continua, en flujo constante por 28 días por ciclo. Las recomendaciones de modificación de dosis, acciones en caso de interrupción involuntaria y modificaciones por toxicidad se deben revisar en el documento técnico del medicamento. Pacientes de 45kg o más: 28µg/día.

INDICACIÓN PARA REFRACTARIEDAD:

- **Blinatumomab:** Pacientes con peso menor a 45kg: Iniciar a 5µg/m²/día los primeros 7 días, en ausencia de efectos adversos graves (e.a.) o al controlarlos idealmente al día 8, escalar a 15µg/m²/día en infusión continua, en flujo constante por 28 días por ciclo. Las recomendaciones de modificación de dosis, acciones en caso de interrupción involuntaria y modificaciones por toxicidad se deben revisar en el documento técnico del medicamento. Pacientes de 45kg o más: Primeros 7 días a 9µg/día, si no hay e.a. graves escalar al día 8 a 28µg/día.

Blinatumomab II-IV

Buena respuesta a blinatumomab

Mala respuesta a blinatumomab

Manejo individualizado Sesión entre pares

ANTES DE INDICAR CICLOS SUBSECUENTES DE BLINATUMOMAB:

- Segundo, tercer o cuarto ciclo de Blinatumomab: Debe individualizarse la decisión antes de cada curso cada paciente considerando factores como indicación de trasplante, tiempo al trasplante.
- En pacientes sin historia de mala respuesta/respuesta tardía en los que se consideró usar consolidación con blinatumomab por edad o toxicidad (blinatumomab como consolidación): la indicación es de un curso único como consolidación.

Elaboración propia basado en: AEIOP-BFM Study Group (2017). Treatment Protocol for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia-AIEO-BFM ALL 2017. Clinical Trials.gov Identifier: NCT03643276. EudratCT Number: 2016-001935-12.

Todas las instituciones que asignen tratamiento deben contar con la posibilidad (interna o por convenio) de realizar prueba de FISH (Hibridación in situ fluorescente) para evaluación de traslocaciones y en su caso una vez identificadas las mismas, deberá realizarse RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa) para cuantificación del transcrito. Los estudios de secuenciación deberán irse incorporando de acuerdo con la infraestructura hospitalaria.

Paciente con Leucemia con:

- A.** Afección o recaída / refractariedad en Sistema Nervioso Central (SNC) requieren radiación del SNC.
- B.** Refractariedad a SNC: fracaso para eliminar los blastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), después de tres tratamientos intratecales consecutivos. Tratamiento con 24 Gy de irradiación craneal con cinco tratamientos triples intratecales (con rescate de ácido fólico) en un año de remisión (semanas 48 a 50). Aquellos pacientes con infiltración testicular (biopsia positiva) deberán administrarse a una dosis de 24 Gy.

La leucemia linfoblástica aguda es una patología muy heterogénea en su aspecto citogenético que nos permite tener varios inmunofenotipos con características citogenéticas y moleculares que pueden repercutir en el pronóstico y respuesta al tratamiento, es por eso se clasifican a los pacientes por riesgo de recaída para brindar la mejor opción de tratamiento y en caso de tener una característica distintiva un esquema de quimioterapia específico como es el caso de inhibidores de tirosina cinasa para pacientes con cromosoma philadelphia o philadelphia like.

En casos de no lograr una remisión, implementar anticuerpos monoclonales como partes de esquemas de quimioterapia o puente a trasplante de progenitores hematopoyéticos. En México, la tasa de supervivencia a cinco años ha aumentado en las últimas décadas, alcanzando aproximadamente el 60-70% en instituciones especializadas ¹⁰. Sin embargo, la tasa de recaída sigue siendo un problema significativo, con valores que oscilan entre el 15% y el 25% en pacientes con factores de riesgo alto ¹¹.

Algunas definiciones importantes para la toma de decisiones en los algoritmos presentes son:

- **Remisión:** Estado en el cual los blastos en médula ósea son <5%, no hay evidencia de enfermedad extramedular, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$ y plaquetas $\geq 100,000/\mu\text{L}$ sin necesidad de transfusiones. La remisión completa morfológica se alcanza típicamente después de la fase de inducción del tratamiento.

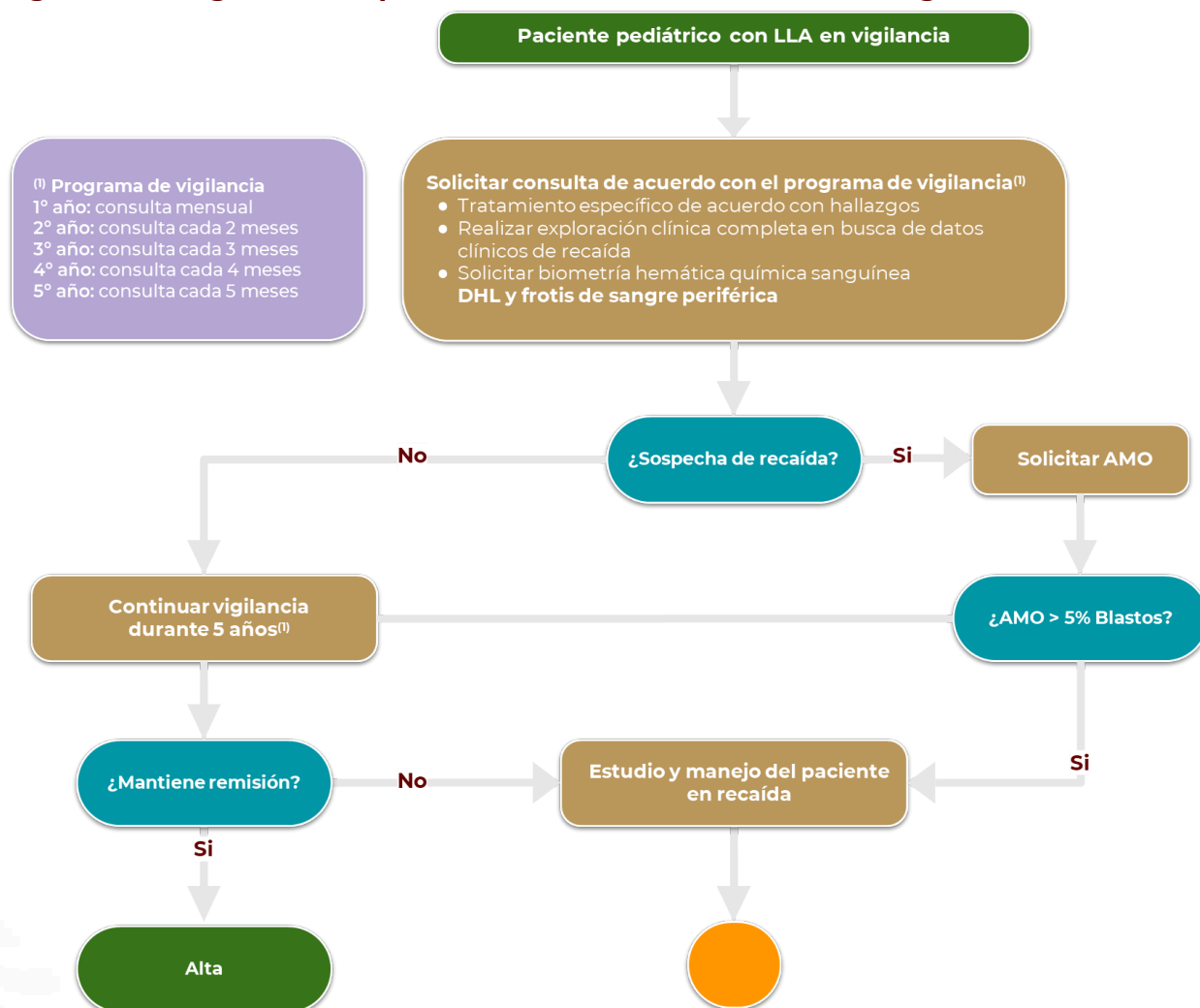
¹⁰ Arango JD, et al. Relapse rates in pediatric leukemia patients in Mexico. Leuk Res. 2020;92:106342.

¹¹ Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2020;136(16):1803-12.

- **Recaída:** Reaparición de células leucémicas después de haber alcanzado la remisión completa. Se define como $\geq 5\%$ de blastos en médula ósea, o reaparición de enfermedad extramedular (sistema nervioso central, testicular u otros sitios). Puede clasificarse como temprana (< 18 meses desde el diagnóstico) o tardía (≥ 18 meses), siendo la temprana de peor pronóstico.
- **Refractariedad:** Falta de respuesta al tratamiento de inducción inicial, definida como la persistencia de $\geq 5\%$ de blastos en médula ósea después de completar la terapia de inducción estándar (generalmente 4-6 semanas). Representa aproximadamente 2-3% de los casos de LLA pediátrica y conlleva un pronóstico desfavorable.
- **Respuesta Subóptima:** Respuesta al tratamiento que no cumple los criterios esperados según los protocolos establecidos. Incluye clearance lento de blastos en sangre periférica ($\geq 1000/\mu\text{L}$ al día 8), persistencia de blastos en médula ósea entre 5-25% al final de la inducción, o enfermedad residual mínima elevada en puntos de evaluación específicos.
- **Mala Respuesta:** Respuesta inadecuada caracterizada por reducción insuficiente de la carga tumoral durante las fases iniciales del tratamiento. Se manifiesta como blastos en sangre periférica $> 1000/\mu\text{L}$ después del día 8 de tratamiento, o $> 5\%$ de blastos en médula ósea al día 15-21 de la inducción, indicando resistencia a la quimioterapia estándar.
- **Respuesta Tardía:** Demora en alcanzar los hitos de respuesta establecidos en los protocolos de tratamiento. Se caracteriza por clearance lento de blastos leucémicos, persistencia de enfermedad residual mínima detectable más allá de los tiempos esperados, o necesidad de ciclos adicionales de quimioterapia para lograr la remisión completa morfológica.

Seguimiento

Algoritmo 5. Vigilancia del paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda.



Adaptado de Algoritmos Clínico-Terapéuticos 2022. Instituto Mexicano del Seguro Social. Noviembre de 2022. Con base en National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® "Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia". Versión 1.2026. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2025.n permission of NCCN.

Paciente en recaída:

En caso de recaída de Leucemia debe de considerarse el tiempo, sitio y perfil citogenético de la recaída para la asignación de esquema de tratamiento.

La incorporación de medicamentos de alto costo: Inhibidores de tirosina cinasas, anticuerpos monoclonales y la decisión de enviar a trasplante y/o radioterapia deben evaluarse en tiempo y forma, además de estar adecuadamente documentadas con estudios confiables.

Conclusiones

La LLA sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niñas, niños y adolescentes en México. Aunque los avances en el diagnóstico y tratamiento han mejorado la sobrevida, persisten desafíos significativos en la equidad del acceso a la atención médica. Es fundamental fortalecer los programas de detección temprana, acceso a terapias innovadoras y apoyo integral para los pacientes y sus familias.

Referencias

- Algoritmos Clínico-Terapéuticos 2022 Instituto Mexicano del Seguro Social, México. Noviembre 2022. Primera Edición.
- Arango JD, e. a. (2020). Relapse rates in pediatric leukemia patients in Mexico. *Leuk Res*, 92.
- Arango JD, e. a. (2021). Access to essential medicines for childhood cancer in Mexico. *Lancet Oncol*, 252-9.
- Arber DA, e. a. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2391-405.
- Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica and Berlin Frankfurt-Münster Study Group. (2017). AEIOP-BFM ALL 2017: International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia.
- Barr RD, e. a. (2019). The challenge of childhood cancer disparities in middle-income countries. *Curr Oncol*, 37-42.
- Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):e205-e217.
- Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*. 2015;126(8):964-971.
- CG, M. (2012). The molecular basis of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*, 3407-15.
- Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(16):3206-3214.
- F Moreno, e. a. (2020). Barriers to childhood leukemia treatment adherence in Mexico. *J Pediatr Hematol Oncol*, 184-90.
- Fajardo-Gutiérrez A, e. a. (2007). Incidence of childhood leukemia in Mexico. *BMC Cancer. Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes de México*, 7:68.
- Gupta S, e. a. (2019). Closing the survival gap in childhood leukemia. *J Clin Oncol*, 3150-60.
- Hunger SP, M. C. (2015). Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*, 1541-52.
- Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*. 2020;136(16):1803-1812.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico Oportuno de la Leucemia Aguda en Pediatría en primer y segundo nivel de atención. 2017.
- JA, O.-G. (2019). Pesticide exposure and childhood leukemia risk. *Environ Res*, 45-56.
- Jiménez-hernández E, e. a. (2016). Molecular characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Mexico. *Leuk Lymphoma*, 70-81.
- Mejía-Arangré JM, e. a. (2015). Malnutrition and childhood leukemia risk in Mexico. *Ann Hematol. Ann Hematol*, 1101-7.
- MF, G. (2018). A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Rev Cancer*, 471-84.

Navarrete-Meneses MP, et al. Environmental Pollution and Risk of Childhood Cancer: A Scoping Review of Evidence from the Last Decade. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25(6), 3284

Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica.* 2016;101(1):68-78.

Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, et al. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2591-2601.

Pui CH, et al. (2018). Recent advances in acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 999-1011.

Pui CH, E. W. (2006). Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 166-78.

Pui CH, Pei D, Coustan-Smith E, et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):465-474.

Rivera-Luna R, et al. (2017). Cancer epidemiology in Mexican children. *Cancer Epidemiol*, 50:52-9.

Salud, S. d. (2022). Programa Nacional de Cáncer Infantil. En G. d. México.

Salud, S. d. (2023). Estrategia Nacional contra el Cáncer Infantil. En G. d. México.

Schrappé M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood.* 2011;118(8):2077-2084.

St Jude Children's Research Hospital. TOTXV: Total therapy Study XV for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia. <https://www.stjude.org/care-treatment/clinical-trials/totxv-acute-lymphoblastic-leukemia.html>.

Swedlow. (2017). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, 4.

Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2339-2347.

Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):199-209.

GRUPO DE EXPERTOS

Dr. César Alejandro Galván Díaz. Instituto Nacional de Pediatría. (Coordinador)

Dra. María de los Ángeles del Campo Martínez. Instituto Mexicano del Seguro Social. (Coordinadora)

Dra. Alma Lilia González Rosas. Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer "Dr. Felipe Núñez Lara".

Dra. Ana Paulina Rioscovian Soto. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Beatriz Cortés Herrera. Hospital General de México.

Dra. Carmen Alaez Verson. Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Dra. Cecilia Ochoa Drucker. Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Denisse Andrea Malvaez Estrada. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Dulce María Aguilar Olvera. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Farina Esther Arreguin González. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Dra. Guadalupe García Vega. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Haydee Salazar Rosales. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Janet Margarita Soto Padilla. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Lénica Anahí Chávez Aguilar. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Dra. Marta Margarita Zapata Tarrés. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad.

Dra. Norma López Santiago. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Patricia Pérez Vera. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Teresa Valle Cardenas. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Dr. Alberto Olaya Vargas. Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Ángel García Soto. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Armando Martínez Ávalos. Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Eduardo Roberto Caballero Lugo. Hospital Regional de Alta Especialidad. Dr Ignacio Morones Prieto.

Dr. Félix Gaytán Morales. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia.

Dr. Gabriel Peñaloza González. Hospital Juárez de México.

Dr. Gerardo López Hernández. Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Javier Enrique López Aguilar. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Jesús Ponce Aguilar. Hospital Pediátrico Moctezuma.

Dr. José Antonio León Espitia. Hospital General de León.

Dr. Marco Aguilar Ortiz. Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Martín Pérez García. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad.

Dr. Octavio Martínez Villegas. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Pablo González Montalvo. Hospital General Agustín O'Horán.

Dr. Roberto Rivera Luna. Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Victor Hugo Cabrera Garcia. Hospital Regional de Río Blanco.

COMITÉ EJECUTIVO PRONAM

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz.

Secretario de Salud.

Dra. Patricia Clark Peralta.

Secretaria del Consejo de Salubridad General.

Dra. Alva Alejandra Santos Carrillo.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Raúl Rivera Moscoso.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Dr. José Ricardo Correa Rotter.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Dr. Francisco Ayala Ayala.

Servicios Públicos de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar.

Dra. Alma Vergara López.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.