

Estrategias terapéuticas en leucemia linfoblástica aguda infantil: evaluación, resultados y perspectivas

Therapeutic Strategies in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Evaluation, Outcomes, and Perspectives

Cinthy del Cisne Vega Moreno^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0085-6154>

Chelsy Nicole Barros Zamora² <https://orcid.org/0009-0000-5592-5981>

Lisette Emileny Quizhpe Palaquibay³ <https://orcid.org/0009-0006-2764-0552>

Julixa Carolina Espinoza Montecé⁴ <https://orcid.org/0009-0007-4594-6958>

Diana Carolina Franco Ramírez⁵ <https://orcid.org/0000-0002-1208-418X>

¹Instituto Superior Tecnológico Argos, Babahoyo, Los Ríos, Ecuador.

^{2,5} Hospital General del IESS Babahoyo, Los Ríos, Ecuador.

³ Veris, Guayaquil, Guayas, Ecuador.

⁴ Investigadora independiente, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: c_vega@tecnologicoargos.edu.ec

RESUMEN

Introducción: La primera causa de muerte en las edades pediátricas es el cáncer infantil, proceso neoplásico en niños y adolescentes, siendo las leucemias las más frecuentes. Los avances más recientes en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas han mejorado la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes.

Objetivo: Examinar los avances en el manejo terapéutico de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos.

Métodos: Se realizó una búsqueda descriptiva y analítica de la literatura científica publicada recientemente en bases de datos médicas, como PubMed y Scopus. Se hizo un análisis cualitativo de los datos encontrados.

Resultados: Los estudios moleculares y genéticos han caracterizado la enfermedad permitiendo una estratificación de riesgo con terapias más correctas. Un escalón principal del tratamiento continúa siendo la quimioterapia, la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales y células T con Receptor de Antígeno Quimérico han demostrado resultados alentadores. Los inhibidores de la tirosina cinasa han mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo. En los pacientes con alto riesgo el trasplante de células madre hematopoyéticas se considera una opción viable, enfoque que ha sido objeto de investigaciones recientes para mejorar su eficacia y reducir complicaciones asociadas.

Conclusiones: Los avances recientes han transformado el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica, siendo prioridad el acceso equitativo a estas terapias y continuar investigando para minimizar los efectos adversos.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda; manejo terapéutico pediátrico; quimioterapia

ABSTRACT

Introduction: Childhood cancer is the leading cause of mortality in pediatric ages, with leukemias being the most frequent types. Recent developments in the treatment of acute lymphoblastic leukemia have led to improved survival rates and

better quality of life in these patients.

Objective: To examine the latest advances in the therapeutic management of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents.

Methods: A descriptive and analytical search of updated scientific literature was conducted in medical databases such as PubMed and Scopus, followed by a qualitative analysis of the gathered data.

Results: Molecular and genetic studies have enabled more accurate risk stratification, guiding targeted therapies that enhance outcomes. Chemotherapy remains the mainstay of treatment, though immunotherapy with monoclonal antibodies and Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy have shown promising results. Likewise, tyrosine kinase inhibitors have significantly improved prognosis in patients harboring the Philadelphia chromosome. For high-risk cases, hematopoietic stem cell transplantation stands out as an effective option, backed by recent evidence on its ability to reduce relapse and complications.

Conclusions: Recent advances have reshaped the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia, emphasizing equitable access to these therapies. Further research is still needed to minimize adverse effects and optimize clinical responses.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; pediatric therapeutic management; chemotherapy.

Recibido: 04/02/2025

Aprobado: 23/03/2025

Introducción

En la leucemia linfoblástica aguda (LLA), las células linfoides exhiben una proliferación maligna en un estadio temprano de diferenciación, lo cual conduce a una invasión progresiva de la sangre, la médula ósea e incluso otros tejidos extramedulares en el organismo. ⁽¹⁾ Este proceso neoplásico se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino, con una proporción de 2:1, y en niños, destacándose dos picos de incidencia: el primero entre el primer y cuarto año de vida y el segundo entre los 15 y 39 años. ⁽¹⁾ Según diferentes estudios epidemiológicos, la LLA es la neoplasia más habitual en menores de 14 años, aportando poco más de la tercera parte de los diagnósticos de cáncer infantil. A escala mundial, se estima una incidencia de 3 casos anuales por cada 100 000 niños menores de 15 años, reflejando así la significancia de esta enfermedad en el ámbito pediátrico. ⁽²⁾

El origen de la LLA se considera multifactorial y complejo, ya que abarca alteraciones en genes reguladores de la linfopoyesis —tales como Ikaros (IKZF1), PAX5, EGF, RUNX1 y DUX4—, junto con anomalías citogenéticas específicas (por ejemplo, la trisomía 21) y diversas mutaciones vinculadas a fenómenos de catástrofe cromosómica, como la presencia del cromosoma Filadelfia (también designada LAL-Ph+). ^(3,4) Estos hallazgos han permitido estratificar poblaciones de riesgo y, particularmente, identificar a aquellos pacientes que muestran resistencia o fracaso ante la quimioterapia habitual. Además, se ha observado que ciertas anomalías citogenéticas se correlacionan con la edad, de modo que las alteraciones en el cromosoma 11 son más frecuentes en lactantes, mientras que el cromosoma Filadelfia se encuentra con mayor incidencia en adultos, alcanzando incluso más de la mitad en mayores de 60 años. ^(3,4)

En Europa, aproximadamente un 25-30 % de los casos pediátricos de cáncer corresponden a la LLA, con una incidencia anual calculada en 3,7 casos por cada 100 000 niños menores de 15 años. ^(5,6) Tales datos forman parte de las estadísticas reflejadas en el estudio EURO CARE-6, donde se describen ligeras variaciones en la

incidencia entre países y se destaca que el norte de Europa presenta tasas más elevadas, probablemente debido a factores genéticos y ambientales. Asimismo, este estudio indica una tendencia al alza en la supervivencia a largo plazo, en gran medida gracias al diagnóstico temprano y a la disponibilidad de esquemas terapéuticos avanzados. ^(5,6)

En Estados Unidos, la incidencia de LLA en niños menores de 15 años se aproxima a 3,4 casos por cada 100 000, mostrándose un pico entre los 2 y 5 años. Este tipo de leucemia parece ser más prevalente en la población hispana y menos frecuente en afroamericanos. ^(7,8) El mejor conocimiento de la enfermedad, aunado a la implementación de protocolos integrales de tratamiento, ha contribuido a un descenso sustancial de la mortalidad en las últimas décadas, logrando tasas de supervivencia a 5 años cercanas al 90 % en instituciones especializadas. ^(7,8)

Por su parte, en Cuba la LLA es el cáncer más frecuente en la infancia, representando alrededor del 30 % de los diagnósticos oncológicos pediátricos anuales. ^(6,9) Reportes recientes señalan una incidencia de 3 a 4 casos por cada 100 000 niños menores de 15 años, en sintonía con las cifras globales. ^(6,9) La mejoría en la mortalidad durante las últimas décadas puede atribuirse, en gran medida, a la adopción de protocolos de tratamiento estandarizados y accesibles dentro del sistema de salud pública, lo cual ha posibilitado alcanzar una supervivencia a 5 años que supera el 75 % en centros especializados. ^(6,9)

En lo que respecta al cuadro clínico, la progresión de la enfermedad puede variar entre pacientes, pero con frecuencia los signos y síntomas aparecen de manera repentina a lo largo de 2 o 3 semanas. Este periodo agudo suele incluir la aparición de un síndrome anémico, manifestaciones hemorrágicas, fiebre persistente y signos de infiltración como hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías, llegando incluso a presentarse ensanchamiento mediastinal. ^(7,10,11) Además, se corre el riesgo de desarrollar el síndrome de lisis tumoral, sobre todo en pacientes que presentan leucocitosis elevada al diagnóstico, mientras que las infiltraciones en el sistema

nervioso central pueden desencadenar manifestaciones neurológicas considerables. (7,10,11)

La confirmación diagnóstica de la LLA exige un enfoque integral, que contempla la realización de hemogramas completos —donde a menudo se detectan anemia, trombocitopenia y variaciones en la cifra de leucocitos—, así como la identificación de blastos en sangre periférica. No obstante, la prueba determinante es el estudio de aspirado y biopsia de médula ósea, complementado con análisis citomorfológicos, citogenéticos y citometría de flujo. (8,12) Varios trabajos cubanos han resaltado la trascendencia de clasificar la LLA según marcadores inmunofenotípicos como CD10 y CD19, ya que su identificación permite establecer tratamientos individualizados en función de los rasgos biológicos de la enfermedad. (8,12)

Otra consideración importante en la práctica clínica es la clasificación de la LLA según el riesgo de recaída: estándar, alto o muy alto. En esta categorización influyen factores como la edad al diagnóstico, el recuento leucocitario y la presencia de alteraciones genéticas o moleculares específicas. Según estos criterios, es posible adaptar la intensidad de la terapia y, por ende, optimizar la respuesta y el perfil de toxicidad. (8,13)

El tratamiento de la LLA en la población pediátrica, que se extiende habitualmente durante dos a tres años, se organiza de manera secuencial en tres fases fundamentales: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. La quimioterapia —basada en fármacos como antraciclinas, alcaloides de la vinca, agentes alquilantes y antimetabolitos— sigue siendo el pilar central de la terapia, aunque con el tiempo se han incorporado agentes biológicos e inmunoterapéuticos para potenciar su eficacia. Entre ellos se cuentan anticuerpos monoclonales, como el rituximab (anti-CD20), inhibidores de la tirosina cinasa (orientados contra BCR-ABL1) y, más recientemente, esquemas con anticuerpos biespecíficos como blinatumomab, los cuales han mostrado resultados alentadores. (14,15) Paralelamente, las investigaciones actuales también examinan la utilidad del trasplante de células

madre hematopoyéticas en pacientes con alto riesgo, buscando perfeccionar su efectividad y disminuir las complicaciones asociadas. ^(14,15)

Dado lo complejo y heterogéneo de este tipo de leucemia en la población infantil, así como la elevada incidencia y los desafíos que conlleva su manejo a nivel mundial, resulta esencial disponer de un análisis actualizado sobre las intervenciones terapéuticas y el impacto que estas pueden tener en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, el presente artículo revisa de manera sistemática la evidencia disponible, con el fin de examinar los avances en el manejo terapéutico de la LLA en pacientes pediátricos, identificar las brechas de conocimiento y aportar herramientas para la detección temprana, el abordaje individualizado y la prevención de complicaciones. Además, se pretende enfatizar la importancia de un acceso equitativo a las terapias de vanguardia y el desarrollo de nuevos estudios que continúen perfeccionando la atención integral de esta enfermedad. En consecuencia, el objetivo específico de este estudio radica en describir y evaluar críticamente las principales estrategias de tratamiento —desde la quimioterapia convencional hasta los más recientes aportes inmunoterapéuticos— y determinar cómo dichas innovaciones contribuyen a mejorar la tasa de supervivencia y el bienestar general de la infancia afectada por LLA.

Métodos

En consonancia con las directrices establecidas en la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), se diseñó un proceso sistemático de búsqueda, selección y análisis de la literatura científica enfocada en el manejo terapéutico de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos. Inicialmente, se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus, SciELO y LILACS, con el propósito de abarcar tanto estudios de amplia difusión internacional como literatura regional de interés. Para ello, se estableció un intervalo de publicación que abarcó principalmente de 2015 a 2025, aunque no se descartaron

informes previos a dicho periodo si ofrecían información relevante. A fin de maximizar la precisión de la búsqueda, se combinaron términos controlados (MeSH y DeCS) y términos libres con operadores booleanos (AND, OR, NOT). Algunas de las palabras clave incluyeron "*acute lymphoblastic leukemia*," "*pediatric therapeutic management*," "*chemotherapy*," "*CAR-T therapy*" e "*immunotherapy*", entre otras.

Se establecieron criterios de elegibilidad con el fin de asegurar la calidad y pertinencia de los estudios. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales (cohortes y casos y controles), revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías clínicas y revisiones bibliográficas que aportaran datos concretos sobre la efectividad y seguridad de diferentes estrategias de tratamiento en la LLA pediátrica. Los participantes debían ser niños y adolescentes con diagnóstico confirmado de LLA, sin restricción de sexo ni región geográfica. Entre las intervenciones de interés se contemplaron tanto la quimioterapia convencional como las terapias dirigidas (inmunoterapias, inhibidores de la tirosina cinasa, trasplante de células madre hematopoyéticas, entre otras). Los comparadores incluían el manejo estándar o la ausencia de ciertas intervenciones vanguardistas, según el diseño y alcance de cada estudio. Se consideraron como desenlaces primordiales la tasa de supervivencia global y la libre de progresión, la enfermedad residual mínima, la tasa de recaídas y los efectos adversos. Respecto al idioma, se incluyeron trabajos publicados en español o en inglés. Se excluyeron investigaciones de baja calidad metodológica, artículos que duplicasen información de estudios ya revisados y textos centrados solo en población adulta.

Con el fin de garantizar una selección objetiva y transparente de la literatura, se empleó un proceso riguroso en varias fases. En primer lugar, se eliminaron las referencias repetidas mediante el uso de un gestor bibliográfico. A continuación, se realizó un cribado inicial de títulos y resúmenes por parte de dos revisores independientes, descartando aquellas publicaciones que no se ajustaban a los

criterios de inclusión o que no abordaban específicamente la población pediátrica con LLA. En el paso siguiente, se procedió a la lectura completa de los artículos preseleccionados, confirmando su idoneidad para la revisión. Cualquier discrepancia que surgió en esta fase se resolvió por consenso o con la intervención de un tercer evaluador.

Para la extracción de datos, se diseñó una tabla estándar que permitió registrar de forma homogénea los aspectos principales de cada estudio (autores, año de publicación, población, diseño, número de participantes, intervenciones, duración del seguimiento, variables de desenlace y resultados más relevantes). Con base en dicha tabla, se procedió al análisis cualitativo de la información, agruparon los hallazgos según las modalidades terapéuticas y se evaluó la eficacia y seguridad de los distintos abordajes. En aquellos estudios donde se reportaron desenlaces heterogéneos o no comparables, se optó por una síntesis narrativa que enfatizara las fortalezas y limitaciones de la evidencia disponible.

Asimismo, se realizó una evaluación del riesgo de sesgo, adaptando herramientas reconocidas según el tipo de diseño de cada investigación (por ejemplo, la herramienta de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos o la Newcastle-Ottawa Scale para estudios observacionales). Esta valoración permitió ponderar la solidez metodológica y la validez interna de los estudios antes de integrarlos en la síntesis final, lo cual resultó esencial para la interpretación de resultados.

Por último, se elaboró un diagrama de flujo conforme a las indicaciones PRISMA para exponer de manera transparente las etapas de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de estudios. Dicho flujograma reflejó el número total de referencias encontradas, las que fueron eliminadas por duplicado o por no cumplir los criterios de inclusión, y los artículos seleccionados finalmente. Con este enfoque se busca garantizar un mayor rigor científico y una trazabilidad clara del proceso, sentando las bases para la aplicación de los hallazgos en la práctica clínica y el avance en la

investigación de la LLA pediátrica.

Resultados

Durante los últimos años, el abordaje terapéutico de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica ha experimentado avances significativos, reflejados en mayores tasas de supervivencia y en una notable mejoría de la calidad de vida de los pacientes (figura 1). En la actualidad, se reporta que la supervivencia libre de enfermedad a cinco años puede superar el 90 % en contextos donde se cuenta con protocolos modernos y estandarizados, junto con un diagnóstico precoz y un manejo multidisciplinario. ⁽¹²⁾

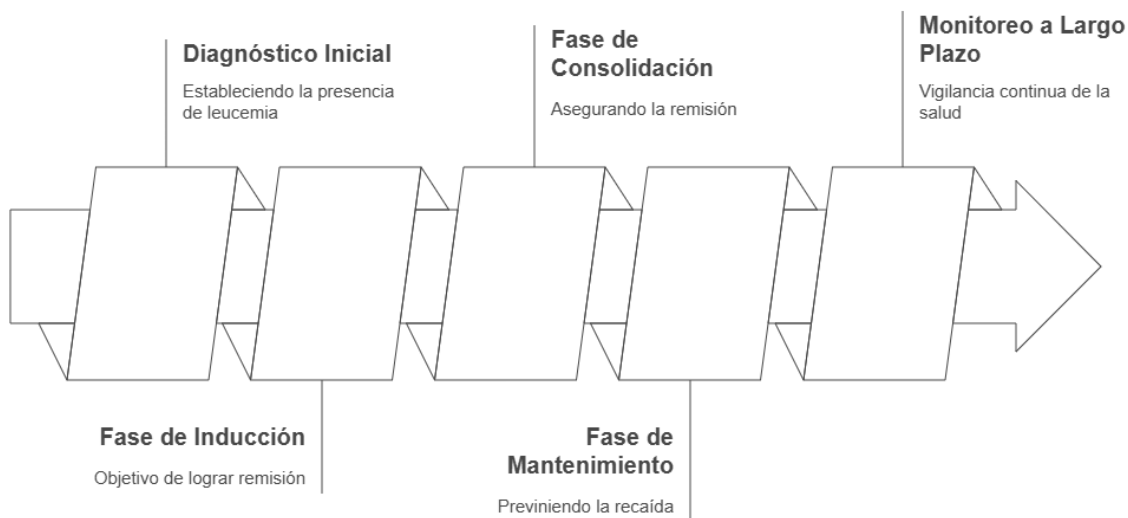


Fig. 1. Proceso de tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda.

Revollo y colaboradores plantean que la quimioterapia constituye la base fundamental del tratamiento de la LLA, con dos objetivos principales: alcanzar una remisión completa y erradicar la enfermedad mínima residual, a fin de prevenir recaídas. ⁽¹³⁾ Dicho enfoque se organiza en dos etapas clave: la inducción, orientada a lograr la remisión inicial, y la fase posremisión, que comprende la consolidación (o intensificación) y el mantenimiento. Además, se subraya la necesidad de

profilaxis del sistema nervioso central, dada la alta probabilidad de infiltración y recidiva en esta localización.

En diversos estudios recientes, la incorporación de análisis genéticos y moleculares ha permitido estratificar a los pacientes en categorías de bajo, intermedio y alto riesgo, lo que se traduce en regímenes de quimioterapia ajustados a las características biológicas de cada caso. ^(16,17) Así, los niños con marcadores favorables (p. ej., hiperdiploidía o alteraciones en ETV6-RUNX1) suelen responder adecuadamente a esquemas menos intensivos, mientras que aquellos con anomalías como BCR-ABL1 (cromosoma Filadelfia) precisan pautas terapéuticas más agresivas. Gracias a estos ajustes, la tasa de remisión inicial ha alcanzado más del 85% en pacientes de alto riesgo sometidos a tratamientos intensificados, con una supervivencia global a cinco años cercana al 70 %. ⁽¹⁸⁾

La figura 2 representa el proceso de estratificación del riesgo en la leucemia linfoblástica aguda pediátrica mediante círculos concéntricos. En el centro se representan los datos clínicos básicos para la clasificación, mientras que cada círculo exterior indica un nivel mayor de riesgo (estándar, alto y muy alto). De forma paralela, se aumenta la intensidad terapéutica: desde la quimioterapia convencional, pasando por la inmunoterapia, hasta la quimioterapia intensiva o el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en los casos con riesgo más elevado.



Fig. 2. Estratificación del riesgo en LLA pediátrica.

Ensayos clínicos multicéntricos han evaluado, además, la posibilidad de reducir la intensidad de la quimioterapia en los pacientes que exhiben una respuesta temprana óptima, con el fin de disminuir la toxicidad a largo plazo. ^(19,20) Paralelamente, el uso de agentes como la asparaginasa pegilada y moduladores epigenéticos está siendo analizado para diseñar intervenciones más selectivas y con menores efectos adversos.

La inmunoterapia se ha vuelto un componente clave para pacientes con LLA refractaria o en recaída. En particular, blinatumomab —un anticuerpo biespecífico anti-CD19— ha demostrado tasas de remisión completa superiores al 80 % en grupos con enfermedad resistente, especialmente cuando se emplea como puente hacia el trasplante de progenitores hematopoyéticos. ^(16,17) Asimismo, el uso de células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T), como tisagenlecleucel, ha revolucionado el panorama terapéutico. Aunque el síndrome de liberación de citocinas constituye un efecto adverso frecuente, la introducción de tocilizumab y corticosteroides en el manejo de complicaciones ha contribuido a mejorar la seguridad de estas terapias. ^(20,21) En ciertos ensayos, se han reportado respuestas completas de larga duración en pacientes pediátricos que no respondían a otras alternativas terapéuticas. ⁽¹⁷⁾

Los niños con cromosoma Filadelfia positivo se benefician del empleo de inhibidores de la tirosina cinasa, que han mejorado de forma notable su pronóstico. ⁽¹⁸⁾ Por otro lado, el trasplante de células madre hematopoyéticas conserva su rol fundamental en casos de alto riesgo o recaída, incluso cuando se opta por donantes haploidénticos o con compatibilidad HLA parcial. ⁽¹⁹⁾ Los avances en profilaxis contra la enfermedad injerto contra huésped han reducido las complicaciones postrasplantes, y se investiga en la actualidad cómo optimizar su eficacia para elevar la supervivencia global sin incrementar la toxicidad. ⁽⁸⁾

La figura 3 ofrece una visión esquemática de las principales opciones terapéuticas para la leucemia linfoblástica aguda en pediatría. En el nodo central se representa el tratamiento de referencia, mientras que en los nodos circundantes se muestran los diferentes enfoques dirigidos, como los anticuerpos monoclonales (por ejemplo, blinatumomab), las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T), los inhibidores de la tirosina cinasa y el trasplante de células madre hematopoyéticas. Este diseño radial permite apreciar de un solo vistazo cómo cada estrategia complementa o potencia la eficacia del tratamiento base.



Fig. 3. Terapias dirigidas al tratamiento de las LLA.

La monitorización de la enfermedad residual mínima se ha consolidado como una herramienta esencial para predecir recaídas y personalizar el tratamiento. El

perfeccionamiento de técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación de nueva generación ha permitido detectar cantidades ínfimas de células leucémicas, ofreciendo la posibilidad de intervenir de manera temprana y ajustada a cada paciente. ⁽²²⁾

La figura 4, que se muestra a continuación ilustra, de manera resumida, el proceso de seguimiento de la enfermedad residual mínima (ERM) en la leucemia linfoblástica aguda infantil. El diagrama avanza en sentido vertical, partiendo del inicio del tratamiento para luego plantear bifurcaciones según los niveles de ERM detectados al finalizar la fase de inducción. Cuando la ERM es persistente o elevada, se contemplan ajustes terapéuticos (intensificación, anticuerpos, CAR-T o trasplante de progenitores hematopoyéticos), mientras que, ante una ERM negativa, se continúa con el protocolo establecido. De esta forma, el esquema pone de relieve la importancia de la monitorización molecular como punto decisivo para adecuar la estrategia clínica e intentar mejorar los desenlaces en la población pediátrica afectada.

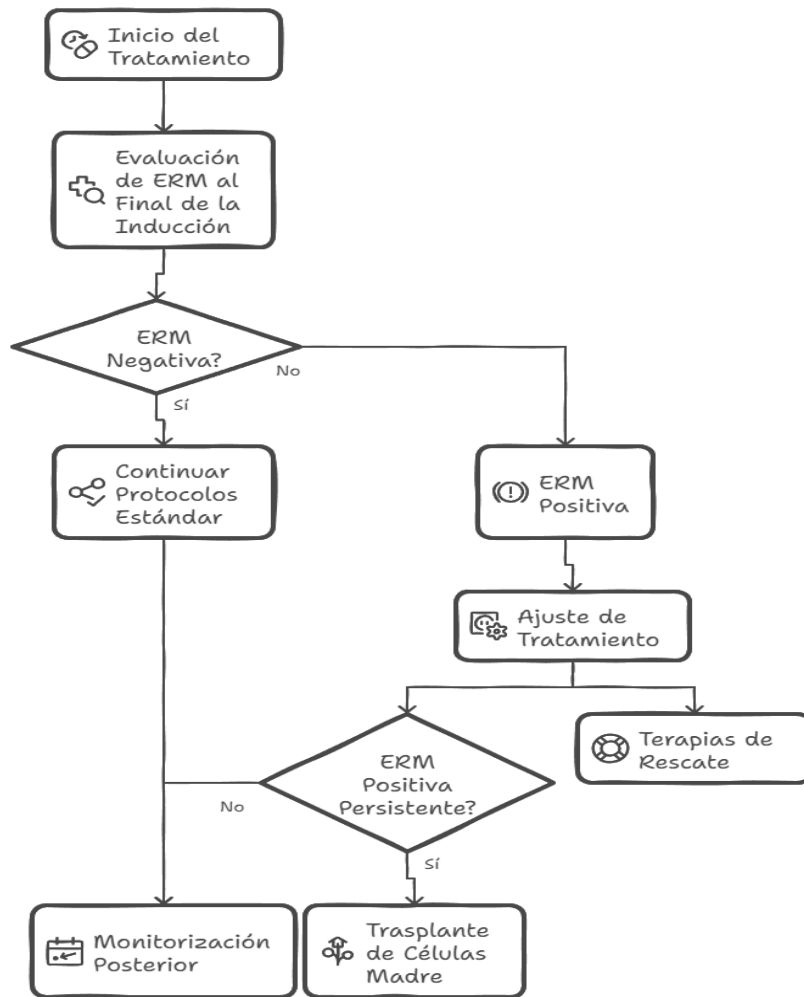


Fig. 4. Algoritmo simplificado para monitorizar la enfermedad residual mínima (ERM) en LLA pediátrica.

Por último, la experiencia clínica en equipos multidisciplinarios ha contribuido al desarrollo de soportes integrales, abarcando el control de infecciones, la atención nutricional y el abordaje psicosocial. Estas mejoras inciden en la reducción de efectos adversos relacionados con la quimioterapia y en el aumento de la supervivencia, a la par que elevan la calidad de vida de los niños afectados. ⁽²²⁾

En suma, los resultados actuales indican que la confluencia de quimioterapia, inmunoterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos y estrategias de seguimiento molecular han permitido alcanzar metas terapéuticas cada vez más ambiciosas en la LLA pediátrica. No obstante, persisten desafíos en cuanto a la accesibilidad de las terapias más novedosas y la gestión de sus posibles

complicaciones, aspectos que exigen esfuerzos de investigación y colaboración internacional continuos.

Discusión

La leucemia linfoblástica aguda se mantiene como una de las principales causas de cáncer infantil en el ámbito global, aunque su pronóstico ha mejorado de forma notable en las últimas décadas. La complejidad de la enfermedad, sumada a la heterogeneidad en la respuesta terapéutica de cada paciente, sigue planteando interrogantes para la comunidad médica. Rivera y colaboradores destacan que el abordaje actual se basa en un enfoque multidisciplinario que involucra quimioterapia intensiva como primera línea, inmunoterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos y una meticulosa monitorización de la enfermedad residual mínima. Estas modalidades, desarrolladas en los últimos años, han contribuido a elevar las tasas de supervivencia, de manera especial en pacientes con factores de riesgo o recaídas. ⁽²³⁾

Por su parte, Díaz y su equipo de investigadores señalan que la quimioterapia continúa siendo el recurso inicial de mayor relevancia para la mayoría de los casos de LLA. Por otro lado, Gil y González, en un estudio que se realizó en Cuba, notificaron que los protocolos de quimioterapia intensiva alcanzan elevadas tasas de remisión en pacientes pediátricos, aunque persisten retos relacionados con la toxicidad prolongada y las complicaciones asociadas. ⁽⁷⁾ A nivel global, diversos grupos de trabajo han optimizado paulatinamente los esquemas de quimioterapia. Cruz y otros evidenciaron que la intensificación con agentes como metotrexato y citarabina, en pacientes con alto riesgo de recaída, reduce significativamente dicha probabilidad. Sin embargo, los efectos adversos —por ejemplo, neurotoxicidad e infecciones— siguen preocupando a los equipos clínicos, en particular al administrar regímenes más agresivos. ⁽²³⁾

La farmacogenómica es otra línea de investigación prometedora. Díaz y su equipo

resaltan que variantes genéticas como las de TPMT influyen de manera directa en la tolerancia y en la respuesta de los pacientes a fármacos esenciales, por ejemplo, la mercaptopurina. Esto ha conducido a una creciente individualización de la dosis, permitiendo mejorar la eficacia clínica y atenuar los efectos tóxicos. ⁽²⁴⁾ En este campo, la literatura estadounidense ha ido validando el empleo de biomarcadores que facilitan la personalización de la terapia. No obstante, dichas pruebas genómicas todavía no están plenamente al alcance de todas las regiones, especialmente en países donde los recursos para este tipo de exámenes resultan limitados.

La inmunoterapia ha marcado un punto de inflexión en el control de la LLA, sobre todo en pacientes con recaídas o resistencia a la quimioterapia convencional. Blinatumomab, un anticuerpo biespecífico que dirige la respuesta inmune contra las células con antígeno CD19, ha evidenciado un potencial significativo en la erradicación de células malignas, incluso en aquellos casos con enfermedad residual mínima. Investigaciones recientes llevadas a cabo en Japón registraron un 70 % de respuesta en pacientes pediátricos con LLA en recaída, dato que recalca la utilidad de la inmunoterapia en un entorno clínico de alta complejidad. ^(25,26)

Asimismo, la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) ha surgido como una alternativa promisorio para quienes presentan recaídas tempranas. Investigaciones multicéntricas en Estados Unidos, citadas por Rojas y colaboradores, determinaron que el uso de células CAR-T-19 dirigidas contra CD19 generó una tasa de respuesta completa de 80 % en menores con enfermedad refractaria. ^(16,27) Pese a su elevado potencial, el síndrome de liberación de citoquinas y otros efectos secundarios graves exigen un seguimiento clínico riguroso, lo cual encarece y dificulta su implementación en países con menos recursos. ⁽²⁸⁾

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) sigue siendo un pilar para los casos de alto riesgo o con múltiples recaídas. Investigaciones de Gutiérrez y colaboradores en Cuba documentaron un incremento notable en la supervivencia de pacientes pediátricos sometidos a TPH alogénico, principalmente por la adopción de

protocolos de acondicionamiento menos agresivos y por la optimización de la prevención de complicaciones postoperatorias, como la enfermedad injerto contra huésped. ⁽⁷⁾ A escala internacional, autores como Gómez y su equipo corroboran que la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo mejora cuando el TPH involucra donantes no emparentados, estrategia crucial para pacientes en los que la quimioterapia o la inmunoterapia no han logrado la remisión deseada. ⁽²⁹⁾ De forma complementaria, en China se han reportado tasas de supervivencia por encima del 70 % en menores que recibieron TPH alogénico en estado de remisión mínima, lo que subraya la pertinencia de esta opción en escenarios de alto riesgo. ^(24,30)

La monitorización de la enfermedad residual mínima es un aspecto clave a la hora de anticipar recaídas y personalizar los tratamientos. Técnicas de alta sensibilidad, como la citometría de flujo y la PCR, han permitido identificar minúsculas poblaciones de células leucémicas en remisión, facilitando intervenciones tempranas. En España, Ramírez y su grupo de estudio destacaron que la monitorización sistemática de ERM hizo posible escalar la terapia de manera más racional, alcanzando remisiones completas sin necesidad de recurrir a opciones tan intensivas como el TPH en un número significativo de niños. ^(27,31) Un metaanálisis realizado en Canadá reveló, además, que la detección de ERM antes de la recaída y su tratamiento con inmunoterapias específicas reduce de forma considerable la recurrencia de la enfermedad. ^(23,32)

Pese a los evidentes progresos logrados, aún persisten brechas importantes, en especial en naciones de bajos y medianos ingresos, donde los costos de terapias emergentes como CAR-T y la falta de personal capacitado dificultan su implementación. Vargas y otros plantean la necesidad de fortalecer la cooperación internacional para promover la transferencia de tecnología y recursos, de modo que las innovaciones terapéuticas alcancen a la mayoría de los centros oncológicos infantiles. ^(29,33)

Las terapias inmunológicas presentan, además, efectos adversos considerables que

no deben pasarse por alto. El síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés) y la toxicidad neurológica, con manifestaciones como encefalopatía y convulsiones, condicionan un cuidado estrecho de los pacientes, que frecuentemente requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos. Romero y colegas subrayan que, si bien el uso de tocilizumab y corticosteroides ha mejorado la gestión del CRS, el riesgo de resistencia o fracaso terapéutico sigue siendo una preocupación. ^(16,34)

Por otra parte, la incorporación de biomarcadores genéticos y moleculares en la práctica clínica rutinaria avanza hacia una medicina de precisión que oriente mejor las decisiones terapéuticas. Pese a las ventajas de estos planteamientos, continúan siendo limitados para ciertas poblaciones, por razones económicas y de infraestructura. Incluso cuando se recurre al trasplante de progenitores hematopoyéticos con buenas tasas de éxito, persiste la amenaza de complicaciones a largo plazo, como infertilidad, daño orgánico crónico o segundas neoplasias, lo que subraya la necesidad de seguimientos prolongados y protocolos de vigilancia exhaustivos. ⁽³⁵⁾

La principal contribución de los autores de este artículo radica en presentar una visión integral de los avances más recientes en el manejo de la LLA pediátrica, enfocándose en las posibilidades combinadas que ofrecen la quimioterapia, la inmunoterapia y el trasplante de progenitores hematopoyéticos, junto con el seguimiento continuo de la ERM. Este enfoque sistémico resalta la pertinencia de una intervención multidisciplinaria y sugiere la utilidad de las terapias personalizadas en la práctica clínica. Su perspectiva resulta particularmente valiosa para la comunidad científica y clínica, pues subraya la importancia de perfeccionar protocolos, garantizar la accesibilidad a los tratamientos más innovadores y diseñar estrategias que mejoren los desenlaces a largo plazo en la población infantil.

En conjunto, los hallazgos señalan que la integración de múltiples enfoques y la adecuada estratificación de los pacientes han conducido a un aumento significativo

de la supervivencia y a una mejor calidad de vida para los niños con LLA. Con todo, se requieren esfuerzos adicionales para garantizar el acceso a las terapias de vanguardia, manejar las toxicidades emergentes y generar nuevos estudios que allanen el camino hacia tratamientos aún más específicos y menos agresivos. El reto inmediato se centra en seguir avanzando en la investigación traslacional y en la cooperación internacional, a fin de que los logros científicos se traduzcan en una mejor atención clínica y en un impacto positivo en la supervivencia de la infancia afectada por esta enfermedad. ^(2,3)

Conclusiones

La leucemia linfoblástica aguda pediátrica ha experimentado avances significativos a partir de la implementación de esquemas terapéuticos integrales, donde se combinan quimioterapia, inmunoterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos. El perfeccionamiento de la estratificación de riesgo, así como la incorporación de técnicas de alta sensibilidad para monitorizar la enfermedad residual mínima, han permitido incrementar las tasas de supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Aun así, persisten retos relacionados con la equidad de acceso a tratamientos avanzados, la formación de equipos multidisciplinarios y el manejo adecuado de complicaciones, factores que condicionan la heterogeneidad en los resultados clínicos.

De cara al futuro, la profundización en enfoques de medicina de precisión y la adopción de programas de seguimiento continuo aportan una vía prometedora para reducir secuelas tardías y potenciar la efectividad de las intervenciones. La farmacogenómica y la identificación de nuevos biomarcadores configuran una línea de investigación clave, pues permiten ajustar la terapia según las características individuales de cada paciente, atenuando la toxicidad y mejorando los desenlaces clínicos. En este proceso, la colaboración internacional y la transferencia de tecnología resultan esenciales para generalizar los beneficios de estos avances a

nivel global y continuar progresando en la atención integral de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica.

Referencias bibliográficas

1. Ramos Ávila A. Factores que se relacionan con la adherencia al tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda [Internet]. Monterrey: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2023. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/25117/7/25117.pdf>
2. Soto Apaza JE. Sobrevida global en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en los establecimientos nivel III del MINSA, Arequipa, 2010-2019. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2021. Disponible en: <https://repositorio.ucsm.edu.pe/server/api/core/bitstreams/a01d51bc-c5ae-485b-a600-d973b83c5279/content>
3. Ramos Peñafiel CO, Martínez Murillo C, Pérez Sámano D, Terreros Palacios C, Gallardo Rodríguez AG, Olarte Carillo I, et al. Opciones para el tratamiento de la recaída en leucemia linfoblástica aguda. Revisión de tema. Rev Med UIS. 2024;36(3):[páginas]. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/15255>
4. Luca DC. Update on lymphoblastic leukemia/lymphoma. Clin Lab Med. 2021;41(3):405-416. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34304772/>
5. Gatta G, Botta L, Steliarova-Foucher E, et al. EURO CARE-6: Survival of children with leukemia in Europe. Lancet Oncol. 2022;23(12):1723-1733. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36400102/>
6. National Cancer Institute. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®). [citado 2025 ene 4] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>

7. Gil AM, Year AIB, González OA. Eventos adversos a medicamentos durante el tratamiento de inducción de la leucemia linfocítica aguda en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2021;37(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000300007
8. Ávila Tejeda RA, Gutiérrez Ochoa R, Núñez Inza R. Comportamiento del cáncer en pacientes pediátricos de Holguín diagnosticados entre los años 2015 al 2020. 2022. Disponible en: <http://doi.org/10.13140/RG.2.2.13660.67205>
9. González M, Herrera P. Diagnóstico inmunofenotípico de la leucemia linfoblástica aguda en niños cubanos: implicaciones terapéuticas. *Rev Hematol Cubana.* 2019;35(4):89-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.06.003>
10. Colunga Pedraza PR, Colunga Pedraza JE, Peña Lozano SP, Gómez De León A, Ruiz Delgado GJ, Ribeiro RC. Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in Latin America. *Hematology.* 2022;27(1):971-976. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2117119>
11. Pimentel Díaz K, González Canales V. Infecciones asociadas a la leucemia linfoblástica aguda pediátrica en quimioterapia entre 2014 a 2021, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en la República Dominicana. Santo Domingo: Universidad Iberoamericana (UNIBE); 2021. Disponible en: https://repositorio.unibe.edu.do/jspui/bitstream/123456789/1111/2/16-8051_TF.pdf
12. Rebollo Sánchez V. Blinatumomab en leucemia linfoblástica aguda-B. Experiencia del Hospital Universitario de Salamanca. Universidad de Salamanca; 2022. Disponible en: https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/150416/TG_Víctor_RebolloSánchez_Blinatumomab_en_leucemia_linfoblástica_aguda_B_Experiencia_del_Hospital_Universitario_de_Salamanca.pdf?sequence=1&isAllowed=y

13. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>
14. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-1552. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>
15. Cheng P, Eksioglu EA, Chen X. Leukemia & Lymphoma Society. Células T con receptores quiméricos de antígeno (CAR-T) en leucemia linfoblástica aguda. 2022. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/2022-07/FS27S_CART_rev_7_22_Spanish.pdf
16. Juárez Avendaño G, Méndez Ramírez N, Luna Silva NC, Gómez Almaguer D, Pelayo R, Balandrán JC. Marcadores moleculares y celulares de la enfermedad residual medible en la leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(3):159-70. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000155>
17. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. S100A9-induced overexpression of PD-1/PD-L1 contributes to ineffective hematopoiesis in myelodysplastic syndromes. 2019;33(6):1341-1351. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41375-019-0397-9>
18. American Cancer Society. Efectos tardíos del tratamiento contra el cáncer infantil. 2021. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/supervivencia/ninos-con-cancer/efectos-tardios-del-tratamiento-contra-el-cancer-infantil.html>
19. Moscardo C, Fernandez R, Sevilla J, Astigarraha I, et al. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría. *Anales de Pediatría*. 2013;78(3):190-6. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-actualizacion-del-tratamiento-con-l-asparaginasa-articulo-S1695403313001537>
20. Rangel Cova LS, Soto Álvarez S, Estudillo E, Huerta Núñez LFE. Posibles

biomarcadores proteicos de la infiltración del sistema nervioso central en la leucemia linfoblástica aguda infantil. *Gac Med Mex.* 2024;160(5):465-72. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/GMM.M24000945>

21. Echeopar C, Del Val Rey I, Galán Gómez V, González Pérez C, Mozo Del Castillo Y, González Martínez B, Pérez Martínez A. El paradigma de la irradiación corporal total en la leucemia linfoblástica aguda: efectividad terapéutica frente a los desafíos de la toxicidad. *An Pediatr (Ed. Inglesa).* abril de 2024;100(4):259-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2024.03.011>

22. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1136-1152. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184>

23. Grupo PETHEMA. Protocolo PETHEMA LAL Ph-2008. Fundación PETHEMA; [citado 2025 ene 4]. Disponible en: https://www.fundacionpethema.es/sites/default/files/protocolos/Protocolo%20LALPh08_version_ult.pdf

24. Correa O, Yunis JJ, linates A, et al. Susceptibilidad a la toxicidad de los tiopurínicos por variantes de TPMT y NUDT15 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Pharmacol Genomics.* 2021;21(1):1-9. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8973308/>

25. Cazorla L, Merchante M, Hernández CF, Aulés LA. Seguridad y eficacia de blinatumomab en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda B en recaída/refractaria: a propósito de un caso. *Ilaphar.* 2020;31(1):45-48. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/seguridad-y-eficacia-de-blinatumomab-en-el-tratamiento-de-la-leucemia-linfoblastica-aguda-b-en-recaida-refractaria-a-proposito-de-un-caso/>

26. Yildirim N, Kacar D. Hallazgos de TEP/TC con FDG de un niño con leucemia linfoblástica aguda recidivante extramedular después de un trasplante alogénico de médula ósea. *Rev esp med nucl imagen mol (Ed. inglesa).* 2021; S2253-

654X(20)30135-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.remkn.2020.07.003>

27. Pere B, Elorza I. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la era de las nuevas terapias en la leucemia linfoblástica aguda. Med Clin (Barc). 2019;153(1):28-34. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-el-trasplante-alogenico-progenitores-hematopoyeticos-S0025775319300636>

28. Bastida P, Palacio C, Solsona R, et al. Leucemia mínima residual: nuevo concepto de remisión completa. An Pediatr (Barc). 2005;63(5):390-395. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-leucemia-minima-residual-nuevo-concepto-articulo-13080401>

29. Advani AS, Hunger SP, Burnett AK. Acute leukemia in adolescents and young adults. Cancer. 2019;125(23):3727-3737. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.03.007>

30. Kantarjian H, Thomas D, Wayne A, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016;375(8):740-753. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1509277>

31. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020;395(10230):1146-1162. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)33018-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)33018-1/fulltext)

32. Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(6):372-385. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41571-019-0184-6>

33. Araujo Cárdenas JE, Rodríguez -Ruiz MA, López Valdez JA, Rodríguez Téllez RI, Garfías Gómez Y, Parra-Ortega I, Patiño-López G. Miosina 1g como biomarcador de alto riesgo en un paciente pediátrico con cambio de linaje de leucemia linfoblástica

aguda a fenotipo mieloide. *Bol Med Hosp Infante Mex.* 2023;80(2):135-43. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/BMHIM.22000041>

34. Narro Donate JM, Velasco Albendea FJ, García Pérez F, Gomar Alba M, Castelló Ruiz MJ, Masegosa González J. Different radioinduced tumors synchrony in an acute lymphoblastic leukemia survivor. *Neurología (English Edition)*. 2020;35(9):585-589. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.07.003>

35. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda: una perspectiva genómica. *Bol Med Hosp Infante Mex.* 2017;74(1):13-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.07.007>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ninguna otra fuente para llevar a cabo este estudio.

Contribuciones de los autores

1. *Conceptualización*: Cinthya del Cisne Vega Moreno, Chelsy Nicole Barros Zamora, Lisette Emileny Quizhpe Palaquibay, Julixa Carolina Espinoza Montecé, Diana Carolina Franco Ramírez
2. *Curación de datos*: Cinthya del Cisne Vega Moreno, Chelsy Nicole Barros Zamora
3. *Análisis formal*: Cinthya del Cisne Vega Moreno, Chelsy Nicole Barros Zamora, Lisette Emileny Quizhpe Palaquibay, Julixa Carolina Espinoza Montecé, Diana Carolina Franco Ramírez
4. *Adquisición de fondos*: no

5. *Investigación:* Cinthya del Cisne Vega Moreno, Chelsy Nicole Barros Zamora, Lisette Emileny Quizhpe Palaquibay, Julixa Carolina Espinoza Montecé, Diana Carolina Franco Ramírez
6. *Metodología:* Cinthya del Cisne Vega Moreno, Chelsy Nicole Barros Zamora
7. *Administración del proyecto:* Cinthya del Cisne Vega Moreno, Chelsy Nicole Barros Zamora
8. *Recursos y software:* no
9. *Supervisión:* Lisette Emileny Quizhpe Palaquibay, Julixa Carolina Espinoza Montecé
10. *Validación:* Cinthya del Cisne Vega Moreno, Chelsy Nicole Barros Zamora, Lisette Emileny Quizhpe Palaquibay, Julixa Carolina Espinoza Montecé, Diana Carolina Franco Ramírez
11. *Visualización:* Cinthya del Cisne Vega Moreno, Chelsy Nicole Barros Zamora, Lisette Emileny Quizhpe Palaquibay, Julixa Carolina Espinoza Montecé, Diana Carolina Franco Ramírez
12. *Redacción borrador original:* Cinthya del Cisne Vega Moreno, Chelsy Nicole Barros Zamora
13. *Revisión y edición:* Cinthya del Cisne Vega Moreno, Chelsy Nicole Barros Zamora