

Infecciones en pacientes pediátricos con Leucemia linfoblástica aguda asociadas a tratamiento con quimioterapia y esteroides.

Infections in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia associated with chemotherapy and steroids.

Lina María Martínez-Sánchez^{1,a}, Sara Isabel Martínez-Jaramillo^{2,a}, Sara Isabel Osorio-Mazo^{2,a}

1. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.
2. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Sara Isabel Osorio Mazo
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9575-6406>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)
E-mail: sara.osoriom@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 16 de enero de 2024.

ACEPTADO: 28 de junio de 2024.

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer más frecuente en niños desencadenada por alteraciones en la línea linfoide. Esta patología tiene un espectro heterogéneo de presentaciones clínicas en el que se deben considerar diagnósticos diferenciales y factores que predisponen a su aparición, tales como la influencia genética por enfermedades como trisomía del 21, traslocaciones, aneuploidías y reordenamientos, sumado a componentes medioambientales asociados como radiación ionizante, químicos e infecciones. En estos pacientes, puede haber una serie de complicaciones infecciosas, donde los principales patógenos son las bacterias gram positivas como el *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Streptococcus* alfa-hemolítico, entre otros; donde la quimioterapia y el uso de esteroides favorecen su desarrollo y constituyen este efecto adverso como la causa principal de morbimortalidad en esta población. Al realizar una revisión del tema, se encontró que, en algunas fases de la quimioterapia, en relación con factores de riesgo y uso de ciertos esquemas, pueden aumentar la frecuencia de estos procesos infecciosos.

Palabras clave: Leucemia, pediatría, agentes antineoplásicos.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia is the most frequent type of cancer in children triggered by alterations in the lymphoid lineage. This pathology has a heterogeneous spectrum of clinical presentations in which differential diagnoses and factors that predispose to its appearance must be considered, such as the genetic influence of diseases such as trisomy 21, translocations, aneuploidies and rearrangements, added to associated environmental components such as radiation, ionizing, chemicals and infections. In these patients, there may be a series of infectious complications, where the main pathogens are gram-positive bacteria such as coagulase-negative *Staphylococcus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, alpha-hemolytic *Streptococcus*, among others; where chemotherapy and the use of steroids favor its development and constitute this adverse effect as the main cause of morbidity and mortality in this population. When carrying out a review of the subject, it was found that in some phases of chemotherapy, in relation to risk factors and the use of certain schemes, the frequency of these infectious processes can increase.

Key words: Leukemia, pediatrics, antineoplastic agents.

Martínez-Sánchez LM, Martínez-Jaramillo SI, Osorio-Mazo SI. Infecciones en pacientes pediátricos con Leucemia linfoblástica aguda asociadas a tratamiento con quimioterapia y esteroides. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(3):108-113.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Los cánceres constituyen la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares entre los niños de países de ingresos altos y bajos.¹ En países como Australia, Irlanda, Suiza y Estados Unidos, se estima una prevalencia de cáncer en niños entre 140 a 160 casos por 1 millón de niños.^{1,2} En Asia occidental, estos valores llegan a 180 niños por millón, y en África Oriental y Central, se reportan hasta 220 niños por millón.^{1,2}

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más común en todo el mundo y representa entre un 25% al 30% de todos los cánceres pediátricos.³⁻⁶ En México, esta neoplasia maligna es la principal causa de mortalidad en niños de cinco a 14 años, y se estima que se detectan entre 650 y 780 casos de LLA por año.^{3,7} La tasa de mortalidad oscila entre 1,3 y 6,3 por 100.000 hombres y de 1,1 a 3,8 por 100.000 mujeres.^{1,8,9} La LLA es causada por cambios anormales en la línea linfocítica de células sanguíneas que pueden afectar la médula ósea, la sangre y los sitios extramedulares. Puede causar dolor de huesos y articulaciones, fatiga y debilidad, ganglios linfáticos agrandados, piel pálida, sangrado o equimosis con facilidad, fiebre o infección.^{1,10}

Las infecciones son la causa principal de morbilidad y mortalidad en los niños tratados por LLA, la tasa de mortalidad es de hasta 10 veces mayor en los países de ingresos bajos y medios respecto a los países de ingresos altos. Los niños con LLA y bajo peso, tienen un mayor riesgo de adquirir patógenos nosocomiales multirresistentes y patógenos oportunistas.¹¹ La mayoría de las infecciones en niños con LLA son bacterianas, siendo las más frecuentes bacteriemias, infecciones respiratorias e infecciones gastrointestinales. Estas infecciones se producen por alteración de la inmunidad innata, además del compromiso de piel y mucosa que permiten el paso de patógenos que colonizan la la sangre.¹¹

Los patógenos Gram positivos principales son *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN), *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), *Streptococcus alfa-hemolítico*, *Enterococcus*, *Bacillus spp.* y *Corynebacterium spp.* Entre las bacterias Gram negativas más frecuentes están *Escherichia coli*; *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Serratia*.^{5,11-13} Los microorganismos más resistentes son los enterococos al igual que los MRSA, que hacen difícil el manejo en los pacientes pediátricos con LLA, en el caso de los Gram negativos los que generan resistencia más rápidamente son *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter spp.* y *Serratia spp.*^{11,14-16}

DEFINICIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer más frecuente en niños menores de cinco años, representando el 75% y 80% de todas las leucemias agudas. El término aguda, hace referencia a

la posibilidad de que la leucemia evolucione rápidamente, mientras que la palabra linfocítico, significa que se produce de los linfocitos en sus formas tempranas o inmaduras, es por esto que, ocurre cuando hay una transformación y proliferación maligna en el cuerpo, creando blastocitos circulantes, que perjudican a los linfocitos T y B, siendo el subtipo de células B, el que más padecen, no obstante, se infiltran principalmente en la médula ósea y cuando se propaga se puede detectar en la sangre, sistema nervioso central, ganglios linfáticos, y órganos abdominales en gran medida, generando síntomas como cansancio, palidez, infección, dolor óseo, hematomas de fácil aparición y hemorragias.¹⁷

Los defectos en la función de los leucocitos, hace que sea más probable el desarrollo de una infección, ocupando el 64% a 72% de mortalidad relacionada con el tratamiento quimioterapéutico en niños con leucemia linfoblástica aguda. Además, el riesgo de infección grave está relacionado con la duración de la neutropenia y de los sitios de infección que incluyen el tracto respiratorio superior, tracto gastrointestinal y genitourinario, piel e infecciones fúngicas. Sin embargo, el patógeno más frecuente durante el tratamiento de quimioterapia son los virus, por lo tanto, se debe estar atento para iniciar un tratamiento lo más pronto posible, para disminuir la tasa de mortalidad en estos pacientes.¹⁸

CARACTERÍSTICAS

La LLA comprende un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde síntomas constitucionales o hematomas hasta organomegalias, antecedentes de infecciones a repetición, linfadenopatías y hallazgos cutáneos;¹⁹ en general, su presentación refleja un proceso de acumulación de células linfocíticas mal diferenciadas, mediante los síntomas “b” como pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos y hallazgos de insuficiencia de la médula ósea como trombocitopenia, leucopenia y anemia.²⁰ En cuanto a manifestaciones extramedulares la linfadenopatía y hepatoesplenomegalia son las más comunes junto con el dolor óseo; también pueden encontrarse masas mediastinales e hiperleucocitosis, siendo esta última un factor predisponente para complicaciones como la coagulación intravascular diseminada, síndrome de lisis tumoral y leucostasis.²¹ Respecto a los hallazgos cutáneos se pueden evidenciar lesiones específicas como leucemia cutis o inespecíficas tales como vasculitis, púrpura, pioderma gangrenoso, eritema, urticaria, hiper o hipopigmentación, onicolisis o granulomas, entre otros.²²

Debido a que la presentación clínica es heterogénea, se deben considerar diagnósticos diferenciales y factores predisponentes para esta patología. Si bien en más del 90% de los casos no se identifican claros factores de riesgo, se han propuesto diversos factores genéticos y medioambientales que influyen en la aparición de LLA y que clasifican la enfermedad, como trisomía del 21 que incrementa riesgo entre 10 a 20 veces por encima de

la población general, anomalías en el gen que codifica TP53, alteraciones en la vía RAS, translocaciones cromosómicas de origen prenatal en genes que regulan la hematopoyesis como ETV6-RUNX1, aneuploidías y reordenamientos en factores de transcripción (ZNF384), potenciadoras de miocitos (MEF2D) o proteínas nucleares (NUTM1).²³⁻²⁵ Por su parte, el rol de los factores medioambientales parece ser más asociativo, pues no se ha documentado una causalidad directa entre la aparición de la enfermedad y por ejemplo las radiaciones ionizantes, situación similar para la exposición a químicos y factores infecciosos.²⁶

El enfoque diagnóstico va orientado a una articulación entre la clínica, estudios biológicos como hemograma, mielograma confirmatorio, citología y citoquímica, inmunotipificación, citogenética, biología molecular y otros estudios como imágenes o punciones lumbares, individualizando cada paciente.²⁵ Todo lo anterior permite establecer unos factores pronósticos de la patología, que a su vez, encaminan el curso del tratamiento médico integral.^{27,28,29}

TRATAMIENTO

La adición de un inhibidor de tirosina quinasa a la quimioterapia, es considerada la terapia de primera línea para pacientes con LLA, como lo es el ponatinib, el cual, tiene una actividad mucho más potente, la combinación de este medicamento con ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y quimioterapia con dexametasona, aumentó la tasa de supervivencia en estos pacientes, debido a que se logró una tasa de respuesta molecular completa.³⁰

La nelarabina, es un profármaco nucleósido incluido a la quimioterapia, en donde se encontró que era factible usarla como tratamiento, al igual que el metotrexato más pegaspargasa.³¹ El metotrexato a dosis altas, es una buena opción para el tratamiento de LLA de alto riesgo, sin aumento de la toxicidad aguda, además desempeña un papel fundamental como profilaxis en SNC. Por otro lado, está la dexametasona, quien tiene un mayor efecto anti leucémico, pero se asocia con aumento en la toxicidad, incluida la muerte por inducción, fracturas, osteonecrosis y trastornos del comportamiento.³²

Para prevenir la leucemia en el SNC, se propuso, la asparaginasa, para mejorar el control sistémico y potenciar el efecto del metotrexato. También se demostró que la terapia intratecal triple (metotrexato, hidrocortisona y citarabina), contribuyó a mejorar el control del SNC, sin toxicidad excesiva.^{33,34}

La resistencia a la quimioterapia es un desafío en pacientes pediátricos debido a que muchos niños mueren a causa de su enfermedad, las causas principales, involucran la metilación del ADN o modificación de histonas por lo que se han desarrollado medicamentos denominados “agentes modificadores epigenéticos” en donde se encuentran inhibidores de histona desacetilasa e

inhibidores de ADN metiltransferasa. Los cambios epigenéticos, pueden ser reversibles a través de la desmetilación o inhibición de la desacetilación de histonas, por lo que se usaron la decitabina y vorinostat para atacar aquellas alteraciones epigenéticas de los blastos leucémicos simultáneamente con la quimioterapia.

Por otro lado, se consideró la posibilidad de combinar tres dosis semanales de temsirolimus con quimioterapia y ciclofosfamida, en donde se obtuvieron buenos resultados en los pacientes, aumentando su calidad de vida.³⁵

INFECCIONES ASOCIADAS AL INICIO DE QUIMIOTERAPIA Y ESTEROIDES

Los pacientes pediátricos con LLA padecen complicaciones infecciosas, que son la causa principal de morbimortalidad con tasas descritas entre 19,5% a 43,4% y cuyo riesgo se incrementa durante la quimioterapia, puesto que, por sus mecanismos de acción no selectivos afecta células no neoplásicas y genera una alteración cuantitativa y funcional de la serie granulocítica y el sistema monocito/macrófago, afecta la inmunidad humoral y celular y, además, generan disbiosis.³⁶ Incluso, Haining *et al* informó en su estudio que se necesitaron aproximadamente dos años para restablecer la función inmune posterior a la quimioterapia (QT).³⁷

Es importante resaltar en el contexto del desarrollo de complicaciones, que ante la morbilidad por mielo supresión terapéutica en Estados Unidos, el Instituto Nacional de Cáncer estableció unos criterios para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, evaluando así las características de los pacientes con parámetros clínicos, etarios, de laboratorio y entre ellos, puede verse que la administración de esteroides a altas dosis hace parte de dichos factores que incrementan el riesgo de sufrir infecciones.^{36,38,39} La incidencia de estos efectos adversos infecciosos puede variar según la fase quimioterapia en la que esté el paciente y según el esquema de medicamentos, pues se ha relacionado el uso de cuatro fármacos en fase de inducción, presenta más tasas de eventos adversos, más riesgo de sepsis y de ingreso a unidad de cuidados intensivos.³⁶

Durante las fases de inducción de quimioterapia como se mencionó anteriormente, se altera la respuesta inmune innata, de la cual hacen parte los neutrófilos y es por esto por lo que, en los periodos de neutropenia que causan los quimioterapéuticos, existe un alto riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas en pacientes con LLA y de hecho, el grado y duración de la neutropenia se correlacionan con este riesgo.^{40,41} La neutropenia febril ocurre en más del 80% de los pacientes durante la QT y aunque en la mayoría de los casos no se identifica un foco claro, se recomienda terapia empírica con antibióticos de amplio espectro que se deben desescalar después de 72 horas si el paciente clínicamente estable y sin infección identificada.⁴²

Las infecciones más frecuentes en pacientes pediátricos con LLA en quimioterapia realizado en Polonia, arrojó como más prevalente las bacteremias por cocos gram positivos, seguido de infecciones virales por Rotavirus, Virus del Herpes Humano, Citomegalovirus, Virus de la varicela zoster, parainfluenza, y adenovirus y finalmente infecciones fúngicas invasivas por *Cándida glabrata*.^{21,43,44} En cuanto a las infecciones virales, se ha documentado una alta viremia para citomegalovirus en el 52% los pacientes que se encontraban en la fase de mantenimiento de la quimioterapia, esta fase se caracteriza por tener más uso de corticoesteroides que producen linfopenia, lo que ayuda a reactivar el virus. Por otro lado, el virus del herpes humano se ha identificado como coinfección en las diferentes fases de la quimioterapia, siendo más altas después de la inducción, después de la remisión y en la terapia de rescate, esta última con un aumento significativo.⁴⁵⁻⁴⁸

Otro factor que influye en la predisposición a enfermedades infecciosas en estos pacientes es la disbiosis microbiana intestinal persistente, propiciada por el uso de antibióticos y la quimioterapia principalmente en su fase de inducción y fase intensiva, pues se encontró que disminuye la riqueza de microorganismos, facilitando la proliferación bacterias anaeróbicas grampositivas mucolíticas como *Ruminococcus gnavus* y *Ruminococcus torques* contribuye al desarrollo de mucositis gastrointestinal y en general, el deterioro de la microbiota predispone a colonización por patógenos; pues la disbiosis se ha asociado a peores desenlaces clínicos: más infecciones, incremento de mortalidad, enfermedad de injerto contra huésped luego de trasplante y recaída de la enfermedad.^{49,50}

CONCLUSIONES

La leucemia linfoblástica aguda es uno de los cánceres más comunes en el mundo, causando múltiples síntomas como dolor, debilidad, sangrado, entre otras, debido a cambios anormales en la línea linfocítica de células sanguíneas, afectando de esta manera, médula ósea, sangre y diferentes sitios extramedulares.

Una de las complicaciones más frecuentes en la LLA en pacientes pediátricos, son las infecciones debido a una alteración de la inmunidad innata, generando múltiples órganos, para esto, se necesita una orientación clínica, guiada por estudios como el hemograma, mielograma, citogenética e imágenes, en donde se pueda confirmar la enfermedad, para que posteriormente se inicie un tratamiento individual.

En cuanto al tratamiento, podemos concluir que los inhibidores de tirosina quinasa son considerados como los medicamentos de primera línea para la quimioterapia, en combinación con otros medicamentos, para lograr, un efecto más potente y factible para disminuir la mortalidad en esta enfermedad. Además, se ha demostrado que aquellos pacientes que en su tratamiento reciben

corticoesteroides tienden a inmunosuprimirse generando múltiples infecciones

REFERENCIAS

1. Lejman M, Chałupnik A, Chilimoniuk Z, Dobosz M. Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(5):2755. DOI: 10.3390/ijms23052755.
2. Baade PD, Youlden DR, Valery PC, Hassall T, Ward L, Green AC, *et al.* Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983-2006. *Br J Cancer.* 2010; 102(3):620-6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605503.
3. Abboud MR, Ghanem K, Muwakkit S. Acute lymphoblastic leukemia in low and middle-income countries: disease characteristics and treatment results. *Curr Opin Oncol.* 2014; 26(6):650-5. DOI: 10.1097/CCO.000000000000125.
4. 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).* 2018; 96(1):108-6. DOI: 10.1016/j.jpmed.2018.07.013
5. Hernandez-Gonzalez O, Del Carmen Milan-Segovia R, Zavala-Reyes D, Alvarado-Zamarripa DM, Ortiz-Zamudio JJ, Correa-Gonzalez LC, *et al.* Altered Arylamine N-acetyltransferase 1 and miR-1290 Levels in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pilot Study. *In Vivo.* 2023; 37(3):1129-44. DOI: 10.21873/invivo.13188.
6. Kamel AM, Ebid GT, Moussa HS. N-Acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism as a risk modifier of susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Tumour Biol.* 2015; 36(8):6341-8. DOI: 10.1007/s13277-015-3320-7.
7. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica [Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017; 74(1):13-26. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2016.07.007.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5):E359-86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660.
10. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2020; 395(10230):1146-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.
11. Caniza MA, Odio C, Mukkada S, Gonzalez M, Ceppi F, Chaisavaneeyakorn S, *et al.* Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev Hematol.* 2015; 8(5):627-45. DOI: 10.1586/17474086.2015.1071186.

12. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Ruiz Guñazú J, Ensínck G, *et al*; Febrile Neutropenia Study Group. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer*. 2007; 109(12):2572-9. DOI: 10.1002/cncr.22704.
13. Depasse J, Caniza MA, Quessar A, Khattab M, Hessissen L, Ribeiro R, *et al*. Infections in hospitalized children and young adults with acute leukemia in Morocco. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(6):916-22. DOI: 10.1002/pbc.24365.
14. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, *et al*. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39(12):775-81. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705677.
15. Marcinak JF, Frank AL. Epidemiology and treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4(1):91-100. DOI: 10.1586/14787210.4.1.91.
16. Srinivasan A, Seifried S, Zhu L, Srivastava DK, Flynn PM, Shenep JL, *et al*. Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(7):1216-20. DOI: 10.1002/pbc.22254.
17. Rodríguez M, De la Paz Arellano K, Santo K, Rodríguez M. RECIMUNDO. 2020; 4(2):53-63. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7591561>
18. Li MJ, Chang HH, Yang YL, Lu MY, Shao PL, Fu CM, *et al*. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan Pediatric Oncology Group protocol: A 16-year tertiary single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(10). DOI: 10.1002/pbc.26535.
19. Chang JH, Poppe MM, Hua C-H, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68:(Suppl.2):e28371. DOI: 10.1002/pbc.28371
20. Ju HY, Moon EK, Lim J, Park BK, Shin HY, Won YJ, *et al*. Second malignant neoplasms after childhood cancer: A nationwide population-based study in Korea. *PLoS One*. 2018; 13(11):e0207243. DOI: 10.1371/journal.pone.0207243.
21. Rodríguez-Aguirre Manuel I, Hernández-Cuéllar Esperanza, Espinoza-Román Víctor H, Acevedo-Segura Virna G, Lagos-Córdova Elda Y, Vera-Morales Carlos D. *et al*. Características clínicas y resultado del tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda e hiperleucocitosis. *Gac Mex Oncol*. 2021; 20(Suppl 1):23-27. DOI: 10.24875/j.gamo.21000031.
22. Dossi MT, Villagra M, Silva S, Zegpi MS, Moreno R. Manifestaciones cutáneas en niños con cáncer en tratamiento con quimioterapia en comparación con niños sanos. *Rev Chil Dermatol*. 2018; 34(2):109-17. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-994872>
23. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020; 105(11):2524-39. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.
24. Qian M., Cao X., Devidas M., Yang W., Cheng C., Dai Y., *et al.*: TP53 germline variations influence the predisposition and prognosis of B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *J Clin Oncol* 2018; 36: pp. 591-99.
25. Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC - Pediatría*. 2021; 56 (1) 1-9. DOI: 10.1016/S1245-1789(21)44720-7
26. Martínez M, Talavera G, Benítez ML, Noguera J, Mesquita M. Factores de riesgo ambientales y perinatales en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda, de una población hospitalaria. Estudio de caso-control. *Pediatr (Asunción)*. 2022; 49(2):67-76. Disponible en: <https://www.revistaspp.org/index.php/pediatria/article/view/711>
27. Blackburn LM, Bender S, Brown S. Acute Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Semin Oncol Nurs*. 2019; 35(6):150950. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.150950.
28. Recalde Bermeo MR, García Ríos CA, Criollo Criollo AR. Calidad de vida en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia por diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. *Rev Eug Esp*. 2022; 16(1):29-38. DOI: 10.37135/ee.04.13.04.
29. Gómez Mercado CA, Segura Cardona AM, Pájaro Cantillo DE, Mesa Largo M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfóide aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. *Univ Salud*. 2020; 22(2):112-9. DOI: 10.22267/rus.202202.182
30. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Short NJ, Thomas DA, Garcia-Manero G, *et al*. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2016; 122(23):3650-656. DOI: 10.1002/cncr.30231.
31. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, Wood BL, Esiashvili N, Chen Z, *et al*. Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(28):3282-293. DOI: 10.1200/JCO.20.00256.
32. Larsen EC, Devidas M, Chen S, Salzer WL, Raetz EA, Loh ML, *et al*. Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol*. 2016; 34(20):2380-8. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4544.
33. Jeha S, Pei D, Choi J, Cheng C, Sandlund JT, Coustan-Smith E, *et al*. Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. *J Clin Oncol*. 2019; 37(35):3377-391. DOI: 10.1200/JCO.19.01692.
34. Tasian SK, Silverman LB, Whitlock JA, Sposto R, Loftus JP, Schafer ES, *et al*. Temsirolimus combined with cyclophosphamide and etoposide for pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium trial (TACL 2014-001). *Haematologica*. 2022; 107(10):2295-303. DOI: 10.3324/haematol.2021.279520.

35. Burke MJ, Kostadinov R, Sposto R, Gore L, Kelley SM, Rabik C, *et al.* Decitabine and Vorinostat with Chemotherapy in Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A TACL Pilot Study. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(10):2297-307. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1251.
36. West ZE, Castellino SM, Monroe C, Thomas AS, McCracken C, Miller TP. Quantifying the difference in risk of adverse events by induction treatment regimen in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2021; 62(4):899-908. DOI:10.1080/10428194.2020.1852471
37. Arakawa Y, Hasegawa D, Miyamura T, Ohshima J, Kimura S, Imamura T, *et al.* Postchemotherapy immune status in infants with acute lymphoblastic leukemia: A report from the JPLSG MLL-10 trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69(10):e29772. DOI: 10.1002/pbc.29772.
38. Denton CC, Rawlins YA, Oberley MJ, Bhojwani D, Orgel E. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(3):10.1002/pbc.26891. DOI: 10.1002/pbc.26891.
39. Miller TP, Fisher BT, Getz KD, *et al.* Consecuencias no deseadas de la evolución de los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos . *Cáncer de sangre pediátrico .* 2019; 66 (7):e27747. DOI: 10.1002/pbc.27747.
40. Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet].* 2020; 1:135-9. DOI: 10.1182/hematology.2020000098
41. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24 Suppl 2:S83-S94. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.03.022.
42. Santolaya María E, Contardo Verónica, Torres Juan P, López-Medina Eduardo, Rosanova María T, Álvarez Ana M. *et al.* Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. *Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021.* *Rev. chil. infectol.* 2021; 38(6):857-909. DOI: 10.4067/s0716-10182021000600857.
43. Zawitkowska J, Drabko K, Szmydki-Baran A, Zaucha-Prażmo A, Lejman M, Czyżewski K, *et al.* Infectious profile in children with ALL during chemotherapy: A report of study group for infections. *J Infect Chemother.* 2019; 25(10):774-79. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.04.005.
44. Mairuhu AM, Andarsini MR, Setyoningrum RA, Cahyadi A, Larasati MCS, Ugrasena IDG, *et al.* Hospital acquired pneumonia risk factors in children with Acute Lymphoblastic Leukemia on chemotherapy. *Heliyon.* 2021; 7(6):e07209. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2021.e07209.
45. Handous I, Achour B, Marzouk M, Rouis S, Hazgui O, Brini I, *et al.* Co-infections of human herpesviruses (CMV, HHV-6, HHV-7 and EBV) in non-transplant acute leukemia patients undergoing chemotherapy. *Virology* 2020; 17(1):37. DOI: 10.1186/s12985-020-01302-4
46. Phasuk N, Keatkla J, Rattanasiri S, Techasaensiri C, Anurathapan U, Apiwattanakul N. Monitoring of cytomegalovirus infection in non-transplant pediatric acute lymphoblastic leukemia patients during chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(4):e14256. DOI: 10.1097/MD.00000000000014256.
47. Amanati A, Shakibazad N, Pourabbas B, Nowroozzadeh MH, Zareifar S, Zekavat OR. Acute Progressive Visual Loss in a Case of Acute Myeloid Leukemia: Challenges in the Utility of Molecular Tests in Early Diagnose of Cytomegalovirus Retinitis. *Case Rep Med.* 2018; 2018:2840707. DOI: 10.1155/2018/2840707.
48. Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, Mengarelli A. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematol Oncol.* 2018; 36:381-91. DOI: 10.1002/hon.2453
49. Rajagopala SV, Singh H, Yu Y, Zabokrtsky KB, Torralba M, Kelvin J. *et al.* Persistent Gut Microbial Dysbiosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) During Chemotherapy. *Microb Ecol* 79, 2020;79(4):1034-43. DOI: 10.1007/s00248-019-01448-x
50. Rashidi A, Kaiser T, Shields-Cutler R, Graiziger C, Holtan SG, Rehman TU, *et al.* Dysbiosis patterns during re-induction/salvage versus induction chemotherapy for acute leukemia. *Sci Rep.* 2019; 9(1):6083. DOI: 10.1038/s41598-019-42652-6.