



CARACTERÍSTICAS Y TENDENCIAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE TRATAMIENTOS EN LEUCEMIAS: ANÁLISIS DEL REGISTRO PERUANO DE ENSAYOS CLÍNICOS (1995-2024)

CHARACTERISTICS AND TRENDS OF CLINICAL TRIALS ON LEUKEMIA TREATMENTS: ANALYSIS OF THE PERUVIAN CLINICAL TRIAL REGISTRY (1995–2024)

Hilbert Cevallos-Alvarado ^{1,a}, Omar Espinoza-Yovera ^{1,a}, Fernando Munayco-Guillén ^{2,b}, Susy Bazán-Ruiz ^{1,c}, Rafael Pichardo-Rodríguez ^{1,a},

RESUMEN

Introducción: Con el objetivo de describir las características y tendencias de los ensayos clínicos (EC) sobre leucemias registrados en el Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC), se realizó un estudio descriptivo de EC registrados entre 1995 y julio de 2024. La búsqueda en REPEC utilizó el término “leucemia”. Se incluyeron EC en pacientes con leucemias agudas o crónicas, sin restricción por estadio o tratamiento previo. Las variables fueron tipo de leucemia, fase del EC, tipo de producto, patrocinador, registro internacional, tipo de desenlace y características metodológicas. De 2 058 EC identificados, 30 (1,5%) correspondieron a leucemias; de éstas, 70% fueron crónicas y 76%, mieloide. El 57% estuvo en fase II. El 50% fue patrocinado por la industria farmacéutica, principalmente extranjera. El 80% fueron abiertos. El 53% reportó sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado. En Perú, los EC en leucemias priorizan formas crónicas y fases tempranas, con pocos desenlaces clínicamente relevantes.

Palabras clave: Ensayo clínico; Leucemia; Leucemia mieloide de fase crónica. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: To describe the characteristics and trends of clinical trials (CTs) on leukemia registered in the Peruvian Clinical Trial Registry (REPEC, by its Spanish acronym), a descriptive study was conducted on CTs registered between 1995 and July 2024. The REPEC database was searched using the term “leukemia.” Included were CTs involving patients with acute or chronic leukemias, regardless of disease stage or prior treatment. Variables analyzed included type of leukemia, trial phase, type of product, sponsor, international registration, type of outcome, and methodological characteristics. Out of 2,058 CTs identified, 30 (1.5%) were related to leukemia; of these, 70% were chronic and 76% were myeloid. Fifty-seven percent were phase II trials. Fifty percent were sponsored by the pharmaceutical industry, primarily international companies. Eighty percent were open-label studies. Fifty-three percent reported progression-free survival as a surrogate endpoint. In Peru, leukemia clinical trials prioritize chronic forms and early phases, with few clinically relevant outcomes.

Keywords: Clinical trial; Leukemia; Leukemia, Leukemia; Myeloid; Chronic-phase. (Source: MESH-NLM)

¹ Escuela de Medicina, Universidad César Vallejo. Piura, Perú.

² Instituto Nacional de Oftalmología (INO). Lima, Perú.

^a Médico Cirujano.

^b Médico Especialista en Salud Pública.

^c Médica Investigadora.



Citar como: Cevallos-Alvarado H, Espinoza-Yovera O, Munayco-Guillén F, Bazán-Ruiz S, Pichardo-Rodríguez R. Características y tendencias de los ensayos clínicos sobre tratamientos en leucemias: análisis del Registro Peruano de Ensayos Clínicos (1995-2024). Rev Fac Med Hum. 2025;25(1):126-132 [doi:10.25176/RFMH.v25i1.6825](https://doi.org/10.25176/RFMH.v25i1.6825)

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos (EC) han emergido como un pilar fundamental en la lucha contra el cáncer, al constituir una plataforma esencial para evaluar estrategias terapéuticas y paliativas efectivas⁽¹⁾. La incidencia de leucemias agudas a nivel mundial oscila entre uno y cinco casos por cada 100 000 habitantes⁽²⁾; en el Perú, se reportaron cerca de 1 700 casos de neoplasias hematológicas en niños entre los años 2006 y 2011⁽³⁾. Dentro de este panorama, las leucemias representan un grupo heterogéneo de neoplasias malignas caracterizadas por manifestaciones clínicas como anemia, trombocitopenia, dolores óseos, sangrado, infecciones, hepatoesplenomegalia, entre otras, producto de la infiltración de blastos en la médula ósea⁽⁴⁾.

Esta enfermedad se caracteriza por una proliferación clonal de células hematopoyéticas que se origina cuando células sanguíneas generadas en la médula ósea sufren alteraciones y comienzan a multiplicarse de forma descontrolada⁽⁵⁾. Asimismo, la proliferación clonal de diversos subconjuntos de linfocitos en sus etapas tempranas, desde células B hasta células T, puede originar tanto leucemias agudas como crónicas. Estas patologías desafían nuestra comprensión actual y requieren enfoques terapéuticos adaptativos⁽⁶⁾. En las últimas décadas, los EC tradicionales, centrados exclusivamente en la histología y la quimioterapia citotóxica, han dado paso a evaluaciones más dinámicas, impulsadas por biomarcadores y terapias moleculares, que ofrecen nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer⁽⁷⁾. En este contexto, un estudio reciente en el ámbito oncológico peruano reportó un aumento sostenido en la frecuencia de EC, con un énfasis particular en las fases II y III⁽⁸⁾. No obstante, se identificó una ausencia de evaluaciones específicas sobre EC en el ámbito de las leucemias.

Hasta la fecha, no se ha realizado una evaluación exhaustiva del estado de los EC sobre leucemias en el Perú, según los registros disponibles en el Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC). Por tanto, el presente estudio tuvo como objetivo describir las características y tendencias de los EC sobre leucemias

registrados en el REPEC, con el fin de contribuir al fortalecimiento de la investigación clínica en el País.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de los EC sobre leucemias registrados en el REPEC, presentados ante la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS) para su evaluación y autorización entre 1995 y julio de 2024. El acceso al REPEC fue libre y se efectuó a través del portal <https://ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe>.

Se ingresó a la página web de REPEC y, a través de la opción de búsqueda avanzada, se aplicó un filtro con el término "leucemia" con el objetivo de identificar los EC que contuvieran dicha palabra en el título o en el cuerpo de la ficha de registro. Se incluyeron EC realizados en pacientes con diagnóstico de leucemias agudas o crónicas, independientemente del estadio clínico o del tratamiento recibido previamente.

Se excluyeron aquellos EC cuyo registro no se encontraba accesible a través de REPEC. Las variables principales fueron la enfermedad estudiada, el tipo de leucemia (aguda o crónica) y el desenlace clínico. Además, se evaluaron variables relacionadas con los EC, como el patrocinador (nacional o extranjero), tipo de patrocinador (grupos cooperativos [redes de investigación, sociedades científicas, asociaciones civiles, fundaciones y organismos de investigación], industria farmacéutica [industrias, laboratorios y compañías], institutos nacionales de salud [tanto del Perú como del extranjero] y universidades [públicas o privadas, nacionales o extranjeras]), año de registro, estado del ensayo (autorizado o no autorizado), el registro en base de datos internacional (ClinicalTrials.gov o Número Único de Ensayo Clínico de la Organización Mundial de la Salud [WHO UTN]), la fase (I, II, III o IV), enfoque del diseño (superioridad, equivalencia, no inferioridad o dosis respuesta), tipo de aleatorización (bloques u otro), tipo de cegamiento (simple, doble, triple o abierto), tipo de asignación (de un solo brazo, grupos paralelos, cruzado o factorial), tipo de producto (farmacéutico u otro), características



del producto (biológico o químico), inmunoterapia (sí o no), comparador (tratamiento estándar, no tratamiento o placebo), tiempo de tratamiento, tiempo de seguimiento, estado del reclutamiento, número de centros de investigación participantes a nivel mundial y nacional, y número de comités de ética que aprobaron el estudio. Los desenlaces fueron clasificados como clínicamente relevantes o subrogados.

Se creó una base de datos en Microsoft Excel versión 2016 utilizando una plantilla diseñada específicamente para este estudio y considerando las variables de interés. Se obtuvo un listado de títulos de ensayos clínicos, cada uno con un hipervínculo que redirigía a la ficha de registro del ensayo correspondiente, la cual podía ser descargada. En caso de que faltara algún dato relevante en la ficha, se consultó el protocolo registrado en la base de datos internacional correspondiente. Se presentaron frecuencias y porcentajes para las variables

cualitativas y medidas de resumen con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en base a los resultados de las pruebas de normalidad (Kolmogórov-Smirnov con la corrección de significación Lilliefors). Los datos fueron procesados en el lenguaje de programación R (versión 4.3.1) en la interfaz gráfica RStudio (versión 2024.04.2+764). El presente análisis se realizó utilizando una base de datos de acceso y dominio público, por lo que no fue necesario contar con la aprobación de un comité de ética en investigación. Se trató de un análisis secundario y los datos no incluían información que permitiera la identificación de los sujetos de investigación.

RESULTADOS

Hasta la última fecha de búsqueda se identificaron 2 058 EC en el REPEC. De estos, 31 (1,5%) correspondieron a EC realizados en pacientes con leucemias. Se excluyó un estudio por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando finalmente 30 EC para el análisis (Figura 1).

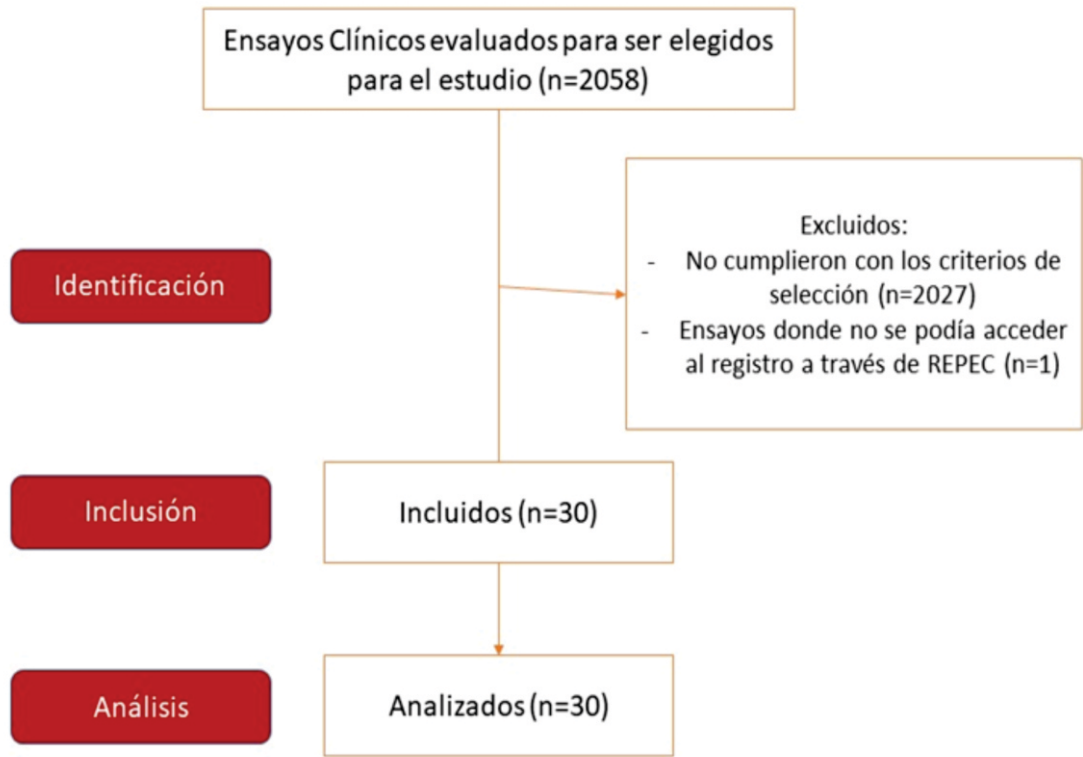


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de ensayos clínicos.



El tipo de leucemia más frecuente fue la leucemia crónica, con una representación del 70% (n=21); dentro de este grupo, el 76% (n=16) correspondió a leucemia mieloide. En cuanto al tipo de producto investigado, el 40% (n=12) de los EC evaluaron productos biológicos, mientras que el 60% (n=18) estudiaron productos no biológicos.

Respecto al tipo de patrocinador, el 50% (n=15) de los EC fueron patrocinados por la industria farmacéutica, el 10% (n=3) por empresas o compañías, el 3% (n=1) por grupos corporativos, y en el 37% (n=11) no se reportó esta información. En relación con la procedencia del patrocinador, el 50% (n=15) fueron de origen extranjero, el 10% (n=3) nacional, y el 40% (n=12) no especificaron esta información.

La mayoría de los EC contaba con autorización (97%, n=29), mientras que el 3% (n=1) no estaba autorizado. En cuanto al registro en bases internacionales, el 47% (n=14) no se encontraba registrado en ClinicalTrials.gov, y el 13% (n=4) estaba registrado únicamente en WHO UTN. En relación con la fase del estudio, el 57% (n=17) correspondía a fase 2, el 40% (n=12) a fase 3, y solo el 3% (n=1) a fase 4. El enfoque metodológico más común fue el de superioridad (47%, n=14), seguido del enfoque de dosis-respuesta (23%, n=7); el 30% (n=9) de los EC no reportaron esta información. El 100% (n=30) de los estudios no especificaron el tipo de aleatorización. En cuanto al cegamiento, el 80% (n=24) correspondió a estudios abiertos, mientras que el 20% (n=6) fueron a doble ciego (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos sobre leucemias registrados en el REPEC (1995–2024).

Variable	Categoría	Frecuencia n=30 (%)
Procedencia del patrocinador	Extranjero	15 (50,0)
	Nacional	3 (10,0)
	No refiere	12 (40,0)
Tipo de patrocinador	Industria farmacéutica	15 (50,0)
	Empresa/compañía	3 (10,0)
	Grupo cooperativo	1 (3,3)
	No refiere	11 (36,7)
Estado del ensayo	Autorizado	29 (96,7)
	No autorizado	1 (3,3)
Número de centros de investigación en Perú	1 centro	15 (50,0)
	2 centros	8 (26,7)
	3 centros	0 (0,0)
	4 centros	1 (3,3)
	No refiere	6 (20,0)
Fase del estudio	Fase 1	0 (0,0)
	Fase 2	17 (56,7)
	Fase 3	12 (40,0)
	Fase 4	1 (3,3)
Enfoque metodológico	Superioridad	14 (46,7)
	Dosis-respuesta	7 (23,3)
	No refiere	9 (30,0)



El rango del tiempo de seguimiento fue de 0 a 96 meses. En la Figura 2 se presenta la distribución de los EC sobre leucemias según año de registro, observándose un

mayor número de registros entre 2005 y 2009. En los últimos cinco años, únicamente se registraron dos EC.

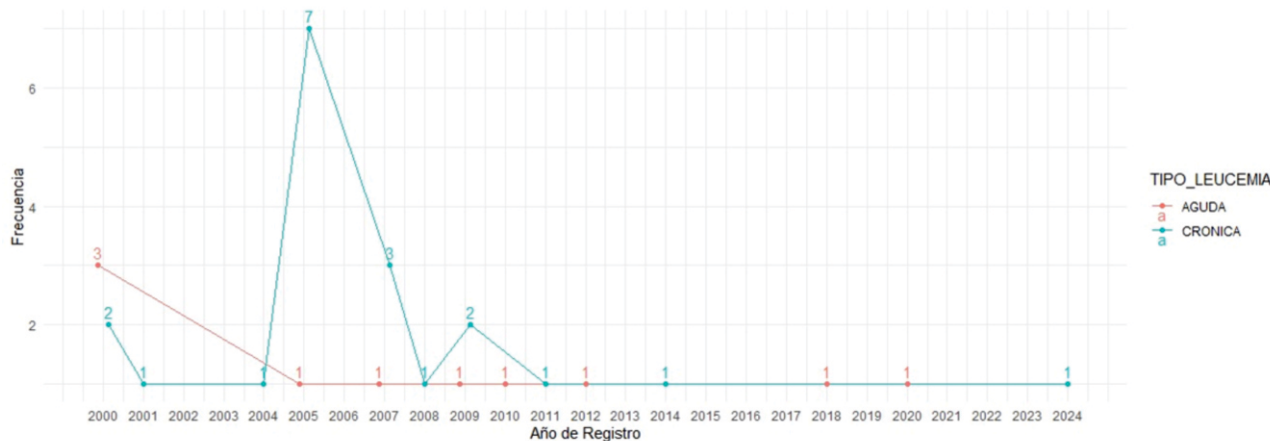


Figura 2. Tendencia de los registros de ensayos clínicos según tipo de leucemia. La mayoría de los desenlaces evaluados fueron subrogados, siendo la supervivencia libre de progresión el más reportado (53%, n=16). En una proporción considerable de los registros revisados no se consignó con claridad el desenlace principal del estudio.

DISCUSIÓN

El análisis de los ensayos clínicos sobre leucemias registrados en el REPEC aporta hallazgos relevantes que permiten comprender las características y tendencias de la investigación clínica en esta área en el Perú. Uno de los hallazgos más destacados es la predominancia de EC sobre leucemias crónicas frente a leucemias agudas. Este patrón no solo refleja el contexto nacional, sino que también se alinea con ciertas tendencias internacionales en investigación oncológica⁽⁹⁾.

El predominio de estudios en leucemias crónicas observado en el REPEC es coherente con lo reportado en la literatura global, donde se señala que este tipo de leucemias son más frecuentes en determinadas poblaciones, especialmente en adultos⁽⁹⁾. En particular, estudios del programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) en los Estados Unidos muestran que la leucemia mieloide crónica (LMC) es más común que las leucemias agudas en adultos⁽⁹⁾. Esto puede explicarse, en parte, por la evolución lenta de las leucemias crónicas⁽¹⁰⁾, lo que permite un seguimiento prolongado de las terapias. En contraste, las leucemias

agudas tienen una evolución más rápida y requieren intervenciones terapéuticas agresivas⁽¹¹⁾, lo cual puede dificultar su evaluación en diseños de EC tradicionales. En relación con la fase de los EC, el hallazgo de que la mayoría se encuentran en fases 2 y 3 concuerda con lo reportado a nivel internacional^(12,13). Estas fases son esenciales para establecer la eficacia y seguridad de nuevas intervenciones terapéuticas, y suelen ser prioritarias en el desarrollo de tratamientos oncológicos⁽¹³⁾. No obstante, la alta proporción de EC patrocinados por la industria farmacéutica, en su mayoría de origen extranjero, evidencia una dependencia significativa de la financiación externa para el desarrollo de investigación clínica en oncología en el Perú⁽¹⁴⁾.

Esta situación plantea desafíos y oportunidades en cuanto a la autonomía científica y al fortalecimiento de capacidades nacionales. Un aspecto particularmente relevante es el tipo de desenlaces evaluados en los EC. Por definición, un desenlace representa un evento clínico, médico o quirúrgico utilizado para medir la efectividad y seguridad de una intervención⁽¹⁵⁾.



Su elección debe estar basada en la naturaleza del estudio y en la pregunta de investigación que se busca responder⁽¹⁵⁾. En este análisis, se evidenció un uso predominante de desenlaces subrogados, siendo la sobrevida libre de progresión el más reportado. Esta elección podría estar influenciada por el subtipo de leucemia, ya que, en el contexto de las leucemias crónicas, debido a su curso clínico más prolongado⁽¹⁰⁾, la evaluación de la sobrevida libre de progresión puede ser más adecuada que la sobrevida global. La supervivencia libre de progresión ha sido ampliamente validada como un desenlace subrogado de la supervivencia global en neoplasias hematológicas, incluyendo la leucemia mieloide aguda y los linfomas⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Estudios recientes han demostrado una correlación significativa entre ambos parámetros, incluso en el contexto de estrategias terapéuticas innovadoras como la inmunoterapia, consolidando su utilidad como indicador predictivo en la evaluación de nuevas intervenciones⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, esta tendencia también podría reflejar una falta de enfoque en desenlaces clínicamente relevantes como calidad de vida o mortalidad, aspectos fundamentales para evaluar el impacto real de las intervenciones en los pacientes. En un estudio previo que analizó los EC en oncología registrados en el REPEC durante un periodo de 25 años, se reportó que el 23,5% correspondía a estudios oncológicos⁽⁸⁾. En contraste, en este análisis, los EC sobre leucemias representaron solo el 1,5% del total, lo que sugiere una baja proporción de estudios enfocados en esta enfermedad. Este hallazgo pone de relieve la necesidad de impulsar la investigación clínica en leucemias en el País. Entre las fortalezas de este estudio destaca la revisión exhaustiva de los registros disponibles en el REPEC. El acceso continuo y libre a la base de datos permitió realizar una búsqueda avanzada y detallada, lo que facilitó el análisis de tendencias y características de los EC en

leucemias. Esta descripción contribuye significativamente a la comprensión del panorama actual de la investigación clínica en este campo dentro del contexto peruano. No obstante, también se identificaron limitaciones importantes. Una de las principales fue la ausencia de datos completos en varias fichas de registro. La falta de información crítica, como el tipo de desenlace o detalles metodológicos, puede afectar la validez del análisis y limitar la interpretación de los resultados. Esta deficiencia evidencia la necesidad de mejorar la calidad del registro de EC, lo que debe promover a una documentación más rigurosa y estandarizada.

Los hallazgos de este estudio tienen implicancias relevantes para la investigación clínica en el Perú. La predominancia de EC en leucemias crónicas y el uso frecuente de desenlaces subrogados resaltan la necesidad de fortalecer los estándares de registro, fomentar la inclusión de desenlaces clínicamente significativos y mejorar el registro en REPEC de los estudios. Asimismo, se hace evidente la necesidad de incentivar investigaciones en leucemias agudas, que continúan siendo menos representadas en los EC registrados^(19,20).

CONCLUSIÓN

El análisis de los EC sobre leucemias en el REPEC muestra una predominancia de estudios enfocados en leucemias crónicas. No obstante, también se identifican vacíos importantes en el registro y la calidad de los datos, lo que subraya la necesidad de mejorar los sistemas de documentación, promover desenlaces centrados en los pacientes y ampliar la investigación clínica hacia otros subtipos de leucemias. Estos esfuerzos son esenciales para fortalecer la evidencia disponible y contribuir al desarrollo de mejores estrategias terapéuticas en el contexto nacional.

Contribuciones de autoría: HCA, OEY, RPR: Conceptualización, metodología, validación, análisis formal, investigación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición, visualización. SBR, FMG: Validación, análisis formal, investigación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición, visualización, supervisión. Todos los autores aprobaron la versión final a publicar.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 12 de Setiembre, 2024.

Aprobado: 27 de Marzo, 2025.

Correspondencia: Hilbert Cevallos-Alvarado.

Correo electrónico: hilbertjca2002@gmail.com

REFERENCIAS

1. Sotelo-Rodríguez DC, Ruíz-Patiño A, Ricaurte L, Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Cardona AF. Challenges and shifting paradigms in clinical trials in oncology: the case for immunological and targeted therapies. *ecancermedicalscience*. 2019;13:936. doi: [10.3332/ecancer.2019.936](https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.936)

2. Dore GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43. doi: [10.1182/blood-2011-04-347872](https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-347872)

3. Dirección General de Epidemiología. La carga de las leucemias en el Perú. *Bol Epidemiol (Lima)*. 2014;23(32):630-1. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2014/32.pdf>

4. Hernández-Martínez A, Roldán-Tabares MD, Herrera-Almanza L, Villegas-Alzate JD, Álvarez-Hernández LF, Hernández-Restrepo F, et al. Leucemia de manifestación aguda y las nuevas alternativas terapéuticas. *Med Interna México*. 2019;35(4):553-63. doi: [10.24245/mim.v35i4.2548](https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2548)

5. González García S, Lavaut Sánchez K. Técnicas de citogenética para el estudio de las leucemias. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2022;38(2):e1661.

6. Mancero Rodríguez MJ, Arellano Salinas K, Santo Cepeda KA, Rodríguez Revelo ME. Leucemia linfoblástica aguda diagnóstico. *RECIMUNDO Rev Científica Investig El Conoc*. 2020;4(2):53-63. doi: [10.26820/recimundo/4.2.mayo.2020.53-63](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.2.mayo.2020.53-63)

7. Spreafico A, Hansen AR, Abdul Razak AR, Bedard PL, Siu LL. The future of clinical trials design in oncology. *Cancer Discov*. 2021;11(4):822-37. doi: [10.1158/2159-8290.CD-20-1301](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1301)

8. Cahuina-Lope P, Solís-Sánchez G, Espíritu N. Características de los ensayos clínicos oncológicos presentados al Instituto Nacional de Salud del Perú, 1995-2019. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;37:739-45. doi: [10.17843/rpmesp.2020.374.5167](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.5167)

9. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2020. [citado el 5 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/index.html

10. Arzoun H, Srinivasan M, Thangaraj SR, Thomas SS, Mohammed L. The Progression of Chronic Myeloid Leukemia to Myeloid Sarcoma: A Systematic Review. *Cureus*. 14(1):e21077. doi: [10.7759/cureus.21077](https://doi.org/10.7759/cureus.21077)

11. Desai RH, Zandvakili N, Bohlander SK. Dissecting the Genetic and Non-Genetic Heterogeneity of Acute Myeloid Leukemia Using Next-Generation Sequencing and In Vivo Models. *Cancers*. 2022;14(9):2182. doi: [10.3390/cancers14092182](https://doi.org/10.3390/cancers14092182)

12. Pérez A. Cinco áreas terapéuticas centran el 63% de los ensayos clínicos en España [Internet]. *Boletín Fármacos*; 2022. [citado el 6 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.saludfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/may202206/10_ci

13. Kim E, Yang J, Park S, Shin K. Factors affecting success of new drug clinical trials. *Ther Innov Regul Sci*. 2023;57:737-50. doi: [10.1007/s43441-023-00509-1](https://doi.org/10.1007/s43441-023-00509-1)

14. Gössling G, Rebelatto TF, Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, Bretel D, Sala R, et al. Current Scenario of Clinical Cancer Research in Latin America and the Caribbean. *Curr Oncol*. 2023;30(1):653-62. doi: [10.3390/curroncol30010050](https://doi.org/10.3390/curroncol30010050)

15. Hincapié D, Carrillo V, Gómez JH. Clasificación de los desenlaces en los ensayos clínicos. *Med UPB*. 2019;38(2):147-57. doi: [10.18566/medupb.v38n2.a07](https://doi.org/10.18566/medupb.v38n2.a07)

16. Zhu J, Yang Y, Tao J, Wang S-L, Chen B, Dai J-R, et al. Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review. *Leukemia*. 2020;34(10):2576-91. doi: [10.1038/s41375-020-0963-1](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0963-1)

17. Buyse M, Michiels S, Squifflet P, Lucchesi KJ, Hellstrand K, Brune ML, et al. Leukemia-free survival as a surrogate end point for overall survival in the evaluation of maintenance therapy for patients with acute myeloid leukemia in complete remission. *Haematologica*. 2011;96(8):1106-12. doi: [10.3324/haematol.2010.039131](https://doi.org/10.3324/haematol.2010.039131)

18. Assouline S, Wiesinger A, Spooner C, Jovanović J, Schlueter M. Validity of event-free survival as a surrogate endpoint in haematological malignancy: Review of the literature and health technology assessments. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;175:103711. doi: [10.1016/j.critrevonc.2022.103711](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103711)

19. Caballero-Quispe JS, Diaz-Alvitez AL, Diaz-Alvitez EM, Juscamaíta-Oncebay MP. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de un instituto especializado en pediatría de Perú, periodo 2017-2022. *Rev Pediátrica Espec*. 2024;3(3):98-105. doi: [10.58597/rpe.v3i3.89](https://doi.org/10.58597/rpe.v3i3.89)

20. Basagoiti Carreño B, Díez Alcántara A, Escudero Vilaplana BM, Silva Riádigos GM, Benítez García B, Greciano V. ADHEFAP: ensayo clínico para evaluar una intervención telefónica educacional-conductual por el farmacéutico de atención primaria en la mejora de la adherencia terapéutica. *Aten Primaria*. 2023;55(8):102656. doi: [10.1016/j.aprim.2023.102656](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102656)

