Revista Habanera de Ciencias Médicas
Al servicio de la ciencia
AÑO 2025
Vol. 24. PUBLICACIÓN CONTINUA
ISSN 1729-519X
ecimed

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

ARTÍCULO ORIGINAL

Predictores de mortalidad en pacientes pediátricos cubanos con Leucemia Linfoblástica aguda de células B precursoras

Predictors of mortality in Cuban pediatric patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia

Gustavo Barroso Sánchez[1,2*], Mariela Forrellat Barrios[1,2], Kalia Lavaut Sánchez[1,2]

[1] Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.
[2]Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

***Autor para la correspondencia:** gustavohem92@gmail.com

Cómo citar este artículo
Barroso Sánchez G, Forrellat Barrios, Lavaut Sánchez K : Predictores de mortalidad en pacientes pediátricos cubanos con Leucemia Linfoblástica aguda de células B precursoras. Rev haban cienc méd [Internet]. 2025 [citado]; 24. Disponible en: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5979

Recibido: 12 de febrero de 2025
Aprobado: 24 de julio de 2025

RESUMEN

Introducción: La Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras constituye la primera causa de muerte por neoplasias en niños.

Objetivo: Evaluar los factores predictores de mortalidad en niños cubanos con la enfermedad.

Material y Métodos: Se realizó una investigación de cohorte, retrospectiva y multicéntrica entre enero de 2012 y diciembre de 2020, en 84 pacientes. Se realizó el análisis estadístico por el método de regresión de Cox, las curvas de Kaplan Meier y la prueba de log Rank.

Resultados: A los cinco años del diagnóstico la supervivencia global fue de 75,79 %, inferior en pacientes masculinos (62,15 %; p=0,001), presencia de biomarcadores citogenéticos y moleculares de alto riesgo (25,09 %; p=0,000) y respuesta morfológica en sangre periférica desfavorable al día 8 (50,17 %; p=0,022), 33 (12,2 %; p=0,000) y con recaída (37,71 %; p=0,000). La presencia de biomarcadores de alto riesgo incrementó el riesgo relativo (RR) de muerte en 5,655 veces a los cinco años del diagnóstico (IC 95 %: 1,937-16,509; p = 0,002). La hipodiploidía mostró un efecto negativo con un RR de 6,671 a cinco años (IC 95 %: 1,557-28,593; p = 0,011). La recaída incrementó el riesgo de mortalidad en seis veces a los cinco años (RR = 5,997, IC 95 %: 2,632-13,662; p = 0,000).

Conclusiones: El sexo masculino, los alteraciones citogenéticas y moleculares de alto riesgo, la respuesta morfológica al día 8 y 33 del tratamiento de inducción y la recaída son los factores que se relacionan con la mortalidad en este estudio

Palabras Claves:
Leucemia Linfoblástica aguda de células B precursoras, mortalidad, factores predictores.

ABSTRACT

Introduction: Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia is the leading cause of death from malignancy in children.

Objective: To evaluate predictive factors for mortality in Cuban children with the disease.

Material and Methods: A retrospective, multicenter cohort study was conducted between January 2012 and December 2020 in 84 patients. Statistical analysis was performed using the Cox regression method, Kaplan-Meier curves, and the log-rank test.

Results: Five years after diagnosis, overall survival was 75.79 %, lower in male patients (62.15%; p=0.001); there was presence of high-risk cytogenetic and molecular biomarkers (25.09%; p=0.000) and unfavorable morphological response in peripheral blood at day 8 (50.17 %; p=0.022), 33 (12.2%; p=0.000) and with relapse (37.71%; p=0.000). The presence of high-risk biomarkers increased the relative risk (RR) of death by 5.655 times at five years after diagnosis (95% CI: 1.937-16.509; p=0.002). Hypodiploidy showed a negative effect, with a RR of 6.671 at five years (95% CI: 1.557–28.593; p = 0.011). Relapse increased the risk of mortality sixfold at five years (RR = 5.997, 95 % CI: 2.632–13.662; p = 0.000).

Conclusions: Male sex, high-risk cytogenetic and molecular abnormalities, morphological response at day 8 and 33 of induction therapy, and relapse are the factors associated with mortality in this study.

Keywords:
Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia, mortality, predictive factors.

Este es un artículo de Acceso Abierto distribuído según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea deidamente citada la fuente primaria de publicación.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica aguda de células B precursoras (LLABP) permanece como la principal causa de mortalidad por cáncer en los pacientes pediátricos en la región de América Latina, el Caribe y Cuba, aunque en países de alto desarrollo se registran cifras de supervivencia superiores a 90 % a los cinco años del diagnóstico.[1,2]

La mortalidad por la enfermedad varía entre 0,44-5,3 por cada 100 000 niños con una supervivencia general de 20 % en países de baja y mediana economías. En América Latina, se informa elevados porcentajes de mortalidad en Venezuela, Ecuador, Nicaragua y México con cifras inferiores en otros países como Cuba y Puerto Rico.[1,2]

El perfeccionamiento de los resultados clínicos en los pacientes pediátricos con LLABP requiere de la disponibilidad de variables predictoras confiables de la probabilidad de supervivencia. Los factores pronósticos incluyen variables clínicas, citogenéticas, moleculares y marcadores morfológicos de respuesta al tratamiento.[3,4]

Por tanto, es fundamental identificar y aplicar factores que reflejen la realidad de la población pediátrica cubana con LLABP con el fin de optimizar la estratificación del riesgo y aumentar los porcentajes de supervivencia.

El **objetivo** de esta investigación es evaluar los factores predictores de mortalidad en los pacientes pediátricos cubanos con Leucemia Linfoblástica aguda de células B precursoras.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de cohorte, retrospectiva y multicéntrica con pacientes que fueron atendidos en cuatro centros con Servicio Oncohematológico de occidente y centro de Cuba: el Instituto de Hematología e Inmunología "Dr. José M. Ballester Santovenia" (La Habana), el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" (Villa Clara), el Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez" (La Habana) y el Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla" (Pinar del Río). El estudio abarcó el período de enero de 2012 a diciembre de 2020.

El universo estuvo constituido por 124 pacientes con diagnóstico morfológico de LLA. La muestra se seleccionó mediante muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron 84 pacientes (67,7 % del universo de 124 casos) que cumplieron los criterios de inclusión en los centros participantes. Este método se justifica por la viabilidad en estudios retrospectivos con registros clínicos, aunque limita la generalización de los hallazgos debido a posibles sesgos de selección.

Criterios de inclusión:

Diagnóstico confirmado: Pacientes con diagnóstico morfológico e inmunológico de LLABP mediante citometría de flujo, de acuerdo con los criterios que se establecen por el grupo europeo para la caracterización inmunológica de las leucemias (EGIL, siglas en inglés).[5]

Edad: Pacientes con edad en el rango de uno a 18 años en el momento del diagnóstico.

Tratamiento: Pacientes que recibieron tratamiento con el protocolo del grupo Berlín-Frankfurt-Münster de tratamiento intercontinental de la Leucemia Linfoblástica aguda en su versión 2009 (ALLIC-BFM 2009, siglas en inglés).[6]

Criterios de exclusión:

Pacientes cuyas historias clínicas y registros no tuvieran todos los datos necesarios para el análisis.

Recolección de los datos

Los datos se obtuvieron de la historia clínica de cada paciente, del libro registro de los laboratorios de Citogenética y Biología Molecular e Inmunología del IHI y del registro nacional de leucemias pediátricas. Toda la información se organizó y almacenó en una base de datos con el empleo del programa estadístico SPSS (paquete estadístico para ciencias sociales, por sus siglas en inglés) versión 25.0 para Windows.

Las variables predictoras y sus criterios de evaluación se seleccionaron según el protocolo ALLIC-BFM 2009.[6]

1. **Edad:** Edad al momento del diagnóstico:
   - Grupo 1: <6 años.
   - Grupo 2: ≥6 años.
2. **Sexo**: Género biológico del paciente:
   - Masculino.
   - Femenino.
3. **Recuento inicial de leucocitos (RIL)**: Cantidad de leucocitos en sangre periférica al diagnóstico:
   - Bajo riesgo: $<20 \times 10^9$/L.
   - Alto riesgo: $\geq 20 \times 10^9$/L.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

4. **Respuesta Morfológica en Sangre Periférica (Día 8):** Recuento de linfoblastos en sangre periférica al día 8 de inducción:

- Favorable: <1000/mm³.
- Desfavorable: ≥1000/mm³..

5. **Respuesta Morfológica en Médula Ósea (Día 15):** Porcentaje de linfoblastos en médula ósea al día 15 de inducción:

- Favorable: <5 %.
- Desfavorable: ≥5 %.

6. **Respuesta Morfológica en Médula Ósea (Día 33):** Porcentaje de linfoblastos en médula ósea al día 33 de inducción:

- Remisión morfológica: <5 %.
- Enfermedad residual: ≥5 %.

7. **Recaída:** Reaparición de la leucemia después de lograr remisión completa.

- Sí: Confirmación morfológica/inmunológica.
- No: Sin evidencia de enfermedad.

8. **Biomarcadores Citogenéticos y Moleculares**: Alteraciones genéticas asociadas a pronóstico.

- **Alto riesgo:**
  - Hipodiploidía (<44 cromosomas)
  - t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR-ABL1
  - t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1
- **Otros biomarcadores evaluados:**
  - Hiperdiploidía (≥50 cromosomas)
  - t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX
  - t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1

Procesamiento y análisis de la información

Se realizó de forma inicial un análisis descriptivo de las variables clínicas y biológicas de los pacientes incluidos en el estudio. Las medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) se calcularon para las variables continuas, mientras que las frecuencias y porcentajes se utilizaron para las variables categóricas. Se utilizó la Prueba de Mann-Whitney para comparar las variables continuas entre dos grupos independientes que no siguieron una distribución normal. Para variables categóricas, se empleó la Prueba de $\chi 2$ de Pearson.

Para expresar de forma gráfica el efecto de los factores sobre la mortalidad se consideraron aquellas variables de interés estadístico y clínico. Se estimaron las medianas de supervivencia a los cinco años del diagnóstico a partir de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y el análisis de asociación de cada variable y las medianas de supervivencia se realizó mediante la Prueba de log-rank test (*Mantel-Cox*). En todos los casos se consideraron significativas las diferencias si el valor p fue inferior a 0,05.

Para evaluar el efecto de los factores sobre la mortalidad se realizó un análisis de regresión a partir del modelo de riesgos proporcionales de a fin de cuantificar la relación entre la supervivencia y las variables explicativas y relacionar el efecto de cada variable con la supervivencia. Con el objetivo de estimar los coeficientes de regresión de las variables se empleó el procedimiento “paso a paso” hacia delante con un nivel de entrada de 5 %. Las variables politómicas se codificaron en una categorización dicotómica y a cada una se le asignó un riesgo relativo, junto con un intervalo de confianza. En todos los casos se consideraron significativas las diferencias si el valor p fue inferior a 0,05.

Consideraciones bioéticas

Para realizar esta investigación se contó con la autorización del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigación, del Instituto de Hematología e Inmunología "Dr. José M. Ballester Santovenia". Se tuvieron en cuenta los principios referentes al código de ética de acuerdo con la declaración de Helsinki.(7) Se garantizó la seguridad y confidencialidad de la información y se aclaró que los datos y resultados que se derivaran de la investigación podrían utilizarse con fines científicos e incluirse en publicaciones.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

RESULTADOS

El análisis de supervivencia evidencia una probabilidad de supervivencia global (SG) al año de 90,95 % con intervalo de confianza (IC 95 %) igual a 83,93-97,96 y a los cinco años de 75,79 % (IC 95 % = 66,87-84,72). Los datos muestran que la edad y el sexo son variables relevantes, aunque no siempre significativas. Los pacientes menores de seis años exhibieron mejores tasas de supervivencia tanto al año (92,36 %, IC 95 %: 84,81-99,91) como a los cinco años del diagnóstico (79,09 %, IC 95 %: 68,57-89,61), en comparación con los mayores de seis años (84,96 % y 68,43 %; p > 0,05). En cuanto al sexo, las féminas mostraron una ventaja significativa en la supervivencia a los cinco años (94,68 %, IC 95 %: 85,64-100) frente al sexo masculino (62,15 %, IC 95 %: 50,23-74,06; p = 0,001). (Tabla 1).

La respuesta morfológica temprana demostró que los pacientes con menos de 5 % de linfoblastos en la sangre de médula ósea (MO) al día 33 del tratamiento de inducción mostraron una supervivencia mayor a los cinco años (78,56 %, IC 95 %: 69,87-87,25; p = 0,000) en comparación con aquellos con una respuesta deficiente (12,2 %, IC 95 %: 0,8-23,6). Además, la recaída tuvo un impacto negativo, con una supervivencia a los cinco años de 37,71 % (IC 95 %: 26,19-49,23; p = 0,000), frente a 88,64 % en pacientes sin recaída (IC 95 %: 79,96-97,32). (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis de los factores demográficos y hematológicos relacionados con la mortalidad

Variable	Probabilidad a los 5 años del diagnóstico (IC 95 %)	p €
Edad (años)		
<6	79,09 (68,57-89,61)	0,161
≥6	68,43 (53,7-83,15)	
Sexo		
Femenino	94,68 (85,64-100)	0,001*
Masculino	62,15 (50,23-74,06)	
Recuento inicial de leucocitos		
<20	73,73 (61,87-85,59)	0,540
≥20	76,71 (63,66-89,76)	
Respuesta morfológica en sangre periférica (mm3)		
< 1000	79,69 (70,61-88,77)	0,022*
≥ 1000	50,17 (27,23-73,11)	
Respuesta morfológica en sangre de MO al día 15 (%)		
< 5	78,47 (69,28-87,66)	0,062
≥ 5	51,33 (25,05-77,62)	
Respuesta morfológica en sangre de MO al día 33 (%)		
< 5	78,56 (69,87-87,25)	0,000*
≥ 5	12,2 (0,8-23,6)	
Recaída		
Sí	37,71 (26,19-49,23)	0,000*
No	88,64 (79,96-97,32)	

Leyenda: MO: médula ósea €: valor p, prueba de log rank; *: diferencia significativa para un valor p inferior a 0,05

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

Los biomarcadores citogenéticos y moleculares destacaron como predictores claves del pronóstico. La hipodiploidía mostró ser un marcador de mal pronóstico, con tasas de supervivencia al año y a los cinco años de apenas 16,88 % (IC 95 %: 0-48,83; p < 0,05), en comparación con aquellos sin hipodiploidía (93,95 % y 77,31 %, respectivamente). En contraste, la hiperdiploidía no alcanzó valores significativos a los cinco años (59,87 %, IC 95 %: 43,41-76,33; p = 0,714). Asimismo, la presencia de la t(9;22) (q34.1;q11.2)/BCR-ABL1 se correlacionó con una menor supervivencia (33,29 %, IC 95%: 0-92,21; p = 0,047). En cuanto a la estratificación de la serie según los biomarcadores de alto riesgo, su presencia se asoció con una drástica reducción en la supervivencia tanto al año como a los cinco años (25,09 %, IC 95 %: 0-53,98; p < 0,000). (Tabla 2)

Tabla 2. Análisis de las alteraciones citogenéticas y moleculares relacionadas con la mortalidad

Variable	Probabilidad a los 5 años del diagnóstico (IC 95 %)	p €
Hiperdiploidía		
Presente	59,87 (43,41-76,33)	0,714
Ausente	75,22 (65,76-84,68)	
Biomarcadores citogenéticos y moleculares de alto riesgo		
Presentes	25,09 (0-53,98)	0,000*
Ausentes	78,99 (70,18-87,81)	
Hipodiploidía		
Presente	16,88 (0-48,83)	0,003*
Ausente	77,31 (68,43-86,20)	
t(12;21) / *ETV6-RUNX1*		
Positivo	84,87 (70,44-99,29)	0,198
Negativo	65,05 (55,52-74,59)	
t(4;11) / *KMT2A- AFF1*		
Positivo	2,56 (2,16 -2,88)	0,169
Negativo	76,47 (67,53-85,41)	
t(9;22) /*BCR-ABL1*		
Positivo	33,29 (0-92,21)	0,030*
Negativo	77,39 (68,51-86,27)	
t(1,19) / *TCF3-PBX1*		
Positivo	49,15 (22,81-75,49)	0,931
Negativo	75,70 (66,58-84,82)	

Leyenda: €: valor p, prueba de log rank; *: diferencia significativa para un valor p inferior a 0,05

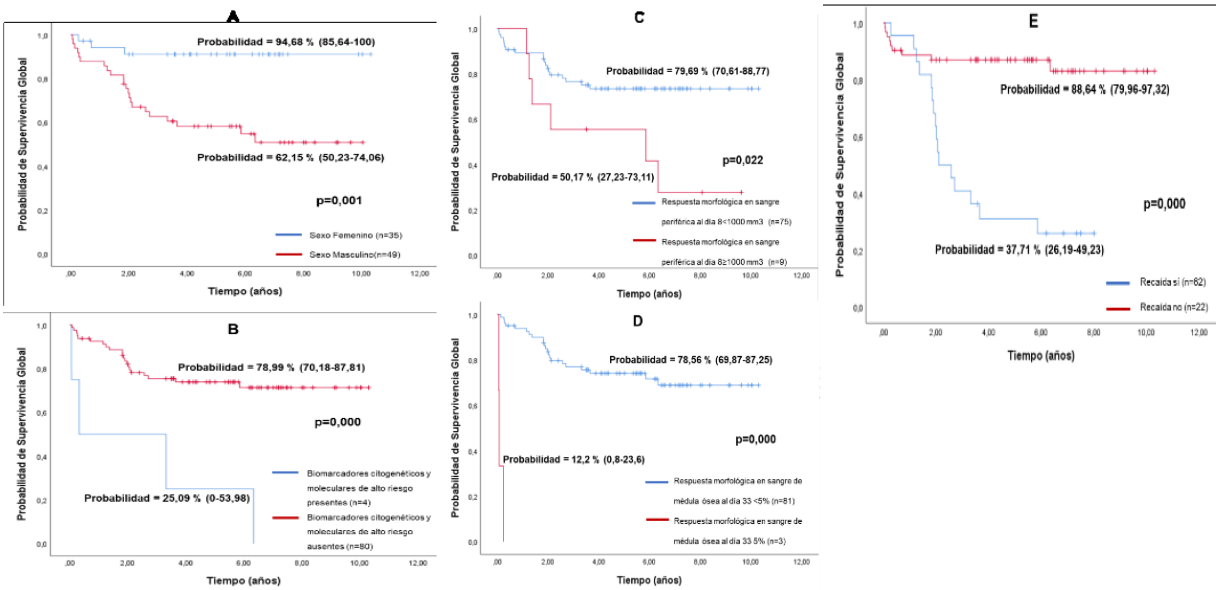
El modelo de regresión de Cox confirmó la relevancia de los biomarcadores de alto riesgo y la hipodiploidía como predictores independientes de peor pronóstico. La presencia de biomarcadores de alto riesgo incrementó el riesgo relativo (RR) de muerte en 5 655 veces a los cinco años del diagnóstico (IC 95 %: 1,937-16,509; p = 0,002). De igual manera, la hipodiploidía mostró un efecto negativo con un RR de 6 671 a cinco años (IC 95 %: 1,557-28,593; p = 0,011). La recaída incrementó el riesgo de mortalidad en seis veces a los cinco años (RR = 5,997, IC 95 %: 2,632-13,662; p = 0,000). (Tabla 3 y figura 1

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

Tabla 3: Análisis de regresión de los factores relacionados con la mortalidad

Variable	RR	IC 95 %	p £
Edad (1-5 años vs. ≥6 años)	0,574	0,262-1,260	1,260
Sexo (Femenino vs. Masculino)	0,169	0,051-0,566	0,004*
Biomarcadores citogenéticos y moleculares de alto riesgo (Sí vs. No)	5,655	1,937-16,509	0,002*
Hipodiploidía (Positivo vs. Negativo)	6,671	1,557-28,593	0,011*
Hiperdiploidía (Positivo vs. Negativo)	0,764	0,180-3,241	0,715
t(12;21)/ETV6-RUNX1 (Positivo vs. Negativo)	0,529	0,198-1,417	0,206
t(1;19)/TCF3-PBX1 (Positivo vs. Negativo)	0,893	0,121-6,607	0,912
t(4;11)/ KMT2A- AFF1 (Positivo vs. Negativo)	3,727	0,499-27,853	0,200
t(9;22)/BCR-ABL1 (Positivo vs. Negativo)	4,361	1,022-18,605	0,047*
Recuento inicial de leucocitos (<20 x 109/L vs. ≥20 x 109/L)	1,290	0,570-2,920	0,541
Recuento de linfoblastos en sangre periférica en el día 8 (<1000/ mm3 vs. ≥ 1000 mm3)	0,357	0,142-0,896	0,028*
Recuento de linfoblastos en sangre de MO en el día 15 (<5 % vs. ≥5 %)	0,098	0,021-0,463	0,003*
Recuento de linfoblastos en sangre de MO en el día 33 (<5 % vs. ≥5 %)	0,006*	0,001-0,061	0,000*
Recaída (Sí vs. No)	5,997	2,632-13,662	0,000*

Figura 1. Supervivencia Global a los cinco años del diagnóstico por el análisis de curvas de Kaplan-Meier. A: Según el sexo. B: Según la presencia de biomarcadores citogenéticos y moleculares de alto riesgo. C: Respuesta morfológica en sangre periférica al día 8. D: Respuesta morfológica en sangre de médula ósea al día 33. E: Según la presencia de recaída.



Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

DISCUSIÓN

Autores como Verdezoto y cols.,[8] en una revisión sistemática de 12 de los estudios internacionales que utilizaron el protocolo *ALLIC-BFM* en su versión 2002 y seis estudios que utilizaron el protocolo *ALLIC-BFM* en su versión 2009 en pacientes con LLA plantea que el promedio de la frecuencia de supervivencia global en los niños de la totalidad de los estudios fue de 79,63 %. El propio estudio encontró que la SG promedio en el protocolo 2002 es de 78,51 % con un rango de 52 % al 91,70 %; mientras que, en el protocolo de 2009 es del 83,54 % (con un rango de 71,10 % al 90 %). Las principales causas que afectan la supervivencia en estos estudios se relacionan con la toxicidad del tratamiento, la presencia de factores de riesgo adverso, la falta de medicación adecuada y la atención inadecuada por insuficiente infraestructura y personal calificado.[8]

Los resultados de supervivencia de la serie actual (ver figura 1) se alinean con los registros de cáncer de la región, en base a la población y los modelos de simulación. Estos hallazgos asimismo son comparables a los resultados de supervivencia pediátrica de países con características similares con porcentajes de supervivencia a los cinco años entre 52,0 y 69,5 %.[1,9] Estos resultados son inferiores a los que se comunican por Campbell[6] y Duffy[10] con cifras de supervivencia a los cinco años de 86,2 % en el ensayo cooperativo internacional *ALLIC-BFM* 2009.

Esta diferencia demuestra una brecha persistente en la supervivencia en comparación con los resultados que se alcanzan a través de los regímenes modernos de tratamiento de la LLA en entornos de ingresos más altos. Si bien el énfasis histórico en la comprensión de las brechas en la supervivencia se centra en la biología de la leucemia o en la capacidad local, la evaluación que se realiza en esta investigación intenta reunir estos múltiples factores.

Güzelküçük y colaboradores[11] informan en su estudio que la tasa de SG a los cinco años fue de 41,6 %. La recaída fue la causa más común de muerte. La tasa de mortalidad se asoció de forma significativa con la respuesta morfológica al tratamiento en los días 8, 15 y 33 del diagnóstico inicial, el grupo de riesgo en el momento del diagnóstico inicial, el sitio de recaída, el trasplante de células madre hematopoyéticas, el inmunofenotipo T y el sitio de recaída fueron los factores independientes asociados a la mortalidad.

Rheingold[12] y su equipo plantea que la SG a los cinco años después de la recaída para toda la cohorte fue de 48,9 ± 1,2 % y en la LLABP: 52,5 ± 1,3 %. La SG varió según el tiempo hasta la recaída muy temprana, temprana y tardía; 25,8 ± 2,4 %, 49,5 ± 2,2 % y 66,4 ± 1,8 %. Los pacientes con *ETV6-RUNX1* tuvieron una mediana de tiempo hasta la recaída de 43 meses y más SG después de la recaída 74,4 ± 3,1 % y 70,2 ± 3,6 %. Los pacientes con hipodiploidía, reordenamiento de *KMT2A*, y *TCF3-PBX1* tuvieron una mediana de tiempo de recaída corta (12,5-18 meses) y una SG deficiente después de la recaída (14,2 ± 6,1 %, 31,9 ± 7,7 %, 36,8 ± 6,6 %). El sitio de recaída varió según el subtipo citogenético. Este gran conjunto de datos brindó la oportunidad de identificar factores de riesgo de SG para informar el diseño del ensayo y resaltar las poblaciones con resultados sombríos después de una recaída.

Campbell y col.[6] corroboraron que las tasas de SG a los cinco años fueron de 82,6 %. La tasa de SG en el grupo de riesgo alto fue de 68,4 %. De los 2 351 pacientes con resultados genéticos, 762 (32,4 %) tenían ≥ 50 cromosomas, la tasa de SG a los cinco años fue de 89,5 %. El número de pacientes con ≤ 44 cromosomas fue 47 (2 %) y la tasa de SG a los cinco años fue de 51,7 %. Los pacientes con fusión *ETV6-RUNX1* o hiperdiploidía con enfermedad residual medible (ERM) < 0,1 % el día 15 tuvo una tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 91,7 % ± 2,2 %. Los criterios del grupo de Oncología Pediátrica de los Estados Unidos (COG, siglas en inglés) no influyeron en los resultados de estos subgrupos. La fusión BCR-ABL1 se probó en 3 969 pacientes, de los cuales 79 (2,0 %) fueron positivos con una SG de 65,6 % con una mortalidad en inducción de 17,1 % y la tasa de mortalidad en remisión completa fue de 22,6 %. La fusión *KMT2A-AFF1* tuvo una SG de 80,9 %.

Correa y col.[13] realizan un análisis retrospectivo de pacientes diagnosticados de LLA, tratados con el protocolo del Grupo Brasileño de Tratamiento de Leucemias en la Infancia entre 2010 y 2020. Se incluyeron en el estudio 109 pacientes; la mediana de edad fue de cinco años, con predominio del sexo masculino. A los cinco años del diagnóstico, la SG fue de 71,5 %. El RIL se asoció con el resultado de muerte (p = 0,028). De los pacientes, 28 (25,6 %) fallecieron por infección, lo que representa 46,4 % de las causas de muerte.

Ghanavat y col.[14] informan que, de los 53 pacientes de su estudio, 18 murieron (33 %) y la supervivencia a los cinco años fue de 66 %. El número de niños afectados fue mayor (60 % niños versus 40 % niñas), no se observó ninguna diferencia significativa en la tasa de mortalidad de los dos grupos. En cuanto a los grupos de edad, las mayores tasas de incidencia se dieron en el grupo de dos a 10 años (71,4 %), pero la tasa de mortalidad fue de 17,1 %, lo que supuso un porcentaje inferior respecto al grupo de edad mayor de 10 años.

Ullah y col.[15] informan que de los 1 004 casos de LLA, 636 (63,3 %) eran de sexo masculino, la edad media durante el diagnóstico fue de 5,76 ± 3,60 años. La mortalidad general fue de 295 (29,4 %) que incluyó a 191 pacientes (64,7 %) con mortalidad en remisión completa y 104 (35,3 %) con mortalidad relacionada con recaídas. En este estudio, 124 pacientes (64,9 %) fallecieron durante la inducción. Después de una mediana de seguimiento de 49,94 ± 34,04 meses, las tasas generales de SG y SLE a los cinco años fueron de 70,6 % y 68,4 %, respectivamente.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

Colunga y col.[16] plantean que, en los países de ingresos altos, la principal causa de fracaso en el tratamiento de la LLA es la recaída, mientras que, en los países de ingresos bajos y medianos, la toxicidad del tratamiento es la razón clave de la mala supervivencia. En un estudio de Pedrosa y col.,[17] 101 pacientes con *LLABP* seleccionados por una combinación de características de presentación y grado de respuesta temprana fueron tratados con éxito con un régimen de quimioterapia mielosupresora leve y tasas de SLE y SG a 5 años de 92 % y 96 %, respectivamente. Esto sugiere que en los países de recursos limitados, los intentos de aumentar la intensidad del tratamiento para los niños con LLA no se han traducido en mejores resultados.[15] Este es un buen ejemplo para reproducir en otros centros de América Latina.

Una limitante de la estratificación de riesgo en la actualidad está dada por la inclusión de variables que en gran parte de las investigaciones no son accesibles en muchos de los países con alta incidencia de la enfermedad. Los resultados del tratamiento varían entre los países participantes de los ensayos *ALLIC-BFM* 2002[18] y 2009:[6] las tasas de respuesta completa se alcanzan entre 90,7 % y 100 %, las muertes por inducción de 0 % a 6 %, las muertes en remisión de 1,3 % a 8,6 %, las tasas de respuesta a los cinco años de 11,2 % a 24,4 % y las tasas de supervivencia a los cinco años de 65,3 % a 83,9 %. Los países con una tasa de mortalidad más alta en remisión asimismo se enfrentan a tasas de recaída más altas. Muchos de los grupos participantes logran resultados comparables a los que se notifican por los principales grupos internacionales.

Los resultados de la presente investigación son consistentes con estudios realizados en países de ingresos medios y bajos como los informes de México, que muestran una menor supervivencia en pacientes con alteraciones citogenéticas desfavorables y limitaciones tecnológicas similares.[19] En la presente serie se observó una mayor supervivencia de los pacientes del sexo femenino, con ausencia de alteraciones moleculares de alto riesgo y con una adecuada respuesta morfológica al tratamiento de inducción. Estos factores se reconocen en gran parte de los grupos terapéuticos que aplican protocolos similares y aunque el sexo no se utiliza de manera estándar como un factor pronóstico en la asignación de riesgo inicial, sobre todo en los diferentes ensayos de tipo *ALLIC-BFM* esta variable se constató como de impacto en la supervivencia de los países que utilizaron este enfoque.[6,20]

La inclusión de factores como el sexo y los biomarcadores citogenéticos, moleculares y de respuesta morfológica al tratamiento de inducción constituye una premisa en poblaciones que no tienen acceso a las técnicas de detección de la ERM como la citometría de flujo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si bien se reconoce el impacto de estas determinaciones en el refinamiento de la estratificación pronóstico inicial, su escasa accesibilidad debe constituir una premisa para los países que se afectan, de manera que puedan implementarse sistemas de asignación pronóstico que se ajusten a las condiciones individuales de las poblaciones pediátricas más afectadas.[21,22] Por tanto, se trata no solo de la evaluación de factores clínicos y biológicos, sino de la integración de las determinantes sociales de los países hispanos y latinos con poco acceso a alta tecnología y su integración a la práctica clínica habitual.

Esto pone de relieve la necesidad de caracterizar y comprender mejor las características biológicas que definen la LLA en estas diversas regiones geográficas y étnicas y, dado el potencial de características de alto riesgo, la necesidad de incorporar de forma proactiva la estratificación del riesgo y las terapias modernas, dirigidas y de apoyo para mejorar la supervivencia. El aumento en la intensidad del tratamiento sin invertir en una estratificación de riesgo moderna e integral puede tener una influencia perjudicial en la supervivencia.

Se declara como **limitaciones** del estudio el tamaño muestral reducido (n=84) y el muestreo por conveniencia, que limitan la representatividad estadística y generalización de los hallazgos. El diseño retrospectivo implica posibles sesgos en la recolección de datos y omisión de variables clave (ej. causas específicas de muerte, toxicidad terapéutica o determinantes socioeconómicos). La ausencia de análisis de ERM por restricciones tecnológicas impide una estratificación de riesgo más precisa. Además, la evaluación de biomarcadores se restringió a centros participantes, pudiendo subestimar alteraciones genéticas no accesibles en el contexto local.

CONCLUSIONES

El sexo masculino, las alteraciones citogenéticas y moleculares de alto riesgo al diagnóstico, la respuesta morfológica al día 8 y 33 del tratamiento de inducción, así como la recaída, son los factores que se relacionan con la mortalidad en el grupo de pacientes pediátricos cubanos con Leucemia Linfoblástica aguda de células B precursoras, en este estudio retrospectivo y multicéntrico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shoag JM, Barredo JC, Lossos IS, Pinheiro PS. Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans. Leuk Lymphoma [Internet]. 2020; 61(11):2674-81. Disponible en: http://doi.org/10.1080/10428194.2020.1779260.

2. Machín-García S, Leblanch-Fernández C, García-Caraballoso M, Escalona-Vives Y, Álvarez-Molina I, Plá-Del-Toro M, et al. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2020; 36(1) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864028920200001000005&lng=es. Epub 01-Jul-2020

3. Luca DC. Update on Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. Clin Lab Med [Internet]. 2021; 41(3):405-416. Disponible en: http://doi.org/10.1016/j.cll.2021.04.003

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

4. Ribeiro RC, Conter V. Optimizing Pediatric Leukemia Care in Countries With Limited Resources. J Clin Oncol [Internet]. 2023; 41(19):3482-5. Disponible en: http://doi.org/10.1200/JCO.23.00451

5. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia [Internet]. 1995;9(10):1783-1786. Disponible en: https://europepmc.org/article/med/7564526

6. Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, Riccheri C, Kowalczyk J, Felice MS, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin- Frankfurt-Münster 2009 Trial. J Clin Oncol [Internet]. 2023;41(19):3499-511. Disponible en: http://doi.org/10.1200/JCO.22.01760

7. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. JAMA [Internet]. 2024;333(1):71-4. Disponible en: http://doi.org/10.1001/jama.2024.21972

8. Verdezoto Unda SD, Estrella Cahueñas BM, Robles Aguirre RS. Sobrevida en población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda tratada con protocolo ALLIC-BFM de quimioterapia. Revisión sistemática. Rev Eug Esp [Internet]. 2023;17(1):78-97. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2661-67422023000100078&lng=es

9. Torres-Roman JS, Valcarcel B, Guerra-Canchari P, Santos CAD, Barbosa IR, La Vecchia C, et al. Leukemia mortality in children from Latin America: trends and predictions to 2030. BMC Pediatr [Internet]. 2020;20(1):511. Disponible en: http://doi.org/10.1186/s12887-020-02408-y.

10. Duffy C, Graetz DE, Lopez AMZ, Carrillo AK, Job G, Chen Y, et al. Retrospective analysis of outcomes for pediatric acute lymphoblastic leukemia in South American centers. Front Oncol [Internet]. 2023;30;13:1254233. Disponible en: http://doi.org/10.3389/fonc.2023.1254233

11. Guzelkucuk Z, Arman Bilir Ö, Ok Bozkaya İ, Kaçar D, Isik M, Gürlek Gökçebay D. Outcomes of Low and Middle Income Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: Single-Center Experience. J Contemp Med [Internet]. 2023;13(5):975-81. Disponible en: http://doi.org/10.16899/jcm.1345525

12. Rheingold SR, Bhojwani D, Ji L, Xu X, Devidas M, Kairalla JA, et al. Determinants of survival after first relapse of acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Leukemia [Internet]. 2024; 38(11):2382-94. Disponible en: http://doi.org/10.1038/s41375-024-02395-4.

13. Correa BT, Silva GSS, Mendes WJS, Maia AM, Aleluia ACM, Fonseca TCC. Association of the clinical profile and overall survival of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Front Pediatr [Internet]. 2023; 11:1223889. Disponible en: http://doi.org/10.3389/fped.2023.1223889.

14. Ghanavat M, Mahmoudian-Sani MR, Kabgani M, Alghasi A, Jaseb K. Mortality assessment of pediatric patients with acute lymphocytic leukemia in Southern Iran. Immunopathol Persa [Internet]. 2024;x(x):e40586. Disponible en: http://doi.org/10.34172/ipp.2024.40586

15. Ullah A, Ghafoor T, Ahmad I, Arshad A. Predictors of Mortality in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia & Lymphoblastic Lymphoma: Analysis of 1004 Cases. Adv Basic Med Sci [Internet]. 2023;7(1):8-12. Disponible en: http://doi.org/10.35845/abms.2023.1.273

16. 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 [Internet]. 2022;27(1):971-6. Disponible en: http://doi.org/10.1080/16078454.2022.2117119

17. Pedrosa F, Coustan-Smith E, Zhou Y. Reduced-dose intensity therapy for pediatric lymphoblastic leukemia: long-term results of the Recife RELLA05 pilot study. Blood [Internet]. 2020; 135(17):1458–66. Disponible en: http://doi.org/10.1182/blood.2019004215

18. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. J Clin Oncol [Internet]. 2014; 32(3):174-84. Disponible en: http://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.6522

19. Jaime-Pérez JC, Jiménez-Castillo RA, Pinzón-Uresti MA, Cantú- Rodríguez OG, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera LJ, et al. Real-world outcomes of treatment for acute lymphoblastic leukemia during adolescence in a financially restricted environment: Results at a single center in Latin America. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2017;64(7). Disponible en: http://doi.org/10.1002/pbc.26396.

20. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia [Internet]. 2010;24(2):265-84. Disponible en: http://doi.org/10.1038/leu.2009.257

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

21. Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2020;96(1):108-16. Disponible en: http://doi.org/10.1016/j.jped.2018.07.013

22. Riehm H, Gadner H, Welte K. Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes-- Erfahrungsbericht nach 6 Jahren. Klin Padiatr [Internet]. 2013; 225 Suppl 1:S16-29. Disponible en: http://doi.org/10.1055/s-0033-1337959.

Financiamiento:

No hubo financiamiento externo para el desarrollo de esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés.

Contribución de autoría

Gustavo Barroso Sánchez: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, software, validación, visualización, redacción–borrador original, redacción–revisión y edición.
Mariela Forrellat Barrios: Análisis formal, metodología, supervisión, validación, redacción – revisión y edición.
Kalia Lavaut Sánchez: Curación de datos, redacción – borrador original.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0