



**MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PEDIATRÍA:
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO**

VANESSA DE JESÚS SANCHÉZ VÉLEZ

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2020**

**MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PEDIATRÍA:
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO**

VANESSA DE JESÚS SANCHÉZ VÉLEZ
Estudiante de Postgrado III año de Especialización en Pediatría

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Pediatría

TUTORES

FABIO MOLINA MORALES

Médico. Especialista en Pediatría. Subespecialista en Hemato-Oncología
Asesor Temático

ENRIQUE RAMOS CLASSON

Médico. Magíster en Salud Pública
Asesor Metodológico

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2020**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Mayo de 2020



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 20 de Mayo de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes a la monografía de investigación titulada **“MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PEDIATRÍA: TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO”**, realizado por el estudiante **“VANESSA DE JESÚS SANCHÉZ VÉLEZ”**, para optar el título de **“Especialista en Pediatría”**. A continuación se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final de la monografía de investigación.
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor de la monografía de investigación.

Atentamente,

Vanessa De Jesús Sánchez Vélez

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

CC: 1.067.897.837

Programa de Especialización en Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 20 de Mayo de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final de la monografía de investigación titulada **“MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PEDIATRÍA: TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO”**, realizada por el estudiante **“VANESSA DE JESÚS SÁNCHEZ VÉLEZ”**, para optar el título de **“Especialista en Pediatría”**, bajo la asesoría del Dr. **“FABIO MOLINA MORALES”**, y asesoría metodológica del Dr. **“ENRIQUE RAMOS CLASSON”** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

Vanessa De Jesús Sánchez Vélez

CC: 1.067.897.837

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Programa de Especialización en Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A mi familia, mi principal fuente de motivación.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por ser soporte en todos los momentos de fortaleza y dificultad durante la especialidad. A mis docentes, por sus enseñanzas y cada una de sus recomendaciones en el ejercicio de la carrera. A mis pacientes, para quienes mayor utilidad tiene este trabajo de investigación.

MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PEDIATRÍA: TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO

THERAPEUTIC OPTIONS FOR THE TREATMENT OF PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Sánchez Vélez Vanessa De Jesús (1)

Molina Morales Fabio (2)

(1) Médico. Residente III año especialidad en Pediatría. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Médico, Especialista en Pediatría, Subespecialista en Hemato-Oncología. Docente Universidad del Sinú.

RESUMEN

Introducción: La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más común en la infancia a nivel mundial. Variadas son sus opciones de tratamiento y muchas se encuentran en fase de investigación, el trasplante de progenitores hematopoyéticas alogénico (alo-TPH) es uno de ellos.

Objetivos: Establecer las opciones de tratamiento de la LLA en pediatría y el efecto de la alo-TPH en estos pacientes.

Métodos: Monografía de Investigación. Búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos, con términos identificados en MESH y DECS, con el posterior análisis bibliográfico de la literatura identificada.

Resultados: La primera línea de tratamiento de LLA en pediatría incluye cuatro fases: Inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento a largo plazo; con profilaxis para evitar recaídas con afección del sistema nervioso central. Nuevas dianas terapéuticas han sido descritas siendo las principales de tipo molecular, epigenético y la inmunoterapia, que aún se encuentran bajo estudio en este grupo poblacional.

Conclusiones: El alo-TPH ha demostrado mejoría en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, sin embargo su asociación con tumores a nivel de sistema nervioso central y con mortalidad aún no queda del todo clara.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda; tratamientos; terapéutica; pediatría

SUMMARY

Introduction: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common cancer in childhood worldwide. Their treatment options are varied and many are in the research phase, the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is one of them.

Objective: To establish the treatment options for pediatric ALL and the effect of allo-TPH in these patients.

Methods: Monograph of Research. Bibliographic search in different databases was carried out, with terms identified in MESH and DECS, with the subsequent bibliographic analysis of the identified literature.

Results: The first line of treatment for pediatric ALL includes four phases: Induction, consolidation, intensification and long-term maintenance; with prophylaxis to prevent relapses with central nervous system disorder. New therapeutic targets have been described being the molecular, epigenetic and immunotherapy targets, the main of them, which are still under study in this population group.

Conclusions: The allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has shown improvement in terms of overall survival and disease-free survival, however its association with tumors at the level of the central nervous system and with mortality is not yet clear.

Key Words:

Acute lymphoblastic leukemia; therapeutics; pediatrics

INTRODUCCION

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más común en la infancia a nivel mundial, presente en aproximadamente tres de cada cuatro menores de 14 años que tienen diagnóstico de leucemia, en países en desarrollo. Globalmente, a diario se reporta importante cantidad de casos incidentes de esta patología, principalmente en niños y adolescentes, lo que la constituye en un problema de salud con alto impacto en la población.

La LLA es una enfermedad de rápida progresión y diseminación, que cursa con síntomas inespecíficos, y a la vez, comunes en otras enfermedades de tipo Hemato-oncológicas, que pueden llevar a retrasos en un diagnóstico oportuno. Actualmente, su tratamiento se considera un gran avance para la medicina moderna; sin embargo, factores como una mayor disponibilidad de alternativas terapéuticas en países desarrollados pudiera explicar la alta supervivencia de la LLA en estos países, cuando se compara con las áreas que cuentan con bajos a medianos ingresos, donde tal supervivencia está marcadamente disminuida.

En Colombia, se han descrito significativas tasas de recaída de la enfermedad, con una proporción de abandono de tratamiento ocurriendo en hasta en un tercio de los pacientes, sin aparente etiología de la misma; lo cual llama marcadamente la atención y crea la motivación de la realización de una monografía de investigación que permita indagar acerca de las opciones de tratamiento de la LLA y dentro de esa línea, identificar si existen algunas características de estos pacientes y sus familias, o del sistema de salud, que expliquen tal discrepancia en términos de tratamiento y pronóstico de esta patología.

MATERIALES Y METODOS

El presente trabajo cuenta con el diseño de una Monografía de Investigación. Se realizó búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos, a partir del uso de términos identificados en MESH y DECS, con el posterior análisis bibliográfico de la literatura identificada. Se delimitó la búsqueda a trabajos de Leucemia Linfoblástica Aguda en pediatría y se orientó hacia su abordaje terapéutico, con delimitación hacia investigaciones y publicaciones realizadas desde 2010 a 2020, principalmente.

Para la evaluación, interpretación y síntesis de la bibliografía, inicialmente se realizó lectura del resumen o abstract de la publicación y luego; según su relevancia se hizo lectura crítica completa del artículo. A partir de donde se pudo identificar los problemas y limitaciones de la búsqueda de la bibliografía, tales como la restricción para descargar algunos trabajos, así como el hecho de que algunos de ellos estuviesen en idioma diferente al español e inglés, afectando su comprensión.

Elaboración de preguntas clínicas

	Paciente	Intervención	Comparación	Outcome
Como rellenar el campo	¿Cómo describo a un grupo de pacientes similar al mío?	¿Qué condición, causa, prueba diagnóstica, tratamiento me interesa?	¿Cuál es la principal alternativa a comparar con la intervención?	¿Qué es lo que yo o los pacientes esperarían que ocurriera?
	Niños con Leucemia Linfoblástica aguda	Diferentes tipos de tratamiento con fármacos de la LLA	Otros tratamientos no farmacológicos	Mejoría clínica, mayor supervivencia, menores complicaciones
MESH/DECS	"leucemia Linfoblástica aguda" Y niños	Tratamiento farmacológico	Tratamiento No farmacológico	AND supervivencia
MESH/DECS	"acute lymphoblastic leukemia" AND childhood OR child OR children	Drug Treatment	Non-Drug treatment	NOT "Clinical Symptoms"

Método y resultado de la búsqueda bibliográfica

A continuación se especifican los términos MESH y DECS, así como la forma de búsqueda utilizada en las bases de datos para identificación de artículos.

Medline: (("leucemia linfoblástica aguda" Y niños) Y (tratamiento))
("acute lymphoblastic leukemia" AND childhood) AND (treatment))

Cochrane: (("leucemia linfoblástica aguda" Y niños) Y (tratamiento))
("acute lymphoblastic leukemia" AND childhood) AND (treatment))

LILACS: (("leucemia linfoblástica aguda" Y niños) Y (tratamiento))
("acute lymphoblastic leukemia" AND childhood) AND (treatment))

SCIELO: (("leucemia linfoblástica aguda" Y niños) Y (tratamiento))
("acute lymphoblastic leukemia" AND childhood) AND (treatment))

SCIENCE DIRECT: (("leucemia linfoblástica aguda" Y niños) Y (tratamiento))
("acute lymphoblastic leukemia" AND childhood) AND (treatment))
("acute lymphoblastic leukemia" AND children) AND (treatment))
("acute lymphoblastic leukemia" AND child) AND (treatment))

PUBMED: (("leucemia linfoblástica aguda" Y niños) Y (tratamiento))
("acute lymphoblastic leukemia" AND childhood) AND (treatment))
("acute lymphoblastic leukemia" AND children) AND (treatment))
("acute lymphoblastic leukemia" AND child) AND (treatment))

BASE DE DATOS	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS EXCLUIDOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
MEDLINE	65	63	2
COCHRANE	598	573	25
LILACS	1	0	1
SCIELO	65	53	12
SCIENCE DIRECT	1314	1292	22
PUBMED	6314	6282	32

RESULTADOS

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en Pediatría

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más común en la infancia a nivel mundial (1,2). Comprende cerca del 75% de los casos de LLA en menores de 14 años en países en desarrollo (3); con altas tasas de presentación en niños con ancestros latinoamericanos y de población nativa americana (1,4–6).

En el mundo, cerca de 240,000 nuevos casos de LLA en la infancia son reportados (3,7); y en Colombia, anualmente se diagnostican aproximadamente 500 casos nuevos de la enfermedad en menores de 18 años (8).

La LLA es una enfermedad clínica y biológicamente heterogénea, de rápida evolución y alta diseminación, que afecta principalmente la médula ósea, sangre y sistema nervioso central (5,6,9,10). Se caracteriza por alteraciones genéticas en la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células inmaduras linfoides o linfoblastos, con afectación tanto de linfocitos T como B, con mayor predominio del subtipo B (LLA-B) en hasta el 85% de los casos (5,7–9,11).

En esta patología existen alteraciones genéticas importantes como la translocación cromosómica, duplicación o delección de segmentos de ADN y mutaciones en oncogenes o supresores de tumor, que llevan a sobreproducción de células inmunes inmaduras (blastos) que suprimen los otros componentes de la médula ósea sana (4,5). De ahí, que tales trastornos genéticos permitan estratificar el riesgo de la LLA en alto, intermedio y bajo y de tipo B o T en cada paciente (5). Tabla 1.

En ese contexto, factores como exposición a agentes infecciosos, ambientales (pesticidas y radiación), inclusive desde el útero de la madre, han sido asociados con su presentación (1,2). Patologías como el síndrome de Down, de Li Fraumeni, de Nijmegen, la anemia de Fanconi, el Síndrome de Bloom y distintos polimorfismos nucleótidos también han sido descritos como parte de ocurrencia de la LLA en pediatría (7,8).

Suele aparecer con mayor frecuencia entre los 2 y 5 años; aunque la mediana de edad de diagnóstico se ha reportado a los 16 años (2,4,8,10); con una relación hombre a mujer de 1.2 hombres por cada caso de mujer presentado (7,12).

Los pacientes con LLA cursan con síntomas inespecíficos como fatiga, dolor osteoarticular, disnea, fiebre prolongada, sangrado, petequias, equimosis, adenopatías y pérdida de peso sin clara explicación (4,6,12); además, anemia normocítica normocrómica, glóbulos blancos aumentados, presencia de blastos y trombocitopenia pueden evidenciarse en laboratorios (3,6). En ese sentido, la mayor presentación de estos signos y síntomas la representa la fiebre (61%), seguido de la hepatomegalia (68%), esplenomegalia (63%), adenopatías (50%) y hemorragias (48%) (2). Aunque en general, su diagnóstico está basado en la morfología celular, inmunofenotipos y estudios citogenéticos de cada paciente (6,7,12,13).

Dentro de los tipos de LLA se pueden identificar los precursores de células B, la LLA de células T y la LLA de células maduras B, con ocurrencia aproximada del 80%, 15% y 5% de los pacientes, respectivamente (12).

En cuanto al tratamiento, se ha descrito como uno de los mayores avances de la medicina moderna (5). Es realizado con base en la estratificación del riesgo del paciente y permite determinar el tipo, intensidad y duración del mismo (3,5). Aspectos como la edad y el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, el linaje celular afectado (células T o células B), las características genéticas de los blastos y la respuesta al tratamiento medido por la enfermedad residual mínima (ERM) luego de la fase de inducción, son importantes para la determinación del manejo (4,5); el cual consta de cuatro fases con duración cercana a los tres años (4).

Por otro lado, se hace necesario la identificación de los factores pronósticos de la enfermedad, así como la evaluación del riesgo de los pacientes con LLA, con el fin de seleccionar la mejor alternativa terapéutica para cada caso (14).

Entre ellos, tener edad entre 1-10 años, pertenecer al género femenino, tener linaje de células B y no tener afectación del sistema nervioso central, se han señalado como factores favorables. Mientras que, edad menor a un año o mayor de 10 años, ser hombre, ser hispanico o afroamericano, tener linaje de células T, recuento de leucocitos mayor de $50 \times 10^9/L$, cursar con afectación del sistema nervioso central, infiltración testicular, lenta respuesta a la fase de inducción de quimioterapia, tener hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías, se han asociado con peor pronóstico y enfermedad de alto riesgo, según lo indicado por el National Cancer Institute (3,5,7,12,15). Así mismo, el número de blastos en sangre periférica al día 8, el porcentaje de blastos residuales en médula ósea al día 15 y el alcance de remisión al final de la fase de inducción, se han constituido en predictores de riesgo de recaída de la LLA en pediatría (12).

En ese sentido, los reportes de supervivencia de LLA a cinco años han descrito 90% en la población pediátrica de países industrializados, 93% en Estados Unidos y entre 50-75% en países de bajos a medianos ingresos; evidenciando reducción del riesgo de recaída entre 10-15% de los casos (3,5,7,16–19). En Colombia, para el periodo 1992-1996 se registró supervivencia global a cinco años de 25%, para 1997-2001 aumento de supervivencia al 38% y para los años 2002 al 2006, un incremento cercano al 52% (8). Reportando además, para este país, muerte en inducción de 7,8%, recaída en 44% y abandono del tratamiento en 35% de los pacientes (8); aspectos que se encuentran bajo estudio con el fin de establecer estrategias que tengan significativo impacto sobre este grupo poblacional.

Abordaje Terapéutico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en Pediatría

Para el manejo de la LLA en niños, diferentes dianas terapéuticas han sido descritas siendo las principales de tipo molecular, epigenético y la inmunoterapia (5). Ejemplo de ellos son los anticuerpos monoclonales simples, conjugados o biespecíficos y el tratamiento con células T con receptor de antígeno quimérico (T-CAR, por sus siglas en inglés) (7,16). Figura 1.

En general, la primera línea de tratamiento farmacológico incluye cuatro fases: Inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento a largo plazo; a los

cuales debe adicionarse un tratamiento específico para evitar recaídas con afección del sistema nervioso central, principalmente (7,16). Tabla 2.

El objetivo de la fase de inducción consiste en erradicar la enfermedad, con énfasis en restaurar la producción normal de las células sanguíneas y así lograr la remisión total (7,12). En esta etapa se logra la eliminación del 99,9% de las células de la leucemia; y suele iniciar con la prescripción de 4 semanas de Vincristina, un corticoide sea prednisona o dexametasona, la asparaginasa y una antraciclina, siendo la doxorubicina o daunorubicina las más empleadas para pacientes con LLA de alto riesgo (5,12). Según este esquema, se ha señalado que más del 95% de los pacientes alcanzan una remisión completa de la enfermedad (12).

El segundo paso es la consolidación, la cual tiene por objetivo la reducción de la leucemia submicroscópica (5). Consta de ciclos de quimioterapia cada 2 semanas durante aproximadamente tres meses (17), en la que se administran altas dosis de Metotrexate, Mercaptopurina, asparaginasa, dexametasona y Vincristina, con o sin una antraciclina (5). Su aplicación, sumada a la fase de inducción en pacientes con enfermedad de alto riesgo han señalado importantes beneficios, principalmente cuando se utiliza manejo con Citarabina y ciclofosfamida en la etapa de consolidación (5)

Se debe destacar, que principalmente durante estas dos primeras fases, algunos pacientes manifiestan presencia de vómitos, náuseas, caída del cabello, úlceras en boca, neuropatía, alteración del hábito gastrointestinal y reducción de leucocitos que deben ser tenidos en cuenta para manejo sintomático (4). Sumado a que, luego de recibir su tratamiento, posterior a la inducción y la consolidación, a los pacientes con LLA se les debe realizar monitorización de la ERM (7) puesto que quienes presenten bajos cambios, tienen mayor probabilidad de alcanzar los mejores resultados posibles (7).

Como últimas fases, continúan la etapa de intensificación tardía o reinducción; y finalmente, el mantenimiento; con éste se pretende erradicar cualquier tipo de célula leucémica o pre-leucémica que haya quedado como remanente (5), donde

se indica administración diaria de Mercaptopurina, dosis semanal de Metotrexate, con o sin Vincristina, y pulsos de metilprednisolona cada uno a tres meses; con una duración que puede extenderse hasta 3 años luego de la inducción (7,12).

Por otro lado, bien ha sido descrito el uso de profilaxis para el compromiso del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con LLA en pediatría. La irradiación craneal profiláctica fue el manejo estándar durante varios años, sin embargo, sus efectos secundarios a nivel neurocognitivo, endocrinológico, tumoral y en mortalidad, hicieron que entrara en desuso y cada vez, tomara más auge el inicio de la quimioterapia intratecal intensiva y manejo intravenoso con Metotrexate o Citarabina (4,7,12).

Es importante destacar, que para Colombia, en el año 2006 se realizó una modificación a la estrategia BFM Intercontinental 2002, con el establecimiento del protocolo ACHOP, el cual se ha adoptado como la mejor alternativa terapéutica para niños con diagnóstico de LLA en el país (8)

Finalmente, alternativas terapéuticas de otros órganos diana también han sido recientemente estudiadas. El trasplante de progenitores hematopoyéticas alogénico (alo-TPH, por sus siglas en inglés) se debe establecer en pacientes con recaída o alto riesgo de presentarla o que cursen con ERM persistente; debido a que ellos tienen una supervivencia libre de enfermedad menor del 40% convirtiéndose en los mejores candidatos para esta terapia (4,7,16); asociado además a que tiene mejores resultados de supervivencia cuando se compara con la quimioterapia convencional (16).

Otro tratamiento bajo estudio es la inmunoterapia antitumoral, que incluye la inmunoterapia activa con inhibidores de puntos de control inmunitario, los agonistas de los puntos de control inmunitario y las vacunas antitumorales; así como la inmunoterapia pasiva que abarca los anticuerpos monoclonales simples, conjugados o biespecíficos, virus oncolíticos y la terapia con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) (16,20). El tratamiento con CAR-T, en el cual una inmunoglobulina extracelular identifica los CD19 y el dominio de

células T intracelular, elimina las células de leucemia CD29⁺; con persistencia *in vivo* por meses o años brindando así una inmunidad contra las células de la leucemia por tiempo prolongado (5).

De ahí, que ante el advenimiento de nuevas opciones de tratamiento para pacientes con LLA en la infancia, y considerando que el uso de quimioterapia y la irradiación pudieran llegar a ser genotóxicos, causar patologías oncológicas, afectar el comportamiento neurológico y predisponer a la aparición de enfermedades crónicas secundarias; estos aún deben continuar en fase de investigación y monitorización (12).

DISCUSIÓN

A nivel mundial, existe un gran impacto y alta carga de la enfermedad con respecto al manejo de pacientes pediátricos con LLA. Recientes investigaciones han sido diseñadas y otros temas de tratamiento aún son motivo de estudio, con el fin de identificar y establecer las mejores opciones terapéuticas, con mejores beneficios para el paciente y su familiar, menores efectos secundarios y bajos costos para los sistemas de salud de cada país en general.

Varias de estas investigaciones científicas son realizadas en pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo, que no alcanzan remisión luego de la primera fase o que presentan ERM detectable después de la misma o durante el tratamiento, siendo refractarios al manejo o cursando con recaídas (16). Actualmente, el alo-TPH como tratamiento en LLA recurrente o con estos criterios descritos reporta importantes controversias en la literatura (16).

En un estudio realizado por Schrappe y cols (21), en centros de Europa, América del norte y Asia, entre los años 1985 y 2000, en 44,017 niños y adolescentes con nuevo diagnóstico de LLA, con falla en la fase de inducción en 1041 (2,4%) de ellos, identificaron que el alo-TPH tuvo asociación con mejores resultados de LLA de células T, cuando lo compararon solo con quimioterapia; mientras que los pacientes con LLA con células B tuvieron mejores resultados con quimioterapia. En ese contexto, Eckert y cols. (22) obtuvieron resultados similares, al estudiar 99 pacientes con LLA, cuyo valor de EMR al final de la inducción fue $\geq 10^{-3}$ por lo que fueron seleccionados para recibir alo-TPH; identificando supervivencia libre de enfermedad (SLE) en cerca del 64%, con reducción de incidencia de recaída a los 8 años desde 59% a 27% ($p < 0,001$).

Pudiendo señalar, que existe una mejoría en el pronóstico de pacientes con LLA con irregular respuesta al tratamiento, cuando reciben alo-TPH. Sin embargo, también se ha descrito que los pacientes sometidos a alo-TPH tienen riesgo elevado de aparición de tumores sólidos subsecuentes, lo que mantiene ciertas

restricciones con su uso o se recomienda su administración con otras medicaciones como la quimioterapia.

Gabriel y cols. (23), en un estudio de casos y controles realizado entre 1976 y 2008, que incluyó 8720 pacientes pediátricos tratados con alo-TPH, donde 59 presentaron tumores del sistema nervioso central (SNC), pudieron identificar que los pacientes que fueron sometidos a esta terapia tuvieron un riesgo 33 veces más elevado de cursar con aparición de tumores del SNC cuando se compararon con la población general ($p < 0,001$). Contrario a ello, Hamidieh y cols (24) llevaron a cabo un estudio de corte transversal en Irán, entre 1991-2001, en 161 niños, donde señalaron que al comparar a los pacientes con tumores del SNC que recibieron este tratamiento solo, con los que recibieron alo-TPH e irradiación corporal no total, no hubo diferencia estadísticamente significativa en recaída a cinco años (44% vs 41,8%), supervivencia libre de enfermedad (48,1% vs 43,3%) y supervivencia global (SG) (51,9% vs 47,0%), con $p < 0,05$. Permitiendo señalar las controversias existentes con respecto lesiones neurológicas secundarias.

Por otro lado, en pacientes pediátricos que han recibido manejo con células hematopoyéticas, también han presentado recurrencia o recaída de la LLA, con requerimiento de una segunda dosis o un rescate con alo-TPH, evidenciando en muchos casos mejoría de supervivencia de la enfermedad (25); por lo cual ha seguido bajo disertación.

Kuhlen y cols (25), en Austria, al estudiar 242 niños con LLA recurrente posterior a recibir tratamiento con alo-TPH encontraron SLE a 3 años de 15% y SG de 20%, señalando que casi la mitad de los participantes recibió terapia de rescate con una segunda alo-TPH y otra proporción manejo paliativo, identificando la segunda alo-TPH como un factor pronóstico importante para la SLE y SG al realizar análisis multivariado. Hallazgos similares a los descritos por Yaniv y cols (26), quienes entre los años 2004 y 2013 en Europa, en 214 niños con diagnóstico de LLA recurrente, que recibieron rescate con segunda dosis de alo-TPH hallaron a los dos años, SG de 43% y SLE de 33% y a los cinco años, SG de 33% y SLE de 31%, con mejor respuesta cuando se comparaban con otro tipo de leucemia.

Concordando con los resultados de Mateos y cols (27), en una revisión de pacientes con LLA sometidos a alo-TPH, durante 25 años en Australia, quienes documentaron SLE de 31,6-64,8% y SG de 41,8-78,9%, con p valor <0,05, con reducción en la mortalidad relacionada con el trasplante, sin variaciones en la recaída posterior a este tratamiento.

No obstante, sus resultados difieren de Oskarsson y cols. (28), quienes en países nórdicos, al estudiar 483 niños con LLA con recaída, que recibieron tratamiento curativo, identificaron que 10,2% murieron por causas relacionadas con el mismo, reportando el haber recibido alo-TPH como un factor de riesgo para mortalidad asociada al tratamiento [HR 4,64; IC95%:2,17-9,92], lo que podría hacer pensar que si bien existen importantes beneficios, no se descarta la existencia de condiciones asociadas a la terapia, que aumentan el riesgo de mortalidad en algunos grupos de pacientes (29).

Crotta y cols. (30), en un estudio retrospectivo en Estados Unidos, con población entre 3 a 21 años con LLA tipo B, recurrente o recidivante, y que fueron sometidos a primer alo-PTH entre 2009 y 2013, señalaron que en 1349 participantes la supervivencia a tres años después del tratamiento fue 63,1% (IC95%: 60,2%-65,8%), con recaída posterior al tratamiento de 29,2%, con mediana de supervivencia de 7,4 meses y de los cuales, 25 pacientes desarrollaron neoplasias secundarias predominando las linfoproliferativas.

Con ello, se puede establecer que si bien el uso de alo-TPH es una buena medida para pacientes con recurrencia de la enfermedad, se debe prescribir con cautela, puesto que se han descrito efectos no deseados, incluso con alteraciones en la mortalidad de los pacientes por lo que deben ser realizadas futuras investigaciones.

Finalmente, son varios aspectos que deben ser tenidos en cuenta para el abordaje terapéutico de la LLA en pediatría. Como líneas de futuros estudios, destacan indagar acerca del impacto de las características del donante en la terapia alo-TPH, la efectividad del uso de alo-TPH sólo o en conjunto con las nuevas terapias

como las inmunomoduladoras, y establecer de forma definitiva su relación en términos de mortalidad de pacientes pediátricos con LLA sometidos a alo-TPH.

CONCLUSIONES

Distintas son las opciones de tratamiento de la LLA en pediatría, entre ellas destaca el trasplante de progenitores hematopoyéticas alogénico (alo-TPH), con el cual se ha logrado identificar mejoría en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, no obstante, algunos autores han descritos su relación con presencia de tumores a nivel de sistema nervioso central y relación con mortalidad, por lo que su uso debe ser individualizado en cada paciente y debe continuarse su investigación hasta establecer un concepto definitivo con respecto a estas discrepancias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Figueroa SC, Kennedy CJ, Wesseling C, Wiemels JM, Morimoto L, Mora AM. Early immune stimulation and childhood acute lymphoblastic leukemia in Costa Rica: A comparison of statistical approaches. *Environ Res* [Internet]. 2020;182:109023. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109023>
2. Caniza MA, Jiménez de Samudio A, Samudio M. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr (Asunción)*. 2016;43(1):18–26.
3. Jaime-Pérez JC, García-Arellano G, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Revisiting the complete blood count and clinical findings at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: 10-year experience at a single center. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2019;41(1):57–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.05.010>
4. Balliot J, Morgan M, Cherven B. Caring for the Pediatric, Adolescent, or Young Adult Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2019;35(6):150956. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150956>
5. Heikamp EB, Pui CH. Next-Generation Evaluation and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr* [Internet]. 2018;203:14-24.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.039>
6. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2017;74(1):13–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.07.007>
7. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2020;395:1146–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1)
8. Sarmiento-Urbina IC, Linares-Ballesteros A, Contreras-Acosta A, Cabrera-Bernal EV, Pardo-González CA, Uribe-Botero GI, et al. Resultados del Protocolo ACHOP 2006 en los niños con leucemia linfoblástica aguda en la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia de Bogotá, en el periodo 2007 - 2012. *Iatreia*. 2019;32(2):71–81.
9. Navarrete-meneses P, P P-V. Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(4):243–64.
10. Villalba Toquica C del P, Martínez Silva PA, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. *Pediatr* [Internet]. 2016;49(1):17–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.01.002>
11. Cangerana Pereira FA, Mirra AP, Dias De Oliveira Latorre M do R, de Assunção JV. Environmental risk factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Rev Cienc Salud*. 2017;15(1):129–44.
12. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2018;60(1):4–12.

13. Lepe-Zúñiga JL, Jerónimo-López FJ, Hernández-Orantes JG. Características citopatológicas de la leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(2):122–33.
14. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2016;11(5):385–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-016-0337-y>
15. Testi AM, Attarbaschi A, Valsecchi MG, Möricke A, Cario G, Niggli F, et al. Outcome of adolescent patients with acute lymphoblastic leukaemia aged 10–14 years as compared with those aged 15–17 years: Long-term results of 1094 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Eur J Cancer.* 2019;122:61–71.
16. Barba P, Elorza I. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la era de las nuevas terapias en la leucemia linfoblástica aguda. *Med Clin* [Internet]. 2019;153(1):28–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.017>
17. Balduzzi A, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Yesilipek A, Sedlacek P, et al. Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia from a Matched Donor versus an HLA-Identical Sibling: Is the Outcome Comparable? Results from the International BFM ALL SCT 2007 Study. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2019;25(11):2197–210.
18. Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev.* 2019;38(4):595–610.
19. Trujillo ÁM, Linares A, Sarmiento IC. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Rev Fac Med.* 2016;64(3):417–25.
20. Mirones I, Moreno L, Patiño-García A, Lizeaga G, Moraleda JM, Toribio ML, et al. Inmunoterapia con células CAR-T en hematooncología pediátrica. *An Pediatr.* 2020;In press,(xx).
21. Schrappe M, Hunger S, Pui C-H, Saha-Vaskar, Gaynon P, Baruchel A, et al. Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2012;366:1371–81.
22. Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol.* 2013;31(21):2736–42.
23. Gabriel M, Shaw BE, Brazauskas R, Chen M, Margolis DA, Sengelov H, et al. Risk Factors for Subsequent Central Nervous System Tumors in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant: A Study from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transpl* [Internet]. 2017;23(8):1320–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.04.004>
24. Hamidieh AA, Monzavi SM, Kaboutari M, Behfar M, Esfandbod M. Outcome Analysis of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Total Body Irradiation-Free Allogeneic Hematopoietic Stem Cell

- Transplantation: Comparison of Patients with and Without Central Nervous System Involvement. *Biol Blood Marrow Transpl* [Internet]. 2017;23(12):2110–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.08.036>
25. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol*. 2018;180(1):82–9.
 26. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, Dalissier A, Corbacioglu S, Zecca M, et al. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2018;24(8):1629–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.002>
 27. Mateos M, O'Brien T, Oswald C, Gabriel M, Ziegler D, Cohn R, et al. Transplant-Related Mortality Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: 25-Year Retrospective Review. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1520–7.
 28. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Frandsen TL, Hellebostad M, et al. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4):1–10.
 29. Zhang BL, Zhou J, Lyu TX, Gui RR, Zu YL, Yu FK, et al. Efficacy and influencing factors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treatment of 71 children with leukemia. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(7):860–4.
 30. Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018;34(3):435–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1384373>

TABLAS

Tabla 1. Clasificación del riesgo de LLA según las características genómicas

Bajo	Intermedio	Alto
LLA-B	LLA-B	LLA-B
Cariotipo hiperdiploide > 50 Fusión ETV6-RUNX1 t(12;21)(p13;q22) Trisomía 4 & 10	Fusión de genes ZNF384 Desregulación DUX4 y EGR Fusión TCF3-PBX1 t(1;19)(q23;p13)	Fusión de genes relacionados con MEF2D Mutaciones TP53, IKZF1 Cariotipo hipoploide < 44 Otros
LLA-T	LLA-T	LLA-T
Mutaciones NOTCH1/FBXW7	Inactivación PTEN Re-estructuración MLL	Precursor de células T temprano

***Tomado (5)**

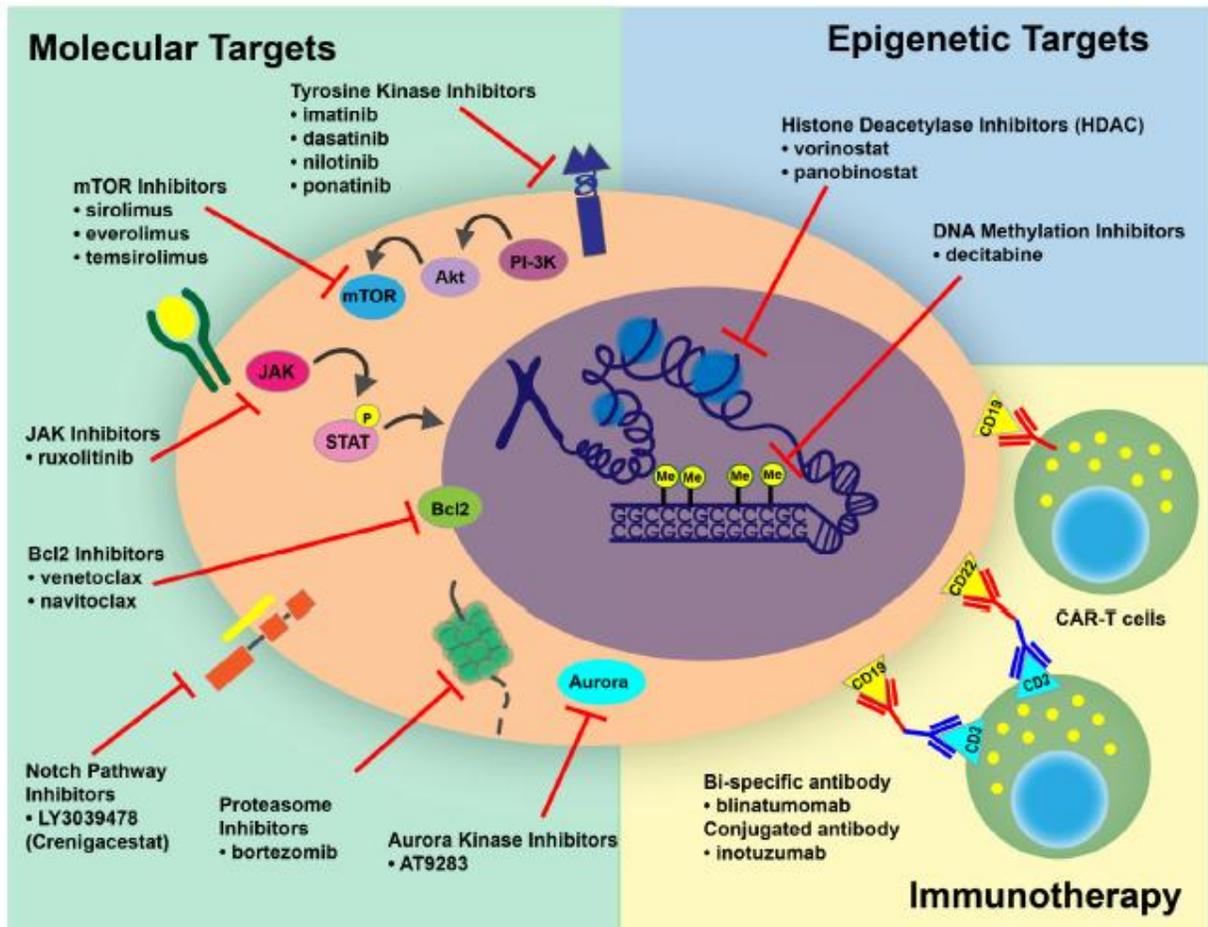
Tabla 2. Tratamiento de LLA según las distintas fases

Inducción	Consolidación	Intensificación	Mantenimiento
Glucocorticoide	Glucocorticoide	Glucocorticoide	Glucocorticoide
Vincristina	Metotrexate-Altas dosis	Vincristina	Metotrexate
L-asparaginasa	Citarabina-Bajas dosis	Asparaginasa	Mercaptopurina
Antraciclina	Asparaginasa	Antraciclina	Vincristina
Quimioterapia intratecal	Quimioterapia intratecal	Quimioterapia intratecal	Quimioterapia intratecal

***Tomado (7)**

FIGURAS

Figura 1. Dianas terapéuticas de LLA en pediatría



Tomado de (5)