



**Universidad
Europea**



**Universidad
Europea**

FACULTAD DE ENFERMERÍA

TRABAJO FIN DE MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMERÍA ONCOLÓGICA.

**FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Autor:

Dña. Paola Andrea Salazar Pérez

Director:

Dr. Sergio Sandiego Contreras

Valencia, (2022-2023)

INDICE GENERAL

	Pág.
INDICE DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN	6
1. INTRODUCCIÓN	8
2. JUSTIFICACIÓN	12
3. MARCO TEORICO	14
3.1 Definición	14
3.2 Etiopatogenia	15
3.3 Clasificación	16
3.4 Factores pronósticos	17
3.5 Tratamiento	20
3.5.1 Etapa de inducción	22
3.5.2 Etapa de consolidación	23
3.5.3 Etapa de mantenimiento	24
3.5.4 Etapa de seguimiento	24
4. OBJETIVOS	25
5. MATERIAL Y METODOS	26
5.1 Pregunta de investigación	26
5.2 Protocolo de búsqueda	27
5.3 Estrategia de búsqueda y fuentes de información	27
5.4 Criterio de selección y elegibilidad	28
5.5 Identificación y selección de estudios	29
5.6 Extracción y síntesis de datos	29

5.7 Evaluación de la calidad metodológica	30
6. RESULTADOS	31
6.1 Selección de estudios	31
6.2 Evaluación de la calidad de los estudios	31
6.3 Características de la muestra	45
6.4 Características de los estudios	45
6.5 Factores pronósticos que influyen en la recaída	46
7. DISCUSIÓN	49
8. CONCLUSIONES	52
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	53
ÍNDICE DE TABLAS	28
1. Tabla 1. Búsqueda en PUBMED	28
2. Tabla 2. Evaluación de calidad de los estudios	33
3. Tabla 3. Características generales de los estudios	34
4. Tabla 4. Características de la muestra	37
5. Tabla 5. Factores pronósticos asociados a recaídas en pacientes pediátricos con LLA	39
ÍNDICE DE FIGURAS	21
1. Figura 1. Estratificación de riesgo pacientes pediátricos con LLA	21
2. Figura 2. Modelo PRISMA de revisión sistemática de la literatura	32



LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda

GLOBOCAN: Global Cáncer Observatory

OMS: Organización mundial de la Salud

FISH: Hibridación fluorescente in situ

PCR: Reacción en cadena de polimerasa

NGS: Secuenciación de próxima generación

SNC: Sistema nervioso central

EMR: Enfermedad mínima residual

FAB: Clasificación franco estadounidense británica

LLA-B: Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B.

LLA-T: Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células T.

BFM: Protocolo Berlin-Frankfurt-Munster

COG: Children Oncology Group

AIEOP: Associazione Italiana Oncología Hematología Pediátrica

T- CAR: Terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos

CASP: Critical Appraisal Skills Programme

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

WBC: Recuento de glóbulos blancos

PII: Intensificación posterior a la inducción.

ME: Recuento de glóbulos blancos marcadamente elevados



EFS: Supervivencia libre de eventos

DFS: Supervivencia libre de enfermedad

SG: Supervivencia general

MO: Medula ósea

NOPHO: Sociedad nórdica de hematología y oncología pediátrica

CIR: Incidencia acumulada de recaída

RR: Riesgo relativo de muerte



RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes en la edad pediátrica, caracterizada por la proliferación clonal de células progenitoras linfoides tanto en la médula ósea como en sitios extramedulares. El estudio del pronóstico de estos pacientes ha llevado a identificar variables que se asocian con diferentes desenlaces.

Objetivo: Determinar los factores pronósticos asociados a recaída en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Metodología: Se realizó una revisión crítica de literatura científica de tipo sistemática de acuerdo con la declaración PRISMA, se identificaron tres grupos de publicaciones: estudios de casos y controles, cohortes y ECA, donde se analizaron factores pronósticos relacionados con la sobrevida, recaída y mortalidad de los pacientes pediátricos. Los datos compilados se presentaron de manera descriptiva.

Resultados: Se seleccionaron 11 publicaciones en las que se pudieron determinar los factores, al momento del diagnóstico, que se relacionan con la recaída del paciente. Estos son la edad (< 1 y >9 años), el sexo (masculino), la infiltración a sistema nervioso central. Los relacionados con las células leucémicas son el número de leucocitos ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), el inmunofenotipo de células (tipo T) y la presencia de traslocaciones $t(9; 22)$, $t(1; 19)$ y $t(4; 11)$.

Conclusiones: El estudio de los factores pronóstico de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda ha contribuido a disminuir su mortalidad. Sin embargo, aún se requiere mayor investigación en esta área.

Palabras clave: pronóstico, sobrevida, recaída, leucemia linfoblástica aguda, niños.



ABSTRACT

Background: Acute lymphoblastic leukemia is one of the most common oncological diseases in pediatric age, characterized by the clonal proliferation of lymphoid progenitor cells in both the bone marrow and extramedullary sites. The study of prognosis in these patients has led to the identification of variables associated with different outcomes.

Objective: To determine the prognostic factors associated with relapse in pediatric patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia.

Methodology: A critical review of scientific literature was conducted using a systematic approach according to the PRISMA statement. Three groups of publications were identified: case-control studies, cohorts, and RCTs, where prognostic factors related to survival, relapse, and mortality in pediatric patients were analyzed. The compiled data were presented descriptively.

Results: Eleven publications were selected, in which factors related to patient relapse at the time of diagnosis could be determined. These factors include age (< 1 y >9 years), sex (male), central nervous system infiltration, leukocyte count ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), immunophenotype of cells (T type), and the presence of translocations t(9; 22), t(1; 19), and t(4; 11) related to leukemic cells.

Conclusions: The study of prognostic factors in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia has contributed to reducing mortality. However, further research in this area is still required.

Key words: prognosis, survival, relapse, acute lymphoblastic leukemia, children.



1. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células progenitoras linfoides tanto en la médula ósea como en sitios extramedulares. La LLA tiene una distribución bimodal con el primer pico alrededor de los 5 años de edad y el segundo alrededor de los 50 años, si bien afecta predominantemente a niños, la LLA representa alrededor del 20% de las leucemias en adultos (1).

Las leucemias son la neoplasia más frecuente en la niñez constituyendo aproximadamente entre 30 y 38% de las enfermedades malignas, se estima que entre el 75 y el 80% corresponde a la LLA y el 20-25% a la leucemia mieloblástica aguda (LMA). De acuerdo con la información publicada en Globocan (Global Cancer Observatory), de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2020, los tumores más frecuentes en la edad pediátrica a nivel mundial fueron las leucemias con 80.491 casos nuevos, los tumores del sistema nervioso central con 30.766 casos nuevos y el linfoma no Hodgking con 25.100 casos nuevos. En España se diagnostican unos 356 nuevos casos al año, lo que supone el 27.9% de todos los tumores malignos pediátricos (2).

La Leucemia linfoblástica aguda es la hemopatía maligna más frecuente en pediatría con un pico de incidencia entre 1 y 4 años de edad. La supervivencia de los pacientes diagnosticados con esta patología se ha elevado en los últimos años, siendo menos del 10% en la década de los setenta hasta alcanzar una supervivencia global libre de



enfermedad superior al 90% en la actualidad (3). La supervivencia global a 5 años de los pacientes con LLA se sitúa en un 91%, sin embargo, todavía con los avances alcanzados en esta esfera alrededor del 10% presentan fracaso a la quimioterapia, constituyendo un grave problema debido a las altas tasas de morbilidad y resistencia relacionada con el tratamiento. Las causas son variadas, dependiendo de factores biológicos como son los moleculares, genéticos, clínicos e inmunológicos (4).

El diagnóstico molecular ha sido una pieza central de la caracterización de la LLA. Ha pasado por desarrollos revolucionarios en la última década, siendo actualmente muy amplio, profundo y preciso con avances aún en curso (5). En la mayoría de los escenarios, la selección del tratamiento para pacientes con cáncer sin ningún tipo de caracterización molecular ya no es concebible, teniendo en cuenta el impacto de la calidad en la fiabilidad de los análisis moleculares y la importancia de los resultados para el destino de un paciente individual.

El avance reciente en los estudios citogenéticos, que incluyen el bandeo G convencional, así como la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) y el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), nos han permitido describir nuevas alteraciones cromosómicas estructurales. Además, la secuenciación de próxima generación (NGS) que permite la secuenciación del genoma completo, la secuenciación del transcriptoma y/o la secuenciación del exoma completo han definido el panorama genómico de la LLA de una manera más integral, ayudando a mejorar las tasas de supervivencia de los niños que la padecen (5).

Los niños con LLA son generalmente tratados de acuerdo al grupo de riesgo definido por características clínicas y de laboratorio. La intensidad de tratamiento requerido varía substancialmente desde aquellos con muy buen pronóstico con esquemas de quimioterapia menos intensivos hasta aquellos con poca posibilidad de supervivencia que requieran un tratamiento mucho más agresivo. Este será asignado en base al riesgo y a los factores pronósticos para predecir los resultados.

Como se ha afirmado antes, en los pacientes pediátricos los factores clínicos y de laboratorio han demostrado ser útiles para establecer pronósticos; Entre ellos encontramos, la edad (≥ 10 años), el recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico ($\geq 50 \times 10^9/L$), la afectación del sistema nervioso central (SNC), el inmunofenotipo de células T, la raza (hispano o negro) y el sexo masculino. Estos se han considerado factores pronósticos clínicos adversos. Además, ciertas alteraciones genéticas somáticas están significativamente asociadas con el resultado y pueden explicar en parte los factores clínicos (6).

Gracias a la estratificación clínico-biológica (según los factores mencionados anteriormente) de los pacientes que presentan una LLA desde el inicio del tratamiento y a la adaptación de los tratamientos en función de la evaluación de la enfermedad mínima residual, la supervivencia global a los 5 años es actualmente del 85-90% (7). Sin embargo, el 10-15% de los pacientes presentan recaídas y tendrán que someterse a intensificaciones terapéuticas.

La mayoría de estas recaídas se producen durante el tratamiento o dentro de los primeros años después de la finalización del mismo (aunque se han reportado recaídas después de 10 años, estos casos resultan anecdóticos). La mayor parte de las recaídas se producen en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con la participación de otro sitio, más frecuentemente en SNC o testículos, siendo raras en sitios extramedulares. Es por ello que el pronóstico del desenlace de la LLA está condicionado entre otros factores por el momento del tratamiento (8).

Es de vital importancia realizar una adecuada estratificación al momento del diagnóstico de una LLA en el paciente pediátrico para así definir una adecuada línea de tratamiento que resulte efectiva y reduzca el riesgo de futuras recaídas. En este trabajo se realizará una revisión sistemática con el objetivo de analizar, describir y detallar los factores pronósticos asociados a recaídas en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

2. JUSTIFICACIÓN

La leucemia pediátrica es la neoplasia maligna más común que afecta a los niños, representando hasta el 30 % de todos los cánceres pediátricos. Aproximadamente en España se diagnostican unos 300 nuevos casos al año (2). Como resultados de estudios epidemiológicos se sabe que los pacientes con edad entre 1 y 9 años y del sexo femenino, tienen una mejor supervivencia que los que no se encuentran en el rango de esas edad; mientras que el pronóstico es desfavorable para los pacientes con infiltración al sistema nervioso central (SNC) y leucocitosis (más de 50.000/mm³) al diagnóstico así como la presencia de alteraciones citogenéticas (7).

Las leucemias pediátricas abarcan diversos subgrupos clínicos y biológicos y los avances recientes en genómica siguen proporcionando una visión cada vez mayor de los mecanismos patógenos subyacentes responsables de la transformación maligna. El descubrimiento de mutaciones (objetivos específicos del tumor), el desarrollo de una terapia específica y los avances en la inmunoterapia ofrecen una gran promesa en la mejora de los resultados para todos los pacientes.

Es por lo anteriormente mencionado que este trabajo surge de la pregunta de investigación ¿Qué factores pronósticos tienen mayor impacto para desarrollar recaída en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda?. Para resolverla se desarrolla una revisión sistemática con el objetivo de analizar la evidencia científica y extraer conclusiones a partir de ella con relación a los factores pronósticos desencadenantes de recaídas en pacientes pediátricos con LLA y así

identificar la influencia de estos en la supervivencia y mortalidad de los pacientes. De esta manera, podremos intervenir de forma oportuna a la hora del diagnóstico y así definir la intensificación terapéutica más conveniente para los pacientes según la clasificación del riesgo basados en los factores pronósticos.

3. MARCO TEORICO

3.1 Definición- Leucemia Linfoblástica Aguda

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica maligna caracterizada por una expansión clonal de células progenitoras linfoides inmaduras de precursores B o T (9). Representa el cáncer más frecuente en el niño y el adolescente menor de 15 años, se estima a nivel mundial que cerca del 30% corresponde a la totalidad de neoplasias malignas que se presentan en niños y, de estas, más del 75% son LLA (2).

Los factores pronósticos de la enfermedad integran criterios clínicos y biológicos, a los que se asocian criterios terapéuticos (respuesta precoz al tratamiento), que permiten optimizar el tratamiento. En la actualidad, la utilización de protocolos terapéuticos apropiados y adaptados a los factores pronósticos permite curar el 85-90% de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) (7). Esta patología puede surgir en linajes linfoides B o T comprendiendo el 15 % de la infancia y el 25 % de la LLA adulta, LLA-T se asocia con características de presentación más agresiva (edad mayor y recuento inicial más alto de leucocitos) y una supervivencia históricamente inferior en comparación con LLA-B (10).

3.2 Etiopatogenia

La LLA resulta del bloqueo en la diferenciación linfoide que impulsa a la transformación anómala de una célula progenitora hematopoyética; La célula madre leucémica, seguirá una vía de linaje comprometida y se diferenciará en un linfocito unitario de formación de colonia (neo) mutada y se replicará en linfoblastos pre-célula B arrestados por el desarrollo y también linfoblastos pre-célula T (11). Se caracteriza por anomalías cromosómicas numéricas y estructurales macroscópicas que incluyen hiperdiploidía (>50 cromosomas), hipodiploidía (<44 cromosomas), translocaciones [t(12;21), t(1;19), t(9;22), t(4;11)] y reordenamientos (MYC, MLL). Con los avances recientes en los estudios citogenéticos, que incluyen el bandeo G convencional, así como la hibridación in situ con fluorescencia y el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa, se identificaron nuevas alteraciones cromosómicas estructurales. Además, la secuenciación de próxima generación o NGS, que permite la secuenciación del genoma completo, la secuenciación del transcriptoma y/o la secuenciación del exoma completo han definido el panorama genómico de la LLA de una manera más integral (12).

Por otro lado, se han identificado varias alteraciones genéticas implicadas en la patogenia de la LLA, incluidas las implicadas en la regulación transcripcional del desarrollo linfoide (PAX5, IKZF1, EBF1 y LEF1), supresores de tumores (CDKN2A, CDKN2B, RB1 y TP53), genes de señalización linfoide (BTLA y CD200 TOX), reguladores transcripcionales y coactivadores (TBL1XR1 y ERG), así como

reguladores de la estructura de la cromatina y reguladores epigenéticos (CTCF y CREBBP) (12).

3.3 Clasificación

Según la clasificación FAB (franco-estadounidense-británica) los criterios de morfología celular clasifican las LLA en tres tipos; L1, L2 y L3. Aproximadamente entre el 70 y 85% del total de LLA es de tipo L1 (13). Esta se basa en los criterios morfológicos de la clasificación FAB, que incluye la relación núcleo/citoplasma, nucleolos, tamaño de la célula, vacuolas y que la médula ósea debe contener al menos un 20% de células blásticas.

En la actualidad, la leucemia se puede clasificar en tipos de células B o células T, dependiendo de los marcadores que las células neoplásicas expresan en un ensayo de citometría de flujo. Los marcadores celulares más comunes son las inmunoglobulinas (Ig): CD19 o CD22 para neoplasia de células B, y CD3 y receptor de células T (TCR) para neoplasia de células T, esta clasificación constituye junto con la caracterización de anomalías cromosómicas los principales criterios predictores de respuesta al tratamiento. Los pacientes pediátricos con leucemia aguda de células pre-B o Pro-B tempranas responden mejor al tratamiento que aquellos con leucemia de células T y células B maduras (14).

3.4 Factores pronósticos

En referencia a los factores pronósticos, destacamos:

La edad: Los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico.

El sexo: También es un factor pronóstico de consideración; las pacientes de sexo femenino tiene un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte al elevado riesgo de recaída testicular, una mayor incidencia de LLA-T, un índice de ADN menos favorable y probablemente diferencias biológicas, endocrinas y metabólicas (22).

La raza: Tiene una importancia pronostica ya que los pacientes pediátricos afro descendientes, los de etnia hispana y los nativos americanos y de Alaska tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas, esto debido a que tienen una mayor incidencia en LLA-T, diferencias socioeconómicas y culturales que pueden causar una parte de la disparidad de resultados.

Glóbulos blancos: Los pacientes que presentan un recuento total de glóbulos blancos alto se clasifican como casos de alto riesgo y por lo general requieren un tratamiento más intensivo; ya que un recuento mayor de 50,000 células/mm³ es un punto de corte entre un mejor o peor pronóstico debido a la relación existente entre el número elevado

de glóbulos blancos en sangre y otros factores pronósticos de alto riesgo, como las translocaciones cromosómicas (15).

Anomalías citogenéticas: Las más frecuentes son la hiperdiploidía alta (>50 cromosomas), siendo común encontrar un cromosoma 4, 10, 17 y 18 adicional. Estas hiperdiploidías se asocian a mutaciones en la vía Ras, modificadores de la cromatina y resultados favorables. De igual manera, el desarrollo de LLA también puede estar asociado con una disminución del número de cromosomas, hipodiploidía (31-39 cromosomas), se caracteriza por la delección de IKZF2 y por mutaciones TP53, y en particular este caso está relacionado con un mal pronóstico.

También se puede presentar la translocación entre los cromosomas, el más común en la infancia es 12 y 21 t(12;21) responsable de la fusión de gen *TEL* (*ETV6*) codificado en el cromosoma 12 al gen *AML1* (*CBFA2*) codificado en el cromosoma 21 y se puede detectar entre el 20 y el 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero con rara incidencia en el subtipo de la leucemia de células T y la variante (p13;q22), asociándose estas generalmente a un pronóstico favorable. La presencia de translocaciones y variantes entre los cromosomas 9 y 22 t(9;22), o entre el 1 y el 19 t(1;19), tienen una tasa de curación baja ya que se asocia a recaídas más frecuentes del sistema nervioso central (SNC); además los pacientes pediátricos con una translocación que afecta a los cromosomas 4 y 11 también tienen una menor tasa de resolución de la enfermedad (13,14,15).

De la misma manera, el cromosoma Filadelfia (cromosoma *Ph*) producto de la t(9;22), está presente en aproximadamente el 4% de los casos de LLA pediátrica y confiere

un mal pronóstico, especialmente cuando está asociada ya sea con un recuento alto de leucocitos totales o con una respuesta inicial lenta a la terapia.

Otra de las traslocaciones que encontramos es la t(1;19) que se presenta en el 5% al 6% de los casos de LLA pediátrica, y genera la fusión de los genes *E2AyPBX1* localizados en los cromosomas 1 y 19 respectivamente. La t(1;19) se asocia principalmente con LLA pre-B y un mal pronóstico, sin embargo los estudios previos demuestran que puede ser reducido en presencia de un tratamiento más intensivo (15).

La respuesta temprana a la quimioterapia en términos de EMR es otro factor pronóstico importante, esta se puede medir mediante citometría de flujo para inmunofenotipos aberrantes específicos de la leucemia o mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para genes únicos de inmunoglobulina y receptores de células T o transcripciones de fusión (6).

Finalmente, las inmunodeficiencias comórbidas, los síndromes de insuficiencia de la médula ósea o los síndromes de ruptura cromosómica, así como la desnutrición, la disfunción orgánica preexistente y la trisomía 21 pueden afectar los resultados en niños con LLA. Estas condiciones a menudo conducen a cambios en el tratamiento, pero no se utilizan comúnmente para la asignación de riesgos (22).

3.5 Tratamiento

El manejo de la LLA comprende un tratamiento sistémico para control de la enfermedad hematológica y extra hematológica (sistema nervioso central, testículos, ojo y otros sitios). A nivel mundial existen grupos colaborativos de investigación que apoyan el estudio de la LLA en niños (el grupo alemán Berlín-Frankfurt-Münster (BFM), los norteamericanos Children Oncology Group(COG) o el de St Jude, y el italiano Associazione Italiana Oncología Hematología Pediátrica (AIEOP), entre otros). Los protocolos de estos grupos en forma general incluyen las siguientes etapas: inducción a la remisión; profilaxis al sistema nervioso central con radioterapia o sin esta; consolidación/intensificación; tratamiento de continuación o mantenimiento y en algunos casos específicos trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y otras terapias.

En evaluaciones previas se ha encontrado una respuesta efectiva al tratamiento cuando se evidencia un recuento de blastos < 5%, una respuesta parcial si la presencia de blastos es de 5% a 15%, y la enfermedad resistente > 15% de los blastos después del primer ciclo de la inducción. La respuesta al tratamiento depende de las manifestaciones clínicas asociadas con anomalías citogenéticas y otros factores pronósticos, es por lo cual que se recomienda una clasificación en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto teniendo en cuenta la edad, recuento de leucocitos, linaje, genética, molecular y respuesta a día 8, 15 y fin de inducción (Figura 1) (17).

Figura 1. Estratificación de riesgo para pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA, adaptado a los criterios del protocolo ALL IC-BFM 2002.

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto*
Edad	>1 a 9,9 años	<1 o > 9,9 años	Cualquier edad
Leucocitos	< 20.000/uL	> 20.000/uL	Cualquier recuento
Linaje	B	T	T o B
Respuesta a prednisona día 8	< 1.000 blastos absolutos en sangre periférica (buena respuesta a prednisona)	< 1.000 blastos absolutos en sangre periférica (buena respuesta a prednisona)	> 1.000 blastos absolutos en sangre periférica (mala respuesta a prednisona)
Respuesta día 15	Blastos < 25%	Blastos < 25%	> 25%
EMR al día 15:	< 0,1%	> 0,1-10%	> 10%
Fin inducción, remisión morfológica	Blastos < 5%	Blastos < 5%	Blastos > 5%
EMR al final de inducción	EMR < 0,01%	EMR entre 0,01% - <1%	EMR > 1%
SNC	negativo	positivo	Positivo o negativo
Genética	12:21. No tener t:(9:22) ni t(4:11)	No tener t:(9:22) ni t(4:11)	t(4;11), t(9;22), MLL, BCR/ABL

* La presencia de uno solo de los siguientes, hace al paciente de alto riesgo: mala respuesta a prednisona, pacientes blastos en médula ósea al final e inducción > 5%, paciente de riesgo intermedio que tenga médula ósea al día 15 con > 25% de blastos, presencia de traslocaciones t(4;11), t(9;22).

Tomado y adaptado de: Vizcaino M, Lopera J. Instituto Nacional De Cancerología. Estratificación de riesgo para pacientes pediátricos con LLA [Internet]. (16).

3.5.1 Etapa de Inducción:

Es la terapia inicial en el tratamiento de LLA, aquí se pretende inducir la eliminación a través de medicamentos de por lo menos el 95% de las células tanto malignas en la medula ósea. Esta dura de 4 a 6 semanas y suele usarse en pacientes de bajo riesgo una combinación de vincristina ($1,5\text{mg}/\text{m}^2$ semanal x 4 semanas), corticoesteroide (prednisolona $60\text{mg}/\text{m}^2$) L-asparaginasa ($5.000\text{ u}/\text{m}^2$ x 8 dosis) y además Antraciclinas (Daunorrubicina o doxorubicina a $30\text{ mg}/\text{m}^2$ semanal x 2 dosis) (20).

Los resultados evidencian que los pacientes clasificados en riesgo intermedio y riesgo alto en inducción sean manejados con protocolos de intensidad/dosis aumentada de la combinación de medicamentos mencionada anteriormente.

La falla terapéutica de esta fase es un evento relativamente raro ya que ocurre en menos del 5% de los casos de LLA tratados. Una terapia de inducción fallida ocurre cuando los pacientes muestran signos de leucemia residual al finalizar la terapia de inducción en el aspirado de medula ósea; al día 28 o 36 dependiendo del protocolo instaurado (15).

3.5.2 Etapa de Postinducción o consolidación:

Es subsecuente a la etapa de inducción e indispensable para mantener la remisión leucémica continuada y limitar un nuevo crecimiento de células malignas resistentes a los antineoplásicos. Los estudios reportados, evidencian que todos los grupos de riesgo se benefician de esta etapa del tratamiento y que sin ella son altas las probabilidades de que las células leucémicas persistentes desencadenen mecanismo de resistencia farmacológica favoreciendo recaídas severas (21).

En la etapa de reinducción para los pacientes de riesgo bajo se administra un ciclo de quimioterapia que incluye corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa, citarabina y ciclofosfamida, y en los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto suele usarse esta misma combinación de quimioterapéuticos en 2 ciclos.

En la fase de consolidación se administra a los pacientes de bajo riesgo dosis de metrotexato de 1 a 2,5gr/m² en infusión de 24 horas y en aquellos pacientes con LLA de linaje T y de alto riesgo dosis de metrotexato a 5gr/m².

Durante esta etapa de tratamiento, todos los pacientes con diagnóstico de LLA de riesgo intermedio y alto se benefician de la quimioterapia intratecal triple con metrotexato, dexametasona y citarabina y aquellos pacientes con LLA de bajo riesgo solamente con metrotexato (15,16,20).



3.5.3 Fase de Mantenimiento o Continuación

Esta es la última fase del tratamiento, incluye la administración para todos los paciente independiente del riesgo el uso de mercaptopurina (50-75 mg/m²/día) y metrotexate (20-25 mg/m²/ semanal). El reajuste de las dosis de estos medicamentos se realizará con base al recuento de los leucocitos (16).

3.5.4 Seguimiento

Al finalizar el tratamiento es importante citar al paciente de forma periódica, los objetivos de este seguimiento son determinar secuelas tempranas y tardías, identificar recaída, velar por la integración del paciente con su entorno social y familiar, para ello es importante realizar mediciones de Enfermedad mínima residual (EMR) por PCR en primera opción dada la alta sensibilidad y especificidad, en caso de no contar con esta, realizarlo por citometría de flujo como predictor de recaída.

Es importante mencionar que la quimioterapia convencional se caracteriza por una alta eficacia, aunque entre el 15-20 % de los niños con T-ALL desarrollan una recaída, que se caracteriza por tasas de curación más bajas. Se ha introducido un nuevo enfoque, que incluye anticuerpos monoclonales y terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos (T- CAR) en el tratamiento de la LLA. Este enfoque se considera para evitar la toxicidad causada por la quimioterapia, centrándose en la fisiopatología molecular de la enfermedad. El estudio de las mutaciones recurrentes es significativo para las estrategias de tratamiento alternativas para casos individuales. Se espera que la identificación de marcadores genéticos pueda predecir los resultados con mayor precisión (20).

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los factores pronósticos asociados a recaída en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Objetivos específicos

- Analizar la evidencia científica sobre los factores pronósticos asociados a recaída en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda a través de la revisión crítica de la literatura.
- Describir las características de los artículos científicos.
- Identificar qué factores pronósticos están asociados a la recaída en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.
- Determinar la prevalencia de recaída de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos.
- Analizar el impacto de los factores de alto riesgo de recaída de la LLA en la supervivencia de los pacientes pediátricos.

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 Pregunta De Investigación

¿Qué factor pronóstico tiene mayor impacto en la recaída de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda?

Pregunta PICOT:

Población: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda.

Intervención: Factores pronósticos que llevan a recaída en los pacientes con LLA.

Comparación: No procede.

Resultado esperado: Identificar de acuerdo con la revisión de artículos científicos, el o los factores pronósticos que tienen mayor impacto en la recaída de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.

Tiempo: No procede.

5.2 Protocolo de búsqueda

Se realizó una revisión crítica de literatura científica de tipo sistemática de acuerdo con la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (**PRISMA**) e incluye las actualizaciones descritas en la Declaración **PRISMA** 2020 para el diagrama de búsqueda (17).

5.3 Estrategia de búsqueda y fuentes de información

En septiembre de 2022 hasta abril de 2023, se realizó una búsqueda sistemática para identificar artículos relevantes en 1 base de datos electrónica especializada en ciencias de la salud: **PUBMED** (18). En todos ellos se aplicaron filtros similares según las opciones disponibles y los términos de búsqueda cubrieron 3 áreas de interés diferentes: (1) Leucemia linfoblástica aguda pediátrica; (2) Recaídas de LLA; y (3) Factores pronósticos. En conclusión, la cadena de palabras clave utilizadas fue (“Acute pediatric” **OR** “lymphoblastic” or “leukemia pediatric” or “acute lymphoblastic pediatric” or “precursor cell lymphoblastic leukemia” or “childhood hematological malignancies” **AND** “prognosis” or “prognostic factors” or “relapse” or “risk factors” or “risk” or “genetic” and “diagnosis”). También se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los estudios incluidos para identificar otros artículos relevantes. Esta búsqueda se realizó con los filtros All Fields, free full text , clinical trial AND randomized controlled trial, en el periodo de 2010 a 2022. En todos los estudios se utilizó el software de gestión: Mendeley Reference Manager.

TABLA 1. Búsqueda de estudios en base de datos **PUBMED**

Numero	Resultados PUBMED	Búsqueda
#1	49	(*leukemia pediatric*OR*acute lymphoblastic leukemia*)AND(*relapse*OR*risk factors*)
#2	16	(*Lymphoblastic*OR*precursor cell lymphoblastic leukemia*)AND(*prognosis*OR*Prognostic factors*OR*factors prognostic*)
#3	13	(*childhood hematological malignancies*OR*leukemia pediatric*)AND(*Risk*OR*Factors risk*OR*Prognosis factors*)
#4	21	#1 OR #2 OR #3

5.4 Criterios de selección y elegibilidad

Estos criterios están basados en la pregunta **PICOT** y en los objetivos elegidos para este trabajo, se buscaron artículos indexados en las bases de datos seleccionadas.

Criterios de inclusión

- Publicaciones en inglés, español y portugués
- Artículos publicados en el periodo 2012-2022
- Población infantil , rango de edad 0-21 años, ambos sexos
- Estudios tipo ECA, cohortes , casos y controles

- Artículos de investigación que describan con precisión uno o más factores pronósticos relacionados con recaída en los pacientes pediátricos con LLA.

Criterios de Exclusión

- Estudios en población adulta (mayores de 21 años)
- Imposibilidad de texto completo.
- Artículos que no estuvieran relacionados con la pregunta de investigación.
- Ponencias y resúmenes de congresos

5.5 Identificación y selección de estudios

Se realizó la revisión crítica de los títulos y resúmenes según los criterios de elegibilidad. Los estudios que cumplían con los criterios de inclusión, o los estudios que no estaban claros, se retuvieron para la revisión del texto completo.

5.6 Extracción y Síntesis de Datos

Se extrajo la siguiente información de cada estudio: datos de publicación (es decir, autor, año y título); diseño del estudio; objetivos; participantes (p. ej., tamaño de la muestra, edad media, sexo y diagnóstico); Revista indexada; Factor pronóstico descrito; medidas de resultado; resultados; y la conclusión general. Se realizó un

análisis crítico de la literatura basado en las características de los estudios, muestras, factores pronostico estudiados y tipo de intervención.

5.7 Evaluación de la calidad metodológica

Se realizo la revisión evaluando la calidad metodológica de los estudios incluidos. Cuando fue necesario, se consultó a un revisor adicional (tutor). Siempre que fue necesario, las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso.

Para evaluar el riesgo de sesgo en todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se utilizó la herramienta Critical Appraisal Skills Programme (CASP) (19). Esta lista de verificación consta de 9 preguntas que evalúan diferentes aspectos del estudio, como el cumplimiento del seguimiento, la validez de la aleatorización o el uso adecuado del análisis estadístico.



6.1 Selección de estudios

Nuestra búsqueda recuperó 99 artículos en total. Se revisaron estos 99 artículos, de los cuales 59 fueron excluidos luego de leer el título y el resumen, 40 artículos seleccionados para revisión potencialmente relevantes fueron examinados en texto completo. De estos artículos 29 fueron excluidos en base a los criterios de inclusión/exclusión. Finalmente, 11 artículos fueron elegibles, para inclusión en esta revisión (Figura 1).

6.2 Evaluación de la calidad de los estudios

En cuanto a la evaluación de la calidad de los artículos incluidos en esta revisión sistemática (Tabla 2), el porcentaje de cumplimiento de los criterios CASP osciló entre 66.6% y el 88.8%. No se cumplieron criterios específicos en los 11 estudios. En 11 de los estudios se abordó un tema claramente enfocado, sin embargo en diez de los once estudios analizados utilizaron una verdadera aleatorización para la asignación de los participantes , mientras 1 [32] de ellos no cumplió con este criterio.

En los 11 artículos los resultados coinciden con la evidencia disponible, y pueden estos ser aplicados a la población local.

Por otro lado, otro criterio de evaluación de la calidad fue la verificación del Journal Impact Factor (JIF) de cada una de las revistas en las que están incluidos los artículos de esta revisión (35) (Tabla 3) , encontrando que el 90% de los artículos se encuentran puntuados en esta métrica de revistas indexada.

Figura 1. Modelo **PRISMA** de la revisión sistemática de la literatura

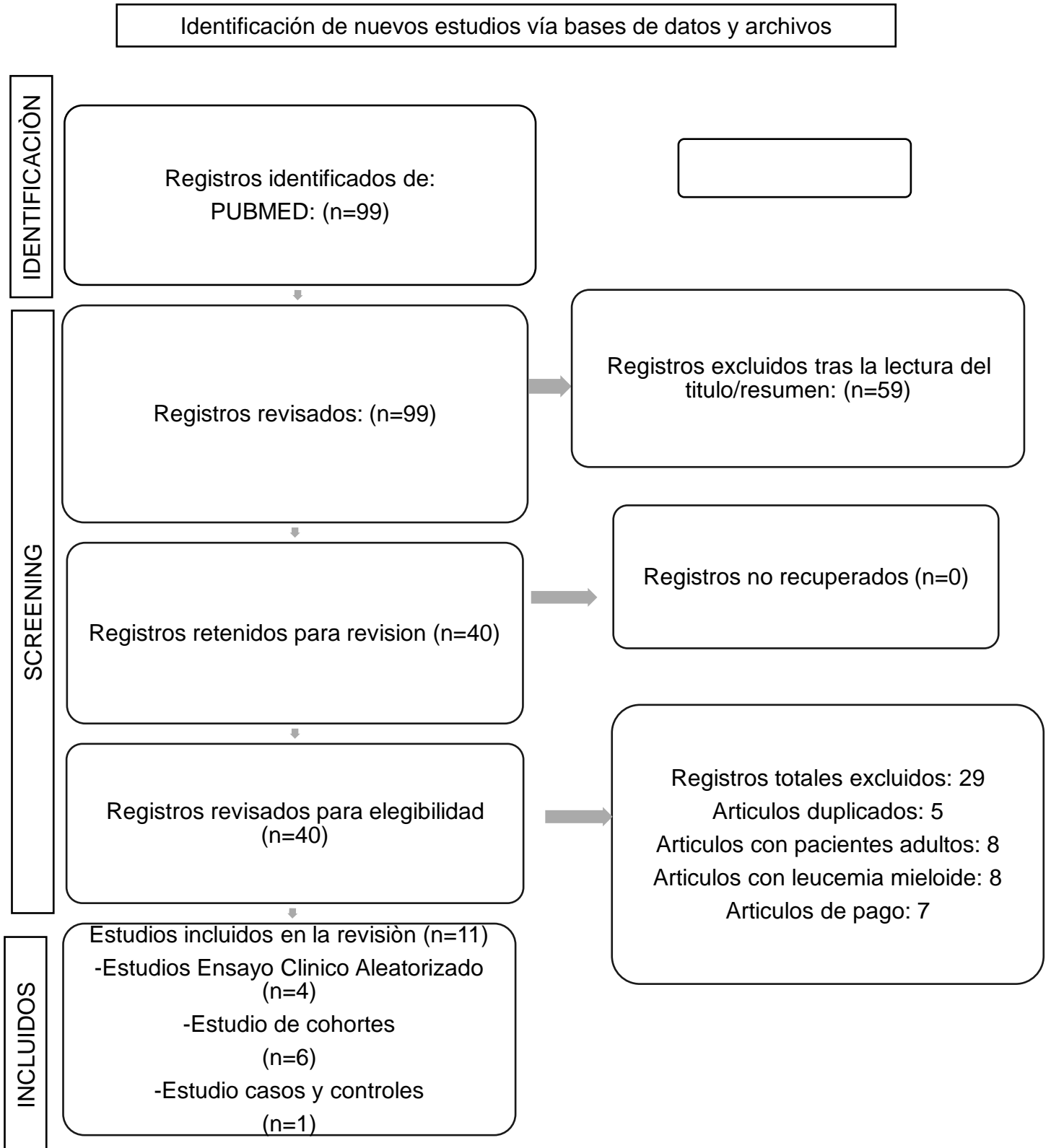


Tabla 2. Evaluación de calidad de los estudios

Autor	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	% Cumplimiento
Hastings et al. (2015) [24]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	88.8%
Oskarsson et al. (2026) [25]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	88.8%
Zhou et al. (2021) [26]	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	U	66.6%
Petit et al. (2018) [27]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	88.8%
Wang et al. (2016) [28]	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	88.8%
Hunger et al. (2012) [29]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	U	77.7%
Jimenez et al. (2016) [30]	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	88.8%
Borowitz et al. (2015) [31]	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	88.8%
Groeneved-krentz et al. (2019) [32]	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	77.7%
Tong et al. (2020) [33]	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	77.7%
Tang et al. (2021) [34]	Y	Y	N	Y	U	Y	Y	Y	U	66.6%

Y: Yes N: No U: Unclear

CASP Checklist [19]: ECA [24,25,31,34] Q1: ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?; Q2: ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?; Q3: ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?; Q4: ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?; Q5: ¿Se informaron exhaustivamente los efectos de la intervención?; Q6: ¿Según los resultados, pueden estos aplicarse en la población local?; Q7: ¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?; Q8: ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y costes? Q9: ¿La intervención experimental proporcionaría mayor valor a las personas bajo su cuidado que cualquiera de las intervenciones existentes?.

Cohortes:[26,27,28,29,32,33] Q1: ¿El estudio abordó un tema claramente enfocado? Q2: ¿Se reclutó la cohorte de manera aceptable?; Q3: ¿Se midió con precisión la exposición para minimizar el sesgo?; Q4: ¿ El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?; Q5: ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?; Q6: ¿Se pueden aplicar los resultados a la población local?Q7: ¿ Te parecen creíbles los resultados?; Q8: ¿ Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?; Q9: ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?. Casos y Controles:[30]Q1: ¿El estudio se centra en un tema claramente definido? Q2: ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?; Q3: ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?; Q4: ¿ Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?; Q5: ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?; Q6: ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?Q7: ¿Te parecen creíbles los resultados?; Q8: ¿ Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?; Q9: ¿Son precisos estos resultados?

Tabla 3. Características generales de los estudios (continua en la siguiente página)

Nombre del artículo	Autor/Año	Diseño de estudio	Tamaño de la muestra (n=51.075)	Características de la muestra	País	idioma	Revista	Factor de Impacto (JCI)
Increased post-induction intensification improves outcome in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell count ($\geq 200 \times 10^9/l$) with T cell Acute Lymphoblastic Leukaemia but not B cell disease: A report from the Children's Oncology Group	Hastings et al. (2015) [24]	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes inscritos en el protocolo CCG-1961 entre 1997 y 2002 (n=2053)	Pacientes entre 1 a 9 años con un recuento de glóbulos blancos $\geq 50 \times 10^9/l$ y la edad de 10-21 años con cualquier recuento de glóbulos blancos (WBC)	Estados Unidos	Inglés	British journal of cancer	9.082
Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome	Oskarsson et al.(2016) [25]	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes con recaída de LLA entre 1992 y 2011 (n=516)	Pacientes entre 1 a 21 años que tuvieron recaída de LLA antes del 1 enero 2012.	Países Nórdicos (Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia)	Inglés	Haematologica-The Hematology Journal	5.935
The clinical outcomes and genomic landscapes of acute lymphoblastic leukemia patients with E2A-PBX1: A 10-year retrospective study	Zhou et al. (2021) [26]	Estudio de cohortes retrospectivo	Pacientes con diagnóstico de LLA entre 2009 a 2019 (n=139)	Pacientes entre 1 a 15 años ,diagnosticados en el Hospital Infantil de la Universidad de Soochow con diagnóstico de LLA y portadores del gen E2A-PBX1	China	Inglés	American Journal of Hematology	13.268

Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia	Petit et al. (2018) [27]	Estudio de cohorte retrospectivo	Pacientes con diagnóstico de LLA-T entre 2000 y 2010 (n=220)	Pacientes entre 1 a 14 años tratados en el departamento de hematología del grupo de estudio FRALLE pediátrico francés.	Francia	Inglés	Blood	25.669
Impact of age on the survival of pediatric leukemia: an analysis of 15083 children in the SEER database	Wang et al. (2016) [28]	Estudio de Cohortes	En el periodo de 1998 a 2013 (n=15.803)	Pacientes entre 0 a 18 años con diagnóstico de LLA, inscritos en la base de datos SEER.	Estados Unidos	Inglés	Oncotarget	5.168
Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group	Hunger et al. (2012) [29]	Estudio de Cohortes	En el periodo de 1990 a 2005 (n=21.626)	Pacientes entre 0 a 21 años inscritos en ensayos clínicos de COG, ALL.	Estados Unidos	Inglés	Journal of Clinical Oncology	50.739
Risk Factors associated to survival in children and adolescent with Acute Lymphoblastic Leukemia	Jimenez et al. (2016) [30]	Estudio retrospectivo de casos y controles	En el periodo de 2002 a 2012 (n=472)	Pacientes entre 0 a 17 años portadores de LLA, internados en el Departamento de Hemato-oncología Pediátrica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción	Paraguay	Español	No especifica	No especifica

Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232	Borowitz et al. (2015) [31]	Ensayo clínico aleatorizado	En el periodo de 2004 a 2011 (n=2473)	Pacientes entre 1 a 21 años inscritos en ensayos clínicos AALL0232	Estados Unidos	Inglés	Blood	25.669
Aneuploidy in children with relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: clinical importance of detecting a hypodiploid origin of relapse	Groeneved-krentz et al. (2019) [32]	Estudio de cohorte	Pacientes diagnosticados entre 2002 y 2012 (n=412)	Pacientes con diagnóstico de primera recaída de LLA -B registrados en el ensayo clínico alemán ALL-REZ BFM 2001, con una media de edad de 9,4 años. Rango de 1.4 a 15.3 años.	Alemania	Inglés	British journal of cancer	9.082
Importancia clínica de la enfermedad mínima residual en niños con Leucemia Linfocítica Aguda de linfocitos B con diferentes antecedentes genéticos de fusión	Tong et al. (2020) [33]	Estudio de cohortes retrospectivo	En el periodo de enero 2008 a abril de 2015 (n=441)	Pacientes con B-ALL entre 1 a 15 años, con presencia de cuatro genes comunes de fusión (ETV6-RUNX1,E2A-PBX1,BCR-ABL1,MLL).	China	Inglés	Chinese Journal of Cancer	5.760
Prognostic factors for CNS control in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation	Tang et al. (2021) [34]	Ensayo clínico aleatorizado	En el periodo de enero 2015 a diciembre 2019 (n=7640)	Pacientes entre 0 a 18 años con diagnóstico confirmado de LLA de grupo de cáncer infantil chino ALL-2015.	China	Inglés	Blood	25.669

Tabla 4. Características de la muestra (continua en la siguiente página)

Estudio	Numero de participantes N=51.075	Rango de edad	Hombre	Mujer	Cuenta inicial de leucocitos	Tiempo de seguimiento del estudio
Hastings et al. (2015) [24]	n=2053	1 - 16 años	1226 (59%)	827 (41%)	WBC <200 × 10 ⁹ /l. n=1802 (87.7%) WBC >200 × 10 ⁹ /l n=251 (12.2%)	14 años
Oskarsson et al. (2026) [25]	n=516	1 - 21 años	172 (34%)	344 (66%)	WBC <100 × 10 ⁹ /l. n=444 (86%) WBC >100 × 10 ⁹ /l n=72 (14%)	8.2 años
Zhou et al. (2021) [26]	n=139	1 - 18 años	72 (51%)	67 (49%)	WBC <200 × 10 ⁹ /l. n=116 (83%) WBC >200 × 10 ⁹ /l n=23 (17%)	10 años
Petit et al. (2018) [27]	n=220	1 - 14 años	180 (82%)	40 (18%)	WBC <200 × 10 ⁹ /l. n=165 (75%) WBC >200 × 10 ⁹ /l n=55 (25%)	10 años
Wang et al. (2016) [28]	n=15.083	0 - 19 años	8.407 (55,7%)	7.931 (44,3%)	No especifica	6 años

Hunger et al. (2012) [29]	n=21.626	0 - 15 años	12.155 (56%)	9.471 (44%)	WBC <200 × 109/l. n=14.472 (67%) WBC >200 × 109/l n=7.154 (33%)	10 años
Jimenez et al. (2016) [30]	n=472	0 - 15 años	250 (53%)	222 (47%)	WBC <100 × 10/l. n= 414 (87.7%) WBC >100 × 10/l n=58 (12,3%)	10 años
Borowitz et al. (2015) [31]	n=2.473	1 - 21 años	1.350 (54.6%)	1.123 (45.4%)	WBC <50 × 109/l. n=1398 (56.5%) WBC >50× 109/l n=1075 (43.5%)	8 años
Groeneved-krentz et al. (2019) [32]	n=412	1 - 15 años	238 (58%)	174 (42%)	No especifica	9.4 años
Tong et al. (2020) [33]	n=441	1 - 14 años	277 (62%)	164 (38%)	WBC <200 × 109/l. n=403 (91%) WBC >200 × 109/l n=38 (9%)	5.5 años
Tang et al. (2021) [34]	n=7640	0 - 18 años	4521 (59%)	3119 (41%)	WBC <50 × 109/l. n=6026 (79%) WBC >50× 109/l n=1614 (21%)	5 años

Tabla 5. Factores pronósticos asociados a recaídas en pacientes pediátricos con LLA.

Autor/Año	Objetivo	Factor	Indicador	Pronóstico (relacionado con la recaída)
Hastings et al. (2015) [24]	Analizar el impacto del aumento de la PII en el subgrupo de pacientes con glóbulos blancos de ME inscritos en este estudio.	Edad al diagnóstico	1 a 9 años	Bueno
		Cuenta Inicial de leucocitos	WBC < 200 x 10 ⁹ /l - WBC > 200 x 10 ⁹ /l	La EFS general con WBC < 200 x 10 ⁹ /l fue de 79.6% , lo que fue significativamente mejor que en pacientes que presentaban WBC > 200 x 10 ⁹ /l , 52,6%.
		Inmunofenotipo	LLA tipo B- LLA tipo T	Malo.La EFS y SG con WBC ME B-ALL fue de 47,9% y una SG de 62,6% ; EFS de 73% y una SG de 82,4% en la cohorte de NO ME B-ALL. Factor adverso en LLA TIPO B.
		Cromosoma filadelfia [t(9;22)]	Presencia	Malo -EFS 13.6%.
		Traslocación t(4;11)	Presencia	Malo
		Enfermedad leucémica en SNC	Presencia	Malo. EFS en afectación a SNC fue similar independientemente del WBC, con un EFS de 64.3% para ME WBC y 51,7% para WBC que no es ME.
		Evaluación de EMR	> 1% en MO , día + 15 de inducción.	Malo

Oskarsson et al.(2016) [25]	Evaluar los resultados después de la recaída de la LLA después del tratamiento inicial común del protocolo NOPHO; validar las estratificaciones de riesgo utilizadas actualmente e identificar factores pronósticos adicionales para la supervivencia general.	Edad al diagnóstico	≥10 años.	Malo
		Cuenta Inicial de leucocitos	WBC ≥ 100x 10/L	Malo
		Inmunofenotipo	LLA tipo T + WBC ≥ 100x 10/L	Malo
		Hiperdiploidía (>50 cromosomas)	Presencia	Bueno
		Síndrome Down	Presencia	Malo
		Cromosoma filadelfia [t(9;22)]	Presencia	Malo
		Traslocación t(4;11)	Presencia	Malo
		Traslocación t(12;21)	Presencia	Bueno
Zhou et al. (2021) [26]	Investigar los paisajes genómicos de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con E2A-PBX1	Edad al diagnóstico	1 a 9 años	Bueno - Tasa SG: 86,9% frente a 38,9% (10 a 18 años)
		Alteraciones genéticas	Genes mutantes PBX1 (10,3%), PAX5 (6,9%), CTCF (6,9%) y SETD2 (6,9%).	MALO. CIR: 71,4 %
		Traslocación t(12;21)	Presencia	Bueno
		Inmunofenotipo	Células T	Malo

Petit et al. (2018) [27]	Evaluar la predicción del resultado entre los pacientes con LLA infantil basándose en una combinación de clasificador oncogenético, enfermedad mínima residual y otros factores.	Edad al diagnóstico	2 a 9 años	Bueno
		Cuenta inicial de leucocitos	WBC \geq 200x 10/L	MALO. CIR de 5 años del 45,8 %
		Inmunofenotipo	Células T	Malo
		Alteraciones Genéticas	Deleción en el gen NOTCH1, FBXW7, PTEN o K/N-RAS.	Malo
		Rapidez en obtener respuesta QT	4 a 6 semanas de inducción	Bueno
		Evaluación de EMR	EMR \geq 10-4 en MO a 6 semanas de inducción	Malo. El CIR y el EFS a 5 años fueron, 42,8% y el 50,9%.
Wang et al. (2016) [28]	Evaluar el impacto pronóstico de la edad en los niños con LLA.	Edad al diagnóstico	1-4, 5-9, 10-14 y 15-19 años.	82%,75%,57%,32%, Respectivamente según el grupo de edad las probabilidades de morir.
		Sexo	Masculino	Malo
		Raza	Hispanos, negros	Malo

Hunger et al. (2012) [29]	Examinar las mejoras en la supervivencia basadas en la población y el impacto de las covariables clínicas en el resultado entre niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda inscritos en ensayos clínicos del Grupo de Oncología Infantil (COG) entre 1990 y 2005.	Edad al diagnóstico	≤ 1 año y ≥ 15 años.	Malo. RR 5.6 veces más alto que en edades 1 a 14 años
		Sexo	Masculino	Malo. RR 2.4 veces más alto que en mujeres.
		Raza	Hispanos, negros	Malo
		Cuenta inicial de leucocitos	WBC ≥ 100x 10/L	Malo
		Inmunofenotipo	Células T	Malo
		Respuesta a QT en inducción	Persistencia de blastos en sangre periférica a 7-14 días de inicio de QT	Malo
Jimenez et al. (2016) [30]	Describir las características socio-demográficas, clínicas y laboratoriales e identificar los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes con LLA internados en el Departamento de Hemato-oncología Pediátrica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción entre los años 2000 al 2012.	Edad al diagnóstico	1 a 9 años	Bueno
		Sexo	Hombre	Malo. (Recaída testicular)
		Raza	Hispanos, negros	Malo
		Cuenta inicial de leucocitos	WBC ≥ 50.000/mm ³	Malo
		Inmunofenotipo	Células Pro B	Bueno
		Estado nutricional	Desnutrición	Malo. Recaídas 63.1% mayor que los eutrofos 30%.
		Hepatoesplenomegalia	Presencia	Malo
		Nivel socioeconómico	Bajo	Malo
Respuesta a QT en inducción	Persistencia de blastos en sangre periférica a 7-14 días de inicio de QT	Malo		

Borowitz et al. (2015) [31]	Establecer la importancia pronóstica de la enfermedad mínima residual de pacientes con LLA de alto riesgo: Del grupo de Oncología Infantil AALL0232	Edad al diagnóstico	1 a 9 años.	Bueno
		Cuenta inicial de leucocitos	WBC \geq 50.000/mm ³	Malo
		Hiperdiploidía (\geq 50 cromosomas)	Presencia	Bueno. EFS 70%.
		Cromosoma filadelfia [t(9;22)]	Presencia	Malo.
		Evaluación EMR día 7	EMR \geq 1% en MO.	Malo. DFS a 5 años 39% frente a 79% EMR negativa.
Groeneveld-krentz et al. (2019) [32]	Investigar la importancia clínica de la aneuploidía en los pacientes con LLA en recaída en una gran cohorte, todos tratados de acuerdo con el protocolo de ensayo alemán Berlin-Frankfurt-Münster Relapsed ALL (ALL-REZ BFM) 2002.	Edad al diagnóstico	5 a 10 años	Bueno
		Hipodiploidía (<46 cromosomas)	Presencia	Malo. EFS del 9% para pacientes con recaídas hipodiploides.
		Hiperdiploidía alta (>50 cromosomas)	Presencia	Bueno. Tiempo más largo hasta la primera recaída (mediana de 4.0 años), excelentes tasas de remisión después del tratamiento de recaída (93%) en comparación con los pacientes de las otras clases de ploidía.
		Alteraciones Genéticas	Deleciones de IKZF1, CDKN2A/2B, PAX5, ETV6 y BTG1	Malo
		Evaluación de EMR	Negativa <1% en MO.	Buena. Asociado a menores tasas de recaída en un 65%

Tong et al. (2020) [33]	Explorar la importancia clínica de la enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfocítica B aguda (B-ALL) con diferentes orígenes genéticos de fusión.	Alteraciones Genéticas	Gen de fusión ETV6-RUNX1 - (t12;21) (p13;q22)	Bueno. Tasas de SG (Supervivencia general) y EFS (Supervivencia libre de eventos) más altas en un 60%.
		Evaluación de EMR	Presencia Gen de fusión E2A-PBX1	Mal pronóstico, La tasa de SG a 5 años y la tasa de EFS a 5 años de los niños B-ALL positivos para E2A-PBX1 fueron más bajas que las de los niños negativos para el gen de fusión.
Tang et al. (2021) [34]	Identificar los factores pronósticos que son útiles para mejorar el control del sistema nervioso central en niños con leucemia linfoblástica aguda.	Edad al diagnóstico	Positiva >1% blastos en MO	Malo. Asociado a mayores tasas de recaída del 45%.
		Hiperdiploidia ≥50 cromosomas	≥1 y <10 años.	Bueno
		Alteraciones Genéticas	Presencia	Bueno
			Fusión BCR-ABL1	Malo
			Presencia t(9,22)	Malo
		Fusión ETV6-RUNX1	Bueno	
Inmunofenotipo	Celulas T	Malo. Tasas de recaída más altas a nivel del SNC del 60% .		
Cuenta inicial de leucocitos	WBC < 50 x 10 ⁹ /L	Bueno		
Enfermedad leucemica en SNC	EMR ≥ 1% ó 5% blastos en Medula Osea al día 46 de inducción.	Malo		

LLA, leucemia linfocítica aguda; WBC, recuento de glóbulos blancos; PII, intensificación posterior a la inducción; ME, recuento de glóbulos blancos marcadamente elevados; EFS, supervivencia libre de eventos; DFS, Supervivencia libre de enfermedad; SG, supervivencia general; SNC, sistema nervioso central; EMR, enfermedad mínima residual; MO, medula ósea; NOPHO, sociedad nórdica de hematología y oncología pediátrica; CIR, Incidencia acumulada de recaída; RR, riesgo relativo de muerte; BFM, protocolo Berlín-Frankfurt-Münster; COG, grupo de oncología Infantil

6.3 Características de la muestra

A los participantes de todos los estudios se les diagnosticó Leucemia Linfocítica Aguda y la mayoría estaba en la etapa de inducción. El tamaño de la muestra osciló entre 139 y 21.626 personas, con un total de 51.075 participantes en todos los estudios. En todos los artículos (100% de los estudios), los autores proporcionaron información sobre el sexo de los participantes, y de un total de 51.075 personas, 28.848 (54%) eran hombres y 23.482 (46%) mujeres. Con respecto a la edad, todos los estudios (100%) especificaron el rango de edad media de los participantes, siendo este de 1 a 15 años. Respecto al tiempo de seguimiento del estudio oscila entre 5 y 14 años de seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo. En cuanto al conteo de glóbulos blancos, dos de los estudios (18.1% de los estudios) [28-32], no especificaron el valor; de los estudios restantes (81.9%), la mayoría de pacientes (25.240 [71%]) debutaron con niveles de WBC $<50 \times 10^9/l$ frente a 10.340 (29%) pacientes que debutaron con niveles de WBC $>50 \times 10^9/l$ (Tabla 4). El reclutamiento se produjo principalmente a través de Hospitales y bases de datos.

6.4 Características de los estudios

Como se mencionó anteriormente, se realizó la búsqueda de los artículos publicados entre 2012 y 2022; ocho (73%) de los estudios incluidos en esta revisión se publicaron entre 2016 y 2022 [25,26,27,28,30,32,33,34],, y 3 de ellos (27% de los estudios) se realizaron entre 2012 y 2015 [24,29,31], (Tabla 3).

Un total de cuatro artículos (36,3% de los estudios) se realizaron en los Estados Unidos de América [24,28,29-31], seguido de tres (27.2% de los estudios) realizados en Europa [25,27-32] , tres (27.2% de los estudios) realizados en China [26,33-34] y uno (9% de los estudios) en Suramérica [30].

Los diseños de investigación variaron entre los estudios; La mayoría de estudios (54.5% de los estudios) fueron de cohortes [26,27,28,29,32,33], cuatro artículos(36.3% de los estudios) fueron ensayos clínicos aleatorizados [24,25,31,34] y solo un artículo (9.1% de los estudios) fue un estudio de casos y controles [30]. La duración de las intervenciones osciló entre 1 a 2 años. Además, 4 estudios incluyeron un grupo control (36.3% de los estudios) [24,25,31-34] y un total de 5 estudios (45,4% de los estudios) realizaron mediciones de seguimiento. (tabla 3)

6.5 Factores pronósticos que influyen en la recaída

En cuanto al conteo de glóbulos blancos al inicio del diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos, encontramos que de nuestro 100% de artículos de estudios (11 artículos), siete de ellos (63.6% de los estudios) [24,25,27,29,30,31-34] coinciden que un valor de WBC $\geq 50.000/\text{mm}^3$ actúa como factor pronóstico adverso que conlleva a altas tasas de recaídas en los pacientes (tabla5).



La edad fue otro factor pronóstico de impacto en esta investigación, 10 de los artículos (90.9% de los estudios), [24,25,26,27,28,29,30,31,32-34] clasifico la edad de 1 a 9 años como factor pronostico favorable a la hora de responder a la quimioterapia del tratamiento de la LLA, dejando a los menores de 1 año y mayores de 11 años como las edades con mayores tasas de recaída.

De igual manera el tercer factor pronostico más destacado en los estudios, indicándose en 7 artículos (63.6% de los estudios) [24,27,29,30,31,32-33], que la evaluación de la enfermedad mínima residual es determinante en el momento de predecir la recaída en los pacientes, señalando que una EMR \geq 1% o 5% de blastos en MO, es un factor que conlleva a altas tasas de recaídas en los pacientes pediátricos.

Algo semejante ocurre con el cuarto factor pronostico más estudiado/ relevante/ mencionado en todos los artículos de esta revisión fue el inmunofenotipo, evidenciándose en 5 artículos (45.4% de los estudios) [25,26,27,29-34], que la LLA de células T fue un factor pronostico desfavorable , hallándose este en la mayoría de pacientes no respondedores a los tratamientos, mientras que dos de ellos (18% de los estudios) [24,30] exhibe que los pacientes con LLA de células B tienen mejores tasas de respuesta a la quimioterapia y menores tasas de recaídas.



En cuanto a las alteraciones genéticas, 5 artículos (45.4% de los estudios) [24,25,31,33-34], coinciden en que portar la traslocación t(9;22) también llamada cromosoma filadelfia, es un factor pronóstico desfavorable para predecir recaídas en los pacientes pediátricos. Dos de los artículos (18.1% de los estudios) [25-26], concuerdan que ser portador de la traslocación t(12;21) actúa como factor pronóstico favorable, encontrándose en estos pacientes tasas bajas de recaídas. Así mismo, 7 artículos (63.6% de los estudios) [24,25,26,27,32,33-34], señalan otro tipo de alteraciones en la cadena de ADN tales como, traslocación t(4;11) genes mutantes PBX1 y PAX5, NOTCH1, FBXW7, PTEN-K/N RAS, deleciones en IKZF1,ETV6 y BGT1 y genes de fusión BCR-ABL1 y ETV6-RUNX1, indicando que la presencia de estos se consideran factores pronósticos desfavorables que conllevan a altas tasas de recaídas en los pacientes.

Como instancia final es conveniente destacar otros factores pronósticos referidos en los artículos, como lo son, el número de cromosomas, 4 artículos (36.3%de los estudios) [25,31,32-34], expone que la presencia de hiperdiploidía ≥ 50 cromosomas es un factor pronóstico favorable, aludiendo que los pacientes portadores de esta ploidía tienen menores tasas de recaídas a diferencia de los que poseen < 46 cromosomas (hipodiploidía).

El sexo masculino es mencionado en 3 artículos (27.2% de los estudios) [28,29-30], donde se destaca a este como factor pronóstico adverso que conlleva a recaídas en los niños por el mayor riesgo de infiltración a nivel testicular; así pues otros factores como la desnutrición, el nivel socioeconómico bajo, la raza hispana o negra, la hepatoesplenomegalia y la infiltración a nivel del SNC al momento del diagnóstico son clasificados en 5 artículos (45.4% de los estudios) [24,28,29,30-34], como factores de riesgo aislados que pueden conllevar a altas tasas de recaída en el paciente con LLA pediátrico.

7. DISCUSIÓN

El estudio de los factores pronóstico ha permitido, entre otras cosas, determinar el impacto de los tratamientos basados en las diferentes características de los pacientes y de las mismas neoplasias. De esta forma, pueden brindarse terapias diferenciadas, es decir, menos agresivas y de menor toxicidad, cuando así se requiera. Particularmente, los diferentes estudios y publicaciones relacionados con el pronóstico de pacientes pediátricos con LLA, tienen alrededor de cuatro décadas. Esto ha contribuido, de manera significativa a que se pueda lograr la curación de hasta el 90% o más, de niños con LLA.

El presente estudio tuvo como propósito compilar y sintetizar los estudios que han publicado hasta la fecha sobre los factores relacionados con la recaída en niños con LLA. Se pudo observar que, a pesar de los avances en el conocimiento de los aspectos moleculares y genéticos de la patología, aún hay algunas características clínicas (como la edad, sexo, conteo inicial de leucocitos e inmunofenotipo) que persisten como factores que se asocian con mayor número de recaídas (TABLA 3). Por eso, los diferentes grupos que tratan estos pacientes a escala mundial, siguen considerándolos importantes para determinar el tipo de tratamiento, como lo expone Escherich (21).

En los países desarrollados se continúa con la búsqueda de otras variables que puedan resolver el 10% de los casos de niños con LLA en quienes no se logra la remisión de esta enfermedad. Esto también se evidencia en este estudio donde encontramos nuevas mutaciones genéticas estudiadas (como gen PBX1, PAX5, CTCF, NOTCH1 K/N RAS IKZF1 ETV6 BCR-ABL1) que han permitido reclasificar a los pacientes para brindarles tratamientos dirigidos y agresivos ante la falta de respuesta al tratamiento o bien, por la aparición de recaídas (24,26,27,32-33).

Por el contrario, en países en vías de desarrollo, especialmente América latina, se ha documentado que las tasas de curación en algunos lugares distan de lo que sucede en los países desarrollados. Por ejemplo factores como desnutrición, condiciones socioeconómicas bajas y altas tasas de abandono al tratamiento se relacionan, en un buen número de casos con los efectos tóxicos y recaídas de la LLA, como nos menciona Jiménez (30).

Los resultados de este estudio son similares a los obtenidos por Keever (37), quienes indican que es mayor la recaída y mortalidad de los pacientes con citogenética desfavorables como inmunofenotipo (células tipo T), la presencia de traslocaciones t(9;22), t(1;19) y t(4;11), leucocitosis ($WBC \geq 50.000/mm^3$), hipodiploidía (<46 cromosomas), además de factores del paciente tales como edad (< 1 y >9 años), sexo (masculino) e infiltración a SNC (36).



En el contexto de los hallazgos de este estudio, un punto final para reflexionar es la necesidad de continuar con la investigación de los factores pronósticos, basados en las características propias de cada lugar o región, además de una adecuada clasificación del riesgo para así adaptar el tratamiento a cada paciente de forma individualizada, brindando un enfoque más agresivo a aquellos con un mayor riesgo y reducir la intensidad del tratamiento en aquellos con un menor riesgo, logrando mejores resultados clínicos al tiempo que se minimizan los efectos secundarios y las toxicidades asociadas.

8. CONCLUSIONES

1. El estudio de los factores pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA determina el tipo de tratamiento, a fin de brindar una terapia más agresiva cuando se identifican características que los definen como de alto riesgo.
2. La modificación de los esquemas de tratamiento basada en la clasificación de los pacientes en riesgo bajo o alto de morir, ha permitido disminuir la mortalidad de los pacientes pediátricos con LLA.
3. Los resultados de esta revisión nos permite relacionar que los principales factores del paciente al momento del diagnóstico que se relaciona con el evento de recaída son la edad (1 a 9 años), el sexo (masculino) e infiltración a SNC; Además de los factores de las células leucémicas relacionados directamente con mayor mortalidad y recaída son el número de leucocitos ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), el inmunofenotipo (células tipo T), la presencia de traslocaciones t(9;22), t(1;19) y t(4;11).
4. Se requiere la realización de estudios prospectivos en donde se identifiquen nuevos factores de riesgo que expliquen la falla al tratamiento de la LLA y que permitan diseñar protocolos de tratamiento cada vez más específicos y tendientes a mejorar la supervivencia. Así mismo, realizar investigaciones de orden interinstitucional que cubra un gran número de pacientes y se alcance un mayor poder con los factores a estudiar.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Brayley J, Stanton LK, Jenner L, Paul SP. Recognition and management of leukemia in children. Br J Nurs [Internet]. 2019;28(15):985–92. [citado 6 Mar 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31393775/>
2. GLOBOCAN: Global Cáncer Observatory. Agencia internacional de observación sobre el Cáncer;2023[Citado el 01 febrero 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
3. ACS: American Cancer Society. Centro de Estadísticas del Cáncer [Internet];2022[Citado el 01 febrero 2024] Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/data-analysis/ChildSurvTrend>
4. Valdés-Sojo C. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIAS AGUDAS. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/723/570>
5. Walter W, Pfarr N, Meggendorfer M, Jost P, Haferlach T, Weichert W. Next-generation diagnostics for precision oncology: Preanalytical considerations, technical challenges, and available technologies. Semin Cancer Biol [Internet]. 2022;84:3–15. [cited 2023 Feb 27] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X20302200>
6. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2023 Feb 25];105(11):2524–39. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2020.247031>

7. Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. EMC - Pediatr [Internet]. 2021;56(1):1–9. [cited 2023 Feb 27] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178921447207>
8. Jiménez de Samudio A, Samudio M, Caniza MA. Risk Factors associated to survival in children and adolescent with Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr (Asunción) [Internet]. 2016 [citado el 6 de marzo de 2023];43(1):18–26. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032016000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Jammal N, Chew S, Jabbour E, Kantarjian H. Antibody based therapy in relapsed acute lymphoblastic leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2020 Dec 1 [cited 2023 Mar 5];33(4):101225. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521692620300931?via%3Dihub>
10. Qian M, Zhao X, Devidas M, Yang W, Gocho Y, Smith C, et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility Loci for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Feb 25];111(12):1350–7. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/111/12/1350/5424170>
11. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, Ruan Y, Phan V, Ogana H, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol 21, Page 1054 [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2023 Feb 27];21(3):1054. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/1054/htm>



12. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2019;60(11):2606–21. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2019.1605071>

13. Cuéllar-Mendoza ME, Chávez-Sánchez FR, Dorantes-Acosta E, Arsuaga-Jiménez BM, Zapata-Tarrés M. Aberrant immunophenotypes in acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2020 [citado el 6 de marzo de 2023];77(6):287–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186349/>

14. Juárez-Avendaño G, Méndez-Ramírez N, Luna-Silva NC, Gómez-Almaguer D, Pelayo R, Balandrán JC. Molecular and cellular markers for measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2021 [citado el 6 de marzo de 2023];78(3):159–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34167145/>

15. Layton-Tovar C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Med Investig* [Internet]. 2015 [citado el 6 de marzo de 2023];3(1):85–91. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-articulo-factores-pronostico-leucemia-linfoblastica-aguda->

16. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, Reyes ID los, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Revista Colombiana de Cancerología* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Feb 25];20(1):17–27. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-guia-atencion-integral-deteccion-oportuna-S0123901515000918>



- PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [citado el 7 de marzo de 2023];372:n71. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71?qclid=CjwKCAiA3pugBhAwEiwAWFzwdaADl5zas5cbHuViZWl22HdzjJpZtUEmuPHxer4O-Ob5gMjUzkfKZxoCQ5UQAvD BwE>
18. Gusenbauer M, Haddaway NR. Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? Evaluating retrieval qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other resources. *Res Synth Methods* [Internet]. 2020 [citado el 7 de marzo de 2023];11(2):181–217. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1378>
19. Spittlehouse Mary Acton Katie Eno C. Introducing critical appraisal skills training in UK social services: another link between health and social care? [Internet]. *CASP - Critical Appraisal Skills Programme*. 2000;14(4):397–404. [citado el 15 de marzo de 2023].. Disponible en: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
20. Lato MW, Przysucha A, Grosman S, Zawitkowska J, Lejman M. The New Therapeutic Strategies in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Mar 14];22(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8123476/>
21. Escherich G, Stadt U zur, Borkhardt A, Dilloo D, Faber J, Feuchtinger T, et al. Clofarabine increases the eradication of minimal residual disease of primary B-precursor acute lymphoblastic leukemia compared to high-dose cytarabine without improvement of outcome. Results from the randomized clinical trial 08-09 of the Cooperative Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group. *Haematologica* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Mar 8];107(5):1026–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34348455/>

22. Teachey DT, Hunger SP. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2023 Mar 14];162(5):606–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.12442>

23. SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas [Internet]. Valencia:SEHOP;2022[Citado el 01 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.uv.es/rnti/cifrasCancer.html>

24. *Hastings C, Gaynon PS, Nachman JB, Sather HN, Lu X, Devidas M, et al. Increased post-induction intensification improves outcome in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell count ($\geq 200 \times 10^9/l$) with T cell Acute Lymphoblastic Leukaemia but not B cell disease: A report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Feb 27];168(4):533. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25308804/>

25. *Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 8];101(1):68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494838/>

26. *Zhou B, Chu X, Tian H, Liu T, Liu H, Gao W, et al. The clinical outcomes and genomic landscapes of acute lymphoblastic leukemia patients with E2A-PBX1: A 10-year retrospective study. *Am J Hematol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Feb 27];96(11):1461–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.26324>



27. *Petit A, Trinquand A, Chevret S, Ballerini P, Cayuela JM, Gardel N, et al. Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 2018 Jan 18 [cited 2023 Mar 8];131(3):289–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051182/>
28. *Wang Y, Huang J, Rong L, Wu P, Kang M, Zhang X, et al. Impact of age on the survival of pediatric leukemia: an analysis of 15083 children in the SEER database. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Dec 12 [cited 2023 Mar 6];7(50):83767. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347803/>
29. *Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children’s Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 May 5 [cited 2023 Mar 8];30(14):1663. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22412151/>
30. *Jiménez de Samudio Angélica, Samudio Margarita, Caniza Miguela A.. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr. (Asunción)* [Internet]. 2016 Abr [citado 2023 Mar 09]; 43(1): 18-26. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032016000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
31. *Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, Loh ML, Raetz EA, Salzer WL, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children’s Oncology Group study AALL0232. *Blood* [Internet]. 2015 Aug 8 [cited 2023 Feb 27];126(8):964. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4543229/>



32. *Groeneveld-Krentz S, Schroeder MP, Reiter M, Pogodzinski MJ, Pimentel-Gutiérrez HJ, Vagkopoulou R, et al. Aneuploidy in children with relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: clinical importance of detecting a hypodiploid origin of relapse. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Feb 27];185(2):266–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15770>
33. *Wei T, Chen X-J, Zhang L-Y, Zhang A-L, Zhu X-F. Clinical significance of minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia pediatric patients with different fusion gene backgrounds. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* [Internet]. 2020 [citado el 13 de abril de 2023];22(12):1279–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7735931/>
34. *Tang J, Yu J, Cai J, Zhang L, Hu S, Gao J, et al. Prognostic factors for CNS control in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *Blood* [Internet]. 2021 Jul 7 [cited 2023 Apr 14];138(4):331. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8323972/>
35. Journal citation reports [Internet]. Clarivate.com. [citado el 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://jcr.clarivate.com/jcr/home?Init=Yes&SrcApp=IC2LS>
36. Angel M, Keever V, Arias Gómez J, Escamilla Núñez A, Rojas JB. metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda Meta-analysis of prognostic factors related to mortality in children with acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(3):175–89. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000300004