



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TEMA:

**Factores asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica
aguda en niños de 2 a 10 años en el Hospital del Niño Dr. Francisco
De Icaza Bustamante, periodo 2022-2024.**

AUTOR:

Campoverde Boza Paola Andrea

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de

PEDIATRA

TUTOR:

Dra. Manner Marcillo Jessyca Karina

Guayaquil, Ecuador

agosto de 2026



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

CERTIFICACIÓN

Procede certificar que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Paola Andrea Campoverde Boza**, como requerimiento para la obtención del título de Especialista en Pediatría.

TUTORA

f.  Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**JESSYCA KARINA
MANNER MARCILLO**

Dra. Jessyca Karina Manner Marcillo

COORDINADORA DEL PROGRAMA Y JEFE DE DOCENCIA

f.  Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**MERCEDES MARGARITA
CHIMBO JIMENEZ**

Dra. Mercedes Margarita Chimbo Jiménez

DIRECTOR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

f.  Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**ANTONIO MARIA
AGUILAR GUZMAN**

Dr. Antonio María Aguilar Guzmán

Guayaquil, agosto de 2026



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Paola Andrea Campoverde Boza

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Factores asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en niños de 2 a 10 años en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2022-2024**, previo a la obtención del título de Especialista en Pediatría, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias bibliográficas. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, agosto de 2026

LA AUTORA:

f. _____



Paola Andrea
Campoverde Boza



PAOLA ANDREA CAMPOVERDE BOZA



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

AUTORIZACIÓN

Yo, Paola Andrea Campoverde Boza

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución el trabajo de titulación, **Factores asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en niños de 2 a 10 años en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2022-2024**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, agosto de 2026

LA AUTORA:

f. 

PAOLA ANDREA CAMPOVERDE BOZA



Informe de análisis

Compilatio Magister+ | IEC

COMPILATIO DRA.PAOLA CAMPOVERDE

ID : 4a0f082068c258d4b9e8ee4e0621a9010267c8e7



4%

Textos sospechosos

Nombre del fichero : COMPILATIO DRA..txt
Tamaño del archivo original : 588,03 kB
Número de palabras : 12.354

Depositante :
Fecha de depósito : 3 de septiembre de 2026
Tipo de carga : interface
fecha de fin de análisis : 3 de septiembre de 2026

Resumen (sección 1/3)

Localización de los textos sospechosos en el documento :



Incluido en el porcentaje de textos sospechosos :



Similitudes

1%

Pasajes con similitudes a fuentes encontradas en diferentes colecciones.



Dedicatoria

Dedico este trabajo de investigación a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, verdaderos ejemplos de valentía y fortaleza, quienes día a día luchan con esperanza por sus vidas. De manera especial, a aquellos pequeños ángeles que, durante este difícil proceso, partieron de este mundo, dejando una huella imborrable en quienes tuvieron el privilegio de conocerlos. Asimismo, a sus familias, por su resiliencia frente a cada desafío que acompaña este diagnóstico.

A mis padres, Yadira y Daniel, por ser mi mayor apoyo, mi refugio y motor que me impulsa a seguir adelante.

A mis hermanos por convertirse en ejemplo e inspiración constante, motivándome siempre a superarme y crecer.

Y a Eren, por llegar a nuestras vidas llenándolas de alegría, ternura y amor. Ustedes son mi inspiración para ser una mejor persona y para amar cada día más la pediatría.

Agradecimiento

Mi eterna gratitud, para todas las personas que me acompañaron durante estos tres años de carrera.

A mis padres, por ser el pilar fundamental en mi vida, por su amor incondicional, sacrificio y confianza permanente. Gracias a ellos soy la persona que soy hoy, y este logro también les pertenece.

De manera especial, agradezco a la Dra. Jessyca Karina Manner Marcillo por el compromiso durante el desarrollo de este trabajo, siendo una pieza en la culminación de esta meta profesional

Agradezco profundamente al hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, por ser mi segundo hogar durante esta etapa de formación. Asimismo, a mis mentores quienes con su orientación y pasión por la enseñanza contribuyeron de manera invaluable a mi crecimiento académico y personal.

Y a Ti, Dios de mis padres, te alabo y te doy gracias, porque me has concedido sabiduría, fortaleza y perseverancia en cada paso. Me permites alcanzar aquello que con fe y esperanza te pido.

Índice de contenidos

Abreviaturas.....	VIII
Resumen	IX
Abstract.....	X
Introducción	1
CAPITULO I	3
1.1 Problema de investigación	3
1.2 Justificación del problema	4
1.3 Objetivos.....	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivo específicos	5
1.4 Formulación de Hipótesis	6
CAPITULO II.....	7
2.1 Antecedentes.....	7
2.2 Marco teórico.....	14
2.2.1 Leucemia linfoblástica aguda.....	14
2.2.2 Etiopatogenia.....	14
2.2.3 Fisiopatología	15
2.2.4 Clasificación.....	16
2.2.5 Manifestaciones clínicas	17
2.2.6 Diagnóstico.....	19
2.2.7 Estudios de imágenes	20
2.2.8 Tratamiento	20
2.2.8.1 Fase de inducción	21
2.2.8.2 Fase de consolidación.....	21
2.2.8.3 Fase de intensificación.....	22

2.2.8.4 Fase de mantenimiento	22
2.2.9 Recaídas	24
CAPITULO III.....	25
3.1 Marco metodológico	25
3.1.1 Tipo y diseño de estudio.....	25
3.1.2 Universo	25
3.1.3 Población:.....	25
3.1.4 Muestra.....	25
3.1.5 Criterios de inclusión	25
3.1.6 Criterios de exclusión.....	26
3.1.7 Instrumentos de evaluación o recolección de los datos.....	26
3.1.8 Procesamiento de los datos	27
3.1.9 Aspectos éticos	27
3.1.10 Operacionalización de variables.....	27
CAPITULO IV	31
4.1 Resultados	31
Novedad científica	51
Conclusiones	52
Recomendaciones.....	54
Referencias bibliográficas.....	55

Índice de tablas

Tabla 1. Características sociodemográficas asociadas a los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda según la recaída.....	32
Tabla 2. Estratificación de riesgo al momento del diagnóstico en relación con la ocurrencia de recaídas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.....	35
Tabla 3. Asociación entre los factores relacionados con el tratamiento y la recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.	40
Tabla 4. Distribución de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el momento de aparición y sitio de recaída.....	44
Tabla 5. Estado actual de los pacientes con LLA al final del período de seguimiento	46

Índice de gráficos

Gráfico 1. Distribución de recaídas por edad.....	33
Gráfico 2. Distribución según sexo.....	33
Gráfico 3. Distribución por distancia al hospital y estado de la LLA.....	34
Gráfico 4. Distribución por nivel socioeconómico.	34
Gráfico 5. Distribución de acuerdo con la clasificación de riesgo al momento del diagnóstico.	36
Gráfico 6. Distribución inmunofenotipo en los pacientes.....	37
Gráfico 7. Distribución de pacientes con infiltración al momento del diagnóstico.	37
Gráfico 8. Protocolo aplicado en pacientes con LLA.	41
Gráfico 9. Respuesta al tratamiento.	41
Gráfico 10. Recaída según médula ósea a los 29 días de tratamiento.....	42
Gráfico 11. Recaída según detección de enfermedad mínima residual.....	42
Gráfico 12. Distribución de pacientes según alteraciones cromosómicas de mal pronóstico.	43
Gráfico 13. Adherencia al tratamiento.	43
Gráfico 14. Clasificación del momento de la recaída.	45
Gráfico 15. Sitio de recaída más frecuente en pacientes con LLA.	45
Gráfico 16. Estado actual de los pacientes con LLA al final del período de seguimiento.	46

Abreviaturas

LLA	Leucemia Linfoblástica aguda
EMR	Enfermedad mínima residual
SNC	Sistema nervioso central
LCR	Líquido cefalorraquídeo
CAR-T	Células T con receptor de antígeno quimérico
CRS	Síndrome de liberación de citocinas
HFIB	Hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante
AHOPCA	Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América
FRALLE	French Acute Lymphoblastic Leukemia
PATHEMA	Programa Español de Tratamiento en Hematología
PINDA	Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas
POLA	Pediatric Oncology for Latin America
CLCG-EORTC	Children Leukemia Group-Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer

Resumen

Introducción: la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye la neoplasia hematológica más común en la infancia y representa el 75% de las leucemias pediátricas. Diversos factores clínicos y biológicos influyen desde el diagnóstico influyen en la respuesta al tratamiento y el riesgo de recaída, que continúa siendo uno de los principales desafíos para el pronóstico de los pacientes. **Objetivo:** implica evaluar los factores asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en niños de 2 años -10 años en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2022 - 2024. **Metodología:** estudio observacional, retrospectivo, analítico, de casos y controles, que incluyó 260 pacientes con LLA. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas, biológicas y terapéuticas. Las asociaciones se calcularon odd ratio e intervalos de confianza del 95 %, considerando significativo $p < 0.05$. **Resultados:** presentaron recaída 68 pacientes (26.6 %). Se asociaron significativamente con recaída la edad 5-7 años (OR=15), edad de 8-10 años (OR=13,42), sexo masculino (OR=2.19), mayor distancia al hospital, clasificación de alto y muy alto riesgo, infiltración del SNC (OR=13,30), mala respuesta al tratamiento (OR=22.85), médula M2 (OR=9,15) y M3 (OR=22), EMR detectable, alteraciones cromosómicas de mal pronóstico (OR=6.02) y falta de adherencia (OR=13.29). La médula ósea fue el principal sitio de recaída (66.2%) y se determinó una mortalidad global del 13.1%. **Conclusión:** la recaída de la LLA pediátrica presentó un comportamiento multifactorial asociado principalmente con características de riesgo al diagnóstico, respuesta terapéutica desfavorable, persistencia de enfermedad y falta de adherencia. La identificación temprana de estos factores puede contribuir a fortalecer la estratificación de riesgo, el seguimiento y la continuidad del tratamiento.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, variables, recaída.

Abstract

Introduction: acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common hematologic malignancy in childhood and accounts for 75 % of pediatric leukemias. Various clinical and biological factors present at diagnosis influence treatment response and the risk of relapse, which remains one of the main challenges affecting patient prognosis. **Objective:** to evaluate the factors associated with relapses in children aged 2 to 10 years diagnosed with acute lymphoblastic leukemia at Dr. Francisco De Icaza Bustamante Children's hospital during the period 2022-2024. **Methodology:** an observational, retrospective, analytical, case-control study including 260 patients with ALL. Sociodemographic, clinical, biological, and therapeutic variables were analyzed. Associations were estimated using odds ratios and ratios and 95 % confidence intervals, with $p < 0.05$ considered statistically significant. **Results:** sixty-eight patients (26.6 %) experienced relapse. Factors significantly associated with relapse included age 5.7 years ($OR=15$), Age 8.10 years ($OR=13.42$), male sex ($OR=2.19$), greater distance from the hospital, high-response ($OR=22.85$), M2 bone marrow status ($OR=9.15$) and M3 bone marrow status ($OR=22$), detectable MRD, poor-prognosis chromosomal abnormalities ($OR=6.02$), and lack of treatment adherence ($OR=13.29$). Bone marrow was the main site of relapse (66.2%) and it resulted in an overall mortality rate of 13.1%. **Conclusion:** pediatric ALL relapses exhibited a multifactorial pattern mainly associated with risk characteristics at diagnosis, unfavorable treatment response, persistent disease, and lack of adherence. Early identification of these factors may help strengthen risk stratification, follow-up, and treatment continuity.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, variables, relapse.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa una de las principales enfermedades oncohematológicas de la población pediátrica. Actualmente, el 75% de casos de leucemias se presentan durante la infancia, con una frecuencia cinco veces mayor que la mielítica aguda.¹ De acuerdo con Huang et al. (2020), su desarrollo está relacionado con la expansión anormal de células precursoras linfoides en el tejido hematopoyético, lo cual altera el proceso normal de formación de células sanguíneas y genera con repercusiones en la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.²

Para Kanwar (2025), sus primeras manifestaciones clínicas pueden ser variables y poco específicas, frecuentemente incluye la fiebre, el cansancio, la pérdida de peso, la palidez, el dolor osteoarticular, el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y la aparición de equimosis o hematomas. Cabe mencionar que, las características mencionadas pueden dificultar la identificación de la enfermedad y retrasar el diagnóstico.³ Por lo tanto, en la valoración pronóstica es importante considerar la edad, el número de leucocitos registrados de manera inicial, las características inmunofenotípicas de las células leucémicas y la respuesta durante la primera etapa del tratamiento.

El tratamiento de la LLA está altamente protocolizado y basado en esquemas intensivos de quimioterapia que se dividen la fase de inducción, consolidación y mantenimiento. A pesar de los avances terapéuticos alcanzados en estas últimas décadas, en cuanto a las tasas de respuesta del 85 % al 90 %, la enfermedad sigue representando un reto clínico, el 10 % y 15 % de los pacientes pediátricos acaban teniendo recaídas, lo que no significa sólo disminución en la expectativa de curación, sino que además implica un incremento en la toxicidad acumulada y en las secuelas a largo plazo. Sobre todo, en países en vías de desarrollo donde el diagnóstico molecular y las terapias dirigidas no son tan accesibles.⁴

La aparición de recaídas en pacientes con LLA responde a un fenómeno multifactorial, en el que intervienen características biológicas, terapéuticos y sociales,⁵ como la existencia de t (9;22), una alteración cromosómica desfavorable o hipodiploidía, la cual se relaciona con un comportamiento más destructivo y de baja sensibilidad a la quimioterapia.⁶ O bien la enfermedad mínima residual (EMR) que persiste al finalizar la inducción para el tratamiento de mantenimiento, la cual se traduce en una carga residual de la enfermedad, la que durante el tratamiento suele asociarse con un pronóstico pobre.⁷ También el mal cumplimiento para el tratamiento de mantenimiento, las complicaciones que interrumpen el tratamiento, o las dificultades para acceder a la atención de salud que se derivan de condiciones socioeconómicas y otras, aumentan el riesgo de recaída.⁸

CAPITULO I

1.1 Problema de investigación

Las enfermedades oncológicas pediátricas generan una importante carga para los sistemas sanitarios debido a su repercusión sobre la morbimortalidad infantil. Según el Instituto Nacional del Cáncer, la leucemia linfoblástica aguda presenta una frecuencia elevada entre las neoplasias hematológicas diagnosticados en niños.⁹ Es importante mencionar que, a pesar de los avances terapéuticos y del incremento de la supervivencia, la recaída representa uno de los principales desafíos terapéuticos relacionados con una disminución de la supervivencia.¹⁰

En Ecuador, el hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante (HFIB), juega un papel importante en el sistema de salud nacional debido que es una institución de referencia para la atención pediátrica especializada. Según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP), en el año 2023 se registraron alrededor de 606 casos relacionados con LLA en el hospital.¹¹

En un entorno hospitalario, la recaída de la LLA representa una de las dificultades de mayor frecuencia en la evolución de pacientes pediátricos. Comúnmente, está relacionada con las características sociodemográficas, clínicas, biológicas y terapéuticas del tratamiento. Asimismo, el sitio de recaída influye significativamente en el pronóstico del paciente.^{12, 13}

Cabe mencionar que, a pesar de la importancia de esta enfermedad en pediátricos, en la actualidad existe poca evidencia científica local sobre los factores que se asocian a las recaídas de los pacientes con LLA, atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

1.2 Justificación del problema

En la presente investigación, es importante conocer el impacto que las recaídas tienen sobre la evolución y el pronóstico de los niños con LLA. Especialmente, en la asociación con resistencia terapéutica y menor supervivencia.¹⁴ En este sentido, la importancia asistencial del HFIB y la población pediátrica que recibe de diferentes zonas del país proporcionan un escenario pertinente para estudiar este problema.

La evaluación de aspectos como las barreras geográficas, condiciones socioeconómicas y el cumplimiento del tratamiento permite valorar de manera integral la situación del paciente más allá del enfoque estrictamente biológico.¹⁵ De la misma manera, el análisis de las condiciones puede contribuir a reconocer circunstancias relacionadas con interrupciones del tratamiento y dificultades para mantener un seguimiento adecuado.¹⁶

Por otra parte, el tiempo en el que se desarrolla el tratamiento y los primeros años luego de su finalización requieren una vigilancia especial, debido al riesgo de que la enfermedad vuelva a presentarse.¹⁷ Por tal motivo, la identificación de las variables asociadas permitirá generar información que contribuya a fortalecer el seguimiento, mejorar estrategias de atención y favorecer la detección rápida de pacientes con mayor vulnerabilidad en la población pediátrica ecuatoriana.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Evaluar los factores asociados con las recaídas en pacientes pediátricos de 2 a 10 años con leucemia linfoblástica aguda, atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2022-2024.

1.3.2 Objetivo específicos

- Describir el perfil sociodemográfico de la población pediátrica con diagnóstico y tratamiento de leucemia linfoblástica aguda según la edad, sexo, lugar de residencia y nivel socioeconómico.
- Examinar la relación entre la estratificación de riesgo al momento del diagnóstico y la ocurrencia de recaídas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.
- Analizar la asociación entre el esquema terapéutico administrado y la ocurrencia de recaída en niños con leucemia linfoblástica aguda.
- Valorar la relación entre la respuesta al tratamiento de inducción y la respuesta medular al día 29 con la ocurrencia de recaídas en pacientes.
- Identificar los sitios en los que se presentaron las recaídas en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

1.4 Formulación de Hipótesis

H1: Existe asociación entre factores socioeconómicos, adherencia inadecuada al régimen terapéutico, tipo de clasificación de riesgo, infiltración, tipo de quimioterapia recibida con un mayor riesgo de recaídas en pacientes con LLA, periodo 2022-2024

H0: No existe asociación entre factores socioeconómicos, adherencia inadecuada al régimen terapéutico, tipo de clasificación de riesgo, infiltración, tipo de quimioterapia recibida con un mayor riesgo de recaídas en pacientes con LLA, durante el periodo 2022-2024.

El criterio de decisión será:

- Si la probabilidad obtenida del p valor es $< 0,05$ se rechaza la H_0 .
- Si la probabilidad obtenida del p valor es $> 0,05$ se acepta la H_0 .

CAPITULO II

2.1 Antecedentes

En Ecuador, el estudio desarrollado por Sánchez et al. (2020), sobre supervivencia y factores asociados a infiltración del Sistema Nervioso Central por Leucemia Linfoblástica Aguda, en SOLCA-Cuenca, período 2012 – 2016, cuyos objetivos fueron identificar los factores de riesgo asociados con infiltración por leucemia linfoblástica y determinar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Para su desarrollo el autor optó por una metodología de cohorte retrospectiva con pacientes de 1 a 18 años. El estudio determinó que 68 pacientes pediátricos presentaron LLA, con una prevalencia de infiltración al SNC del 33.8%, considerada alta en comparación con otras series internacionales.¹⁸

De la misma manera, los resultados que presentaron relación con la infiltración SNC fueron un recuento de leucocitos superiores a 10.000/ μ L, niveles de lactato deshidrogenasa iguales o mayores a 610/ μ L y un recuento plaquetario inferior a 41.500/ μ L. Por otro lado, en relación con la supervivencia, los pacientes con infiltración al SNC tuvieron resultados menos favorables. Es decir, registraron una supervivencia libre de enfermedad del 52.6% y una supervivencia global del 60.9%. Ante lo expuesto, el resultado mostró que los valores se mostraron inferiores a los observados en aquellas personas sin infiltración del SNC.¹⁸

El empleo de la citometría de flujo para el análisis del líquido cefalorraquídeo dentro de la primera hora de su recolecta otorga robustez a los resultados logrados, ya que esta técnica presenta una alta sensibilidad para detectar blastos en cantidades muy bajas, aunque, no se han identificado asociaciones significativas en la supervivencia global ni el período libre de la enfermedad entre los pacientes con infiltración y sin infiltración. Sin embargo, sí se evidenció un sesgo hacia una peor evolución en los pacientes con compromiso del SNC.¹⁸

Por tal razón, el antecedente pone de manifiesto la relevancia de la detección precoz de compromiso del SNC como factor de pronóstico de riesgo y plantea considerar las

estrategias terapéuticas ajustadas al nivel de riesgo, acompañadas de una vigilancia clínica estricta en los pacientes con características desfavorables.

Según Pulgar (2023), en su investigación sobre un estudio de la enfermedad mínima residual como factor pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos. Planteó como objetivo analizar la importancia de la enfermedad mínima residual como un factor pronóstico de la leucemia. Su desarrollo se enmarcó en un enfoque cualitativo de tipo bibliográfico donde se analizó la utilidad de la EMR como indicador pronóstico en niños con LLA. El estudio identificó que la persistencia de EMR después del tratamiento es un elemento desfavorable, debido a su asociación con mayor riesgo de recaída y menor supervivencia. Sin embargo, el EMR negativo se relaciona con una mejor respuesta terapéutica y pronóstico.¹⁹

En Latinoamérica, el estudio realizado por Makiya et al. (2024), se centró en evaluar la evolución terapéutica de la recaída en LLA. Para su desarrollo consideró a una población de 180 pacientes pediátricos de Argentina con recaída de LLA alto riesgo y tratados bajo el protocolo BFM 2002, mediante un ensayo clínico multicéntrico de cohorte prospectivo. Durante el estudio los autores estratificaron a los pacientes en función del tiempo de aparición de la recaída, el sitio comprometido (medular, extramedular o combinado) y las características biológicas de la enfermedad.²⁰ En la investigación, se evidenció que los pacientes con recaídas tardías y extramedular tuvieron una mejor supervivencia que aquellos con recaídas tempranas o medulares. Asimismo, la determinación de la EMR permitió identificar los pacientes con mayor riesgo de fracaso terapéutico. En este sentido, concluyen que la aplicación del protocolo BFM 2002 permite conseguir resultados comparables con los grupos internacionales.²⁰

De la misma manera, Jiménez et al. (2021), en su estudio relacionado con los factores de riesgo asociados a la sobrevida de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda,

cuyo objetivo se enfocó en caracterizar a los pacientes e identificar los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes con LLA. La metodología que empleo fue de tipo retrospectivo y descriptivo donde analizaron la supervivencia de 472 niños y adolescentes con LLA durante 13 años en Paraguay. La investigación mostró una reducción significativa de la mortalidad y una mejora progresiva de la supervivencia a medida que la capacidad diagnóstica y terapéutica del Departamento de Hemato-Oncología pediátrica se reforzaba. Asimismo, se determinó una mortalidad global del 41.7%, mientras que la supervivencia aumentó de 28.5% a 85.1% en el mismo periodo.²¹

Por otra parte, los autores identificaron como factores relacionados con peor pronóstico la desnutrición, el bajo nivel educativo de los padres, la edad mayor de 10 años, la clasificación de alto riesgo, una mala respuesta a la prednisona durante la inducción, aumento de las leucocitarias en la evaluación inicial, además la hepatomegalia y esplenomegalia.²¹ Por lo tanto, concluyen que la implementación de estrategias de estratificación del riesgo, el uso de tratamientos más invasivos y optimización de las medidas de soporte contribuyeron a mejorar los resultados clínicos y aumentan la supervivencia de los pacientes.

En el mismo orden de ideas, Díaz et al. (2024), en su estudio en el Hospital Roberto del Río, empleó una metodología de tipo retrospectivo y descriptivo, donde analizaron 53 pacientes pediátricos con recaída de LLA entre 2013-2023. En la investigación la proporción de recurrencia fue del 27.4%, donde el 64.2% de los pacientes fueron del sexo masculino y la edad promedio al momento de la recaída fue de 9.4 años.

De acuerdo con los datos, el 52.8% de los casos fueron clasificados como de alto riesgo, seguida de las recaídas extramedulares. Además, el 64.1% de los casos representaron las recaídas tempranas asociadas con un peor pronóstico.²² Por otro lado, la supervivencia

global alcanzó el 36%, lo cual evidencia que la recaída es una de las causas principales de fracaso terapéutico en la LLA pediátrica.

Asimismo, Soria et al. (2020), en su estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires. Propuso como objetivo evaluar el valor pronóstico de la EMR en niños diagnosticados con LLA. Para el desarrollo incluyó 137 niños con diagnóstico de LLA tratados entre 2010 y 2019, mediante el protocolo ALLIC-BFM-GATLA 2010. Cabe mencionar que, la EMR se determinó por citometría de flujo multiparamétrica en los días 15.33 y 72 de la inducción. En el desarrollo de la investigación se detectó un EMR con valores superiores o iguales a 0.05% al día 33, los cuales se relacionaron con una evolución menos favorable, representada por una reducción de la supervivencia libre de eventos como de la supervivencia global, además de una mayor probabilidad de reincidencia de la enfermedad.

Por otro lado, en el análisis multivariado se mostró la EMR positiva al día 33 como la única variable independiente relacionada con recaída, lo cual indica los pacientes presentaron cuatro veces más riesgo de recaer que aquellos con EMR negativa. Asimismo, al evaluar la evolución a los 24 meses, la supervivencia libre alcanzó el 89% cuando la EMR permaneció negativa en los días 33 y 72 de ambos controles. El 61% cuando la EMR fue positiva al día 33, aunque en el día 72 cambió a negativa y el 40% cuando permaneció positiva en ambas situaciones.²³ Ante lo expuesto, los autores concluyen que la evaluación de la EMR es una herramienta indispensable para la estratificación del riesgo y la identificación temprana de pacientes con mayor probabilidad de recaída.

En consecuencia, Omae et al. (2025), en su estudio retrospectivo en el Centro Infantil Boldrini de Campinas, Brasil, orientado a caracterizar la presentación clínica y la evolución de niños y adolescentes con LLA que presentaron recaída. Para su desarrollo se incluyeron a 336 pacientes menores de 18 años tratados entre abril de 2018 y julio de 2025 con el

protocolo AIEOP-BFM ALL 2009 modificado. Los resultados mostraron que 27 pacientes desarrollaron recaída, es decir el 8.04%. De la misma manera, la distribución temporal mostró el 40.7% de recaídas muy precoces, el 25.9% precoces y el 33.3% tardías. De la misma manera, determino que 37% tuvo recaída en la medula ósea, el 33.3% presentó recaídas combinas y el 29.6% en el sistema nervioso central aislado.²⁴ Por otro lado, al analizar la evolución posterior, la supervivencia libre de eventos a los 18 meses alcanzó el 34.1% en las recaídas muy precoces, el 50% en las precoces y el 85.7% observado en las tardías.

Según Ruiz et al. (2025), en su estudio, tuvo como objetivo determinar la leucemia linfoblástica aguda B pediátrica. En su desarrollo empleo secuencias de transcriptoma 8RNA-seq en pacientes con protocolo ALLIC-GATLA 2010 para analizar aspirados de médula ósea obtenidos durante el diagnóstico. Los resultados evidenciaron eficacia técnica, pues el RNA-seq se mostró con el 93.7% de viabilidad para la clasificación molecular. Además, existió una alta concordancia entre el cariotipo estándar y la RT-PCR. Así como también se identificaron 82 fusiones génicas y 21 variantes genéticas en 16 genes, donde predominaron la hiperdiploidía con el 37.5%), las alteraciones en DUX4 con el 12.5%) y la fusión ETV6:RUNX1 con el 9.4%).²⁵ Cabe mencionar que, todos los pacientes que presentaron recaída tenían alteraciones genéticas de alto riesgo, las cuales fueron identificadas desde el diagnóstico, lo que respalda el valor pronóstico de la caracterización molecular temprana.

Un artículo realizado en la región de Centroamérica por Medina et al. (2020), tuvo como objetivo identificar los factores asociados a recaídas a través de un estudio de tipo casos-controles en el Hospital Escuela de Honduras. En la investigación participaron 124 niños diagnosticados con LLA, en el periodo 2015 – 2017. La ejecución de la investigación mostro que la tasa de recaídas fue del 20.2% en niños tratados y el 32% en aquellos que

siguieron el protocolo AHOPCA 2008. Por otro lado, se detectó un riesgo 2.53 veces superior de recaída en pacientes con punción lumbar traumática, considerándola como la presencia de más de 10 glóbulos rojos/mm³ en LCR.²⁶

Igualmente, el estudio determinó otros factores que podrían estar relacionados con el riesgo de recaída, entre los que destaca la categoría de la extrema edad, el grupo de 1 a 6 años concentró el 48.4% de los casos y el 45.9% a los mayores de 6 años. Por otra parte, se registraron recaídas en 16.2% de los pacientes que presentaron retrasos durante la fase de inducción. Asimismo, el 28% en clasificados como alto riesgo al diagnóstico, mientras el 25% en los pacientes de alto riesgo que recibieron radioterapia.

De la misma manera, se identificó que vivir a más de 4 horas del hospital era uno de los incrementadores de ser el caso con recaída, lo cual pone en manifiesto la importancia que tiene el acceso geográfico a la asistencia médica.²⁶ Asimismo, los traumas en la punción lumbar, los retrasos en el tratamiento, la pobreza, el bajo nivel educativo de los cuidadores o la lejanía al centro de tratamiento también incrementan el riesgo de recaída.²⁶

Ante lo citado, los factores que se asocian a las recaídas están relacionados con la edad del infante, el inmunofenotipo T y la hiperleucocitosis en el diagnóstico, la presencia de infiltración al sistema nervioso central, el EMR positiva durante el tratamiento, así como alteraciones citogenéticas de mal pronóstico. Cabe mencionar que, el estudio aporta un análisis comparativo entre los distintos protocolos de tratamiento, sobre todo el protocolo AHOPCA 2008 en relación con las frecuencias de recaídas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, lo que presenta un interés en entornos de escasos recursos, donde la elección del esquema puede ser importante en términos de mejoría del pronóstico.²⁶

Otro antecedente que respalda la investigación, es el desarrollado por Zhang et al. (2020), cuyo objetivo fue identificar los factores biológicos y clínicos relacionados con el riesgo de recaída en pacientes pediátricos con LLA de células B. Para su ejecución optaron

por en su estudio de tipo retrospectivo, con 99 pacientes. Los resultados evidenciaron que el 23.23% de los pacientes presentaron recaída y 76.77% permanecieron sin recaída. Es importante destacar que aquellos que de los que recayeron el 82.6% presentó recaída aislada en la médula ósea, el 13% del sistema nervioso central y el 4.3% una testicular. Por lo tanto, encontraron diferencias del $p = 0.004$ que se relacionan con la edad, el $p = 0.016$ por el recuento leucocitario al diagnóstico de estratificación de riesgo con un $p < 0.001$ y el $p = 0.007$ en enfermedad mínima residual a la semana 12.²⁷

En este sentido, las variables clínicas combinadas con respuesta temprana al tratamiento son predictoras de recaída en LLA-B pediátrica. Además, la estratificación basada en el análisis de parámetros moleculares y genéticos es relevante, ya que permite adoptar un tratamiento específico y dirigido. Asimismo, la incorporación de los anticuerpos monoclonales y la terapia con células CAR-T como estrategias han mostrado indicios favorables en el control de la enfermedad y en su evolución a largo plazo, especialmente en caso refractarios.

Por otro lado, Gupta et al. (2022), realizaron un estudio del Childrens Oncology Group para evaluar las diferencias en los resultados de la LLA según el sexo. En el análisis de 8.202 pacientes con LLA de células B, el 54.4% correspondió al sexo masculino. Durante la evaluación, los varones registraron una incidencia acumulada de recaída del 11.2% superior a la observada en las mujeres del 9.6% con un nivel de significancia de $p = 0.001$ en su evolución a cinco años. Asimismo, el sexo masculino se asoció con un peor desenlace después del ajuste por otros factores pronósticos HR:1,2, IC95%, 1.1 – 1.3 con un nivel de $p = 0.004$. La diferencia fue evidente en las recaídas con compromiso del sistema nervioso central, cuya incidencia fue del 4.2% en varones frente al 2.5% en mujeres, lo cual muestra que el sexo masculino es una característica pronóstica en la LLA-B pediátrica.²⁸

2.2 Marco teórico

2.2.1 Leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia hematológica originada por la expansión anormal de precursores linfoides que no completan adecuadamente su proceso de diferenciación. Estas células inmaduras se acumulan principalmente en la médula ósea y pueden extenderse hacia la circulación sanguínea y sitios extramedulares, entre ellos el SNC y los testículos.²⁸ La progresiva ocupación medular por células leucémicas altera la hematopoyesis y desplaza las líneas celulares normales, dando lugar a las diferentes manifestaciones hematológicas de la enfermedad.²⁹

La LLA representa el 75-80 % de las leucemias agudas diagnosticadas en la población pediátrica y su incidencia mundial se estima en 3 a 4 casos nuevos por cada 100,000 niños menores de 15 años cada año.³⁰ La mayor concentración de diagnósticos se observan durante los primeros años de vida, especialmente entre los 2 y 5 años y en su mayoría predominio del sexo masculino, con una proporción aproximada de 1:2, es decir que por cada niña diagnosticada dos niños se presentan con la misma condición.³⁰

En Latinoamérica, la incidencia de la LLA es mayor a la que se reporta en otros países a nivel mundial, con una tasa de 120 casos por millón por año con características biológicas y clínicas diferentes que incluyen un mayor número de ciertos subtipos inmunofenotípicos y citogenéticos.³¹

2.2.2 Etiopatogenia

En la mayoría de los casos carecen de una causa identificable; pero como en todas las oncogénesis, el desarrollo de una serie de acontecimientos de una determinada transformación maligna de una célula se da por múltiples factores. También se sugiere un aumento de la incidencia con algunos factores de riesgo de origen ambiental o genético. En LLA, estos procesos ocurren a medida que la estirpe linfóide se va desarrollando,

presentando unos precursores con un alto índice de proliferación, así como modificaciones en la organización del material genético, capaces de generar cambios moleculares y citogenéticos que contribuyen al proceso de transformación maligna de los precursores linfoides.³²

Los factores ambientales son importantes determinantes de la susceptibilidad a la LLA, aunque aún no está todo claro. La radiación ionizante, que puede producirse incluso en la gestación y en la infancia, se ha relacionado más en los últimos años con el riesgo de la LLA. También el contacto con sustancias químicas industriales, como el benceno y algunos productos de uso agrícola, podría facilitar la aparición de mutaciones en los linfoblastos inmaduros. De acuerdo con el estudio, el tabaquismo en el hogar también se ha descrito como un factor de riesgo que en la fase precoz podrían modificar el estado inmunológico y facilitar la transformación de las células linfoides en células malignas.³³ En relación a la interacción de factores ambientales y predisposición genética, la evidencia muestra que operan de forma combinada, lo cual reafirma la concepción de la LLA como una patología de origen multifactorial.³³

2.2.3 Fisiopatología

La leucemia linfoblástica presenta mutaciones que permiten que la regulación del ciclo celular y de la apoptosis quede alterada, lo que induce a la proliferación de las mismas de un modo disfuncional.³³ Las células de la leucemia linfoblástica exponen la activación aberrante de vías de señalización como PI3K/AKT y JAK/STAT, lo cual facilita su propia supervivencia y lo que es aún más importante, inhibe su propia especialización en linfocitos normales.³⁴

La infiltración a la médula ósea hace que, durante la proliferación disfuncional, se genere alteraciones hematológicas, mientras que el microambiente de la médula ósea también se encuentra alterado por medio de la exposición a citoquinas o factores de

crecimiento, lo que favorece aún más su expansión continua.³⁴ Por otra parte, éstas pueden evadir la vigilancia inmunológica durante su persistencia y diseminación al momento de expresar las moléculas inhibidoras.

La invasión extramedular como en el SNC o en los testículos, es el reflejo de la capacidad de vivir fuera de la médula ósea. De esta forma, la fisiopatología de la LLA se crea como alteraciones genéticas, desregulación de vías de señalización y mecanismos de evasión inmune con el fin de conseguir una expansión masiva de células inmaduras, así como el desarrollo de la hematopoyesis normal durante ese proceso.³⁵

2.2.4 Clasificación

La LLA se clasifica fundamentalmente en función del linaje celular de los linfoblastos y del fenotipo inmunológico. La LLA de células B está presente en el 75% y 80% de los casos pediátricos y su identificación inmunológica se sustenta en la presencia de antígenos asociados a la diferenciación de células B, entre los que se encuentran CD19, CD10 y CD22.³⁶ Por otra parte, la LLA de células T se caracteriza por afectar entre el 15% y el 20% de los casos, además se asocia bien con masas mediastínicas, infiltración extramedular y un mayor riesgo de complicaciones clínicas. Por lo cual, la identificación del linaje resulta crucial para el diagnóstico y para adaptar estrategias terapéuticas y la estratificación de riesgo de cada paciente.³⁷

Según Migita et al. (2023), en la clasificación citogenética y molecular de la LLA las alteraciones como la translocación t (12;21) originan el gen de fusión ETV6-RUNX1 y la hiperdiploidía determina un pronóstico favorable. Mientras que la presencia de reordenamientos de BCR-ABL1 o de MLL/KMT2A están relacionados con una mayor agresividad y peor respuesta al tratamiento.³⁸

Por tal motivo, la clasificación morfológica tradicional (FAB), basada en el tamaño y la morfología de los linfoblastos L1, L2 y L3, ha sido complementada con la información

inmunofenotípica y los resultados moleculares, lo cual proporciona una estratificación precisa y adaptada a los esquemas terapéuticos aplicados.³⁹ Cabe mencionar que, la integración de criterios clínicos, inmunológicos y genéticos representan la base de la clasificación actualizada de la LLA y fundamentan el manejo clínico de la enfermedad.

2.2.5 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la expansión y depósito de células linfoides inmaduras en el compartimiento medular, la circulación sanguínea y diferentes tejidos extramedulares. El cuadro clínico suele instaurarse de manera progresiva, aunque en determinadas ocasiones puede presentarse de forma aguda y confundirse inicialmente con procesos infecciosos.³⁹

Para Caballero et al. (2024), una de las formas de presentación más frecuente deriva de la insuficiencia medular, ocasionada por la sustitución progresiva del tejido hematopoyético normal por células leucémicas, puede desencadenar la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia.⁴⁰ Y, principalmente síntomas B que incluyen fiebre persistente, pérdida de peso y sudoración nocturna, los cuales son motivo de consulta inicial y requieren elevada sospecha clínica.

La afectación de los sitios extramedulares ocurre de forma habitual, manifestándose como linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia, las cuales son muy comunes, presentes en hasta en el 60% y 70% de los casos al diagnóstico, además están acompañadas o no de linfadenopatías cervicales, axilares o inguinales. Cabe destacar que, el dolor óseo o articular, especialmente en las extremidades inferiores y la zona vertebral, se presenta en más del 25% de los pacientes pediátricos debido a la infiltración de la médula ósea o a un incremento de la presión intramedular, que en algunos casos pasa a ser muy intenso incluso simulando procesos reumatológicos.⁴¹

El compromiso del SNC se presenta en aproximadamente un 5-10% de los pacientes en el momento del diagnóstico, con una tasa de presentación más alta que se incrementa en las recaídas. Cabe mencionar que, la LLA puede manifestarse a través de una cefalea persistente, vómitos, alteraciones visuales, rigidez en la nuca o alteración del estado de conciencia.⁴² Ocasionalmente, también se puede observar parálisis de nervios craneales, convulsiones o signos meníngeos. Por tal motivo, el examen del líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar es importante en el estudio diagnóstico inicial.⁴²

Para LE et al. (2022), en los hombres, los testículos son un lugar donde, sobre todo en los casos en que existe una recaída de la enfermedad, es esperable que se produzcan infiltraciones de linfoblastos. De acuerdo con el autor, la afectación testicular se puede manifestar clínicamente como un aumento de volumen de uno o ambos testículos, induración e incluso, en algunos casos, alguna sintomatología como el dolor o sensibilidad local, así como también puede pasar desapercibida y por lo tanto debe ser controlada de forma sistemática durante todo el tratamiento y en el periodo de la remisión.⁴³ En este sentido, la infiltración testicular tiene implicaciones y repercusiones pronósticas, ya que puede actuar como reservorio de la enfermedad y facilitar recaídas no diagnosticadas a tiempo.

Además, otras implicaciones relacionadas a la masa mediastínica que tiene más relación con la LLA-T pueden dar lugar a complicaciones clínicas de relevancia como el síndrome de la vena cava superior (VCS). Esta situación es provocada por compresión o invasión de la vena cava superior, y aparece con congestión venosa en la cabeza, en el cuello y en las extremidades superiores, y se expresa clínicamente con edema facial, distensión venosa superficial, dolor torácico, disfagia y disnea.⁴⁴ También la proximidad de la masa en la región traqueal puede ocasionar compresión respiratoria, lo cual se manifiesta con dificultad respiratoria, sibilancias o tos persistente que pueden ser más intensas durante el decúbito o la inspiración profunda.

2.2.6 Diagnóstico

La forma diagnóstica de la LLA se encuentra formada por los resultados clínicos, hematológicos, citomorfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares; la evaluación debe iniciarse con la presencia de síntomas sospechosos de la enfermedad. Sin embargo, por la propia inespecificidad de las manifestaciones clínicas iniciales, la forma diagnóstica requiera para desarrollar pruebas de laboratorio específicas.

El hemograma completo es la primera práctica analítica orientativa y en la mayoría de los casos encontramos anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia y leucocitosis, aunque también puede haber leucopenia o un recuento leucocitario normal.⁴⁵ Por lo tanto, el resultado analítico de mayor importancia es la presencia de linfoblastos circulantes en sangre periférica, aunque en algunos casos estos pueden estar ausentes, lo que obligará a una mayor exploración.

Por otro lado, la punción aspiración y biopsia de médula ósea, se considera el estándar de oro para el diagnóstico, puesto que la LLA se confirma cuando existe más del 25% de infiltración medular de linfoblastos. Por lo tanto, un estudio citomorfológico permite distinguir entre los blastos linfoides y mieloides, mientras que la citoquímica puede llegar a proporcionar información adicional a partir de tinciones como la mieloperoxidasa, que es negativa en LLA.

De la misma manera, el inmunofenotipo por citometría de flujo es esencial para determinar el linaje de los blastos leucémicos a través de la detección de marcadores específicos de superficie y citoplasmáticos.⁴⁶ Por lo cual, la caracterización permite establecer subclasificaciones y definir grupos de riesgo para enfocar el tratamiento de manera estratégica.

De igual modo, la exploración del sistema nervioso central forma parte del diagnóstico inicial de la leucemia linfoblástica aguda. La punción lumbar permite obtener

líquido cefalorraquídeo en busca de linfoblastos y, en caso de encontrarlos, se puede identificar una infiltración meníngea..⁴⁷ Detectar el compromiso del SNC resulta fundamental, ya que su existencia cambia mucho el esquema tratamiento: por un lado, hace necesaria la quimioterapia intratecal y en ciertos casos, incluso la radioterapia; y por otro, permite hacer pruebas de detección precoz de complicaciones neurológicas en el futuro y estratificar el paciente según el riesgo que presenta.⁴⁸

2.2.7 Estudios de imágenes

- Radiografía de tórax o TAC: valoración de posible compromiso mediastínico.
- Ecografía abdominopélvica y testicular: indicada ante sospecha de infiltración extramedular.
- Ecocardiograma: evaluación basal de la función cardíaca y fracción de eyección ventricular izquierda.
- TAC o resonancia magnética cerebral: ante manifestaciones neurológicas.

2.2.8 Tratamiento

El tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda está basado en un tratamiento de tipo sistémico que busca controlar la enfermedad hematológica y la enfermedad extramedular, que puede afectar el sistema nervioso central, los testículos, el ojo, etc. A nivel internacional, distintos grupos cooperativos de investigación han diseñado protocolos de tratamientos para la atención de niños con LLA.

En este sentido, estos esquemas tienen en cuenta distintas fases de tratamiento, la inducción de la remisión, la profilaxis del sistema nervioso central, la consolidación o intensificación y la terapia de mantenimiento.⁴⁹ Asimismo, en ciertas situaciones se incluyen técnicas más avanzadas, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas u otras estrategias.

2.2.8.1 Fase de inducción

Considerada la etapa inicial de la quimioterapia y tiene como finalidad alcanzar la remisión de la enfermedad, definida por la reducción de la población blástica a menos del 5% en médula ósea y la recuperación de la hematopoyesis normal. Generalmente, esta fase tiene una duración entre 4 a 6 semanas, dependiendo de los protocolos utilizados en los cuales el esquema farmacológico base es la combinación de fármacos para evitar resistencias clonales.⁵⁰

Los regímenes estándar de inducción emplean el uso de corticoesteroides lo cual induce la apoptosis de los linfoblastos. La vincristina con un total de 4 dosis, la cual interfiere con la división celular de los linfoblastos leucémicos impidiendo su proliferación y provocando apoptosis. L-asparaginasa la cual degrada la asparagina, aminoácido esencial para los blastos. En pacientes con factores de riesgo estándar altos se administra antraciclinas en esta fase que también incluye quimioterapia intratecal en la cual se aplica directo en el líquido cefalorraquídeo el metotrexato, ya sea como profilaxis o como tratamiento del sistema nervioso central.⁵⁰

Durante y al finalizar esta fase, se evalúa críticamente la respuesta terapéutica mediante mielograma usualmente realizado al día 14 o al final de la inducción para verificar el estado de la remisión morfológica y evaluar la enfermedad residual mínima para detectar células leucémicas residuales.

2.2.8.2 Fase de consolidación

Es la segunda etapa del tratamiento sistémico, que se inicia inmediatamente después de confirmar la remisión completa al finalizar la inducción, con el objetivo de eliminar la enfermedad mínima residual, se administran esquemas de quimioterapia intensiva con fármacos que actúan mediante mecanismos diferentes a los utilizados en la inducción.⁵¹

La duración de esta fase varía entre 4 y 8 semanas, debido a que en este periodo se administran medicamentos combinados con efectos mielosupresor como antimetabolitos y agentes alquilantes. Cabe mencionar que, durante el tratamiento se puede incluir metotrexato en dosis altas, mercaptopurina por vía oral y ciclofosfamida asociada con mesna como mecanismo preventivo de la cistitis hemorrágica. Asimismo, la quimioterapia intratecal con metotrexato se mantiene para continuar con la profilaxis del SNC.⁵² En este sentido, el monitoreo clínico y de laboratorio son importantes al presentar neutropenia y trombocitopenia severa, por lo que requieren soporte transfusional y evaluación de la función renal y hepática.

2.2.8.3 Fase de intensificación

La fase no se aplica de forma idéntica a los pacientes pediátricos con LLA. Las indicaciones se dirigen principalmente a pacientes de riesgo intermedio y alto o con ERM positiva al final de la inducción o consolidación.⁵³ Durante su periodo el objetivo principal es destruir cualquier población celular leucémica residual que haya permanecido durante la fase de consolidación y que sea altamente resistente a dosis bajas. Su realización se extiende por 6 a 8 semanas, en el cual se replica de forma estratégica la medicación de la inducción añadiendo agentes como corticoesteroides, vincristina, L-asparaginasa, antraciclinas, ciclofosfamida y quimioterapia intratecal.⁵⁴ Cabe destacar que, en esta fase el monitoreo continuo es importante debido a que se presentan mielosupresión profunda temporal, con manejo antibiótico ante cuadros febriles.⁵⁵

2.2.8.4 Fase de mantenimiento

Es la etapa final del tratamiento, se inicia después de completar las otras fases con el objetivo de mantener una supresión continua y prolongada de la proliferación de blastos mediante la exposición a dosis bajas de citostáticos. La fase se ejecuta por un período prolongado de 2 a 3 años contados desde el inicio del tratamiento, por lo que consiste en un

régimen ambulatorio.⁵⁶ El tratamiento se basa en la combinación de dos fármacos antimetabolitos administrados de forma continua, el mercaptopurina y metotrexato vía oral.⁵⁷ Es importante mencionar que, para evitar la selección de clones resistentes durante un período prolongado, la mayoría de los protocolos introducen periódicamente pulsos cortos de reinducción de corticoesteroides durante 5 a 7 días y vincristina.⁵⁸

Una de las terapias que se ha investigado en los últimos años, entre muchas otras, es la terapia con células CAR-T, considerada una de las más innovadoras en la inmunoterapia del cáncer, principalmente en el caso de las leucemias y los linfomas refractarios a la terapia convencional. De acuerdo al autor, es una estrategia que se apoya en la modificación genética de linfocitos T autólogos con la adición de un receptor de antígeno quimérico (CAR), capaz de reconocer moléculas expresadas en la superficie de las células tumorales⁵⁹ como los linfocitos T modificados, una vez infundados en el paciente, adquieren la capacidad de identificar y destruir de forma dirigida a las células tumorales. Los principales antígenos en leucemia linfoblástica aguda de estirpe B son CD19, CD22 y CD20, siendo el CD19 el que ha sido objeto de mayor estudio.⁶⁰

Por otra parte, los CAR-T combinan la administración de dos receptores quiméricos dirigidos contra distintos antígenos tumorales de forma simultánea, principalmente CD19 y CD22. Por esta razón, como estrategia su propósito es superar la resistencia tumoral mediante la combinación del ataque a la célula leucémica por distintas vías, lo cual incrementa las probabilidades de desaparición de la enfermedad. Ante lo expuesto, estudios preliminares sugieren que el CAR-T presenta mejores oportunidades de curación que los diseños convencionales, por lo que ha conducido a un considerable interés de investigación en esta direccionalidad.⁶⁰

El tratamiento mediante CAR-T no está libre de efectos adversos. Durante los ensayos clínicos han aparecido complicaciones, además irregularidades cardiovasculares y

circulatorias que pueden manifestarse como hemorragias o coagulopatías, taquicardia e hipotensión. En la mayoría de los casos los efectos secundarios han aparecido como leves o moderados, pero existen situaciones en las que son severos.⁶¹ Entre las toxicidades más características destacan el síndrome de liberación de citocinas (CRS) y la neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS), ambas de gran importancia clínica.⁶²

Según Stanulla y Schrappe (2021), los factores biológicos y clínicos influyen en la respuesta terapéutica de los niños con LLA. El sexo, la edad al diagnóstico, el inmunofenotipo, las alteraciones citogenéticas y las características morfológicas de los linfoblastos son considerados elementos determinantes de la enfermedad debido a que aportan datos para estimar el riesgo de recaída y orientar la elección del esquema terapéutico más adecuado.

2.2.9 Recaídas

La recaída en LLA se define como la reaparición de células leucémicas después de haberse alcanzado una remisión completa. A pesar de los avances terapéuticos que han permitido tasas de supervivencias superiores al 85% en muchos países, la recaída continúa siendo la principal causa de fracaso del tratamiento y mortalidad relacionada con la enfermedad. Las recaídas se clasifican principalmente según el momento en que ocurren con respecto al diagnóstico y al tratamiento, ya que esta clasificación tiene un importante valor pronóstico.⁶³

La recaída muy temprana ocurre dentro de los primeros 18 meses desde el diagnóstico inicial, la recaída temprana se presenta después de los 18 meses del diagnóstico, pero antes de haber transcurrido 6 meses desde la finalización del tratamiento, manteniendo un riesgo elevado de fracaso terapéutico. Por su parte, la recaída tardía ocurre más de 6 meses después de concluir el tratamiento y generalmente se relaciona con mejores tasas de respuesta a la terapia de rescate y una mayor supervivencia.⁶³

CAPITULO III

3.1 Marco metodológico

3.1.1 Tipo y diseño de estudio

La investigación corresponde a un diseño observacional, retrospectivo y analítico, utilizando una metodología de casos y controles. El componente observacional permitió la revisión de la información registrada en las historias clínicas sin intervenir sobre las variables de estudio. Su carácter retrospectivo se fundamentó en la revisión de datos correspondientes al período comprendido entre enero de 2022 y diciembre de 2024. Asimismo, el enfoque descriptivo permitió caracterizar las variables sociodemográficas, clínicas, biológicas y terapéuticas de la población estudiada, mientras que el componente analítico posibilitó identificar la asociación entre dichos factores y la presencia de recaídas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, mediante la comparación entre el grupo de caso y el grupo de control.

3.1.2 Universo

Pacientes con diagnóstico de LLA del servicio de Oncología del hospital del niño, Dr. Francisco De Icaza Bustamante (HFIB), ubicado en la ciudad de Guayaquil, Ecuador.

3.1.3 Población:

Pacientes diagnosticados en HFIB con Leucemia Linfoblástica Aguda, en el periodo comprendido entre enero 2022 hasta diciembre 2024.

3.1.4 Muestra:

Pacientes diagnosticados en HFIB con LLA, en niños de 2 años hasta los 10 años en el periodo comprendido entre enero 2022 hasta diciembre 2024.

3.1.5 Criterios de inclusión

- Pacientes entre los 2 años a 10 años con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda mediante estudios hematológicos, inmunofenotipo o estudios de

médula ósea en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2022 - 2024.

- Pacientes que hayan recibido tratamiento oncológico en el hospital del niño.
- Pacientes de 2-10 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, cuyo expediente clínico disponga de información suficiente y verificable sobre su evolución y seguimiento para determinar la presencia o ausencia de recaída durante el período de 2022-2024.

3.1.6 Criterios de exclusión

- Pacientes referidos a otra casa de salud.
- Pacientes transferidos a otras instituciones antes de completar el tratamiento o seguimiento entre enero 2022 y diciembre 2024.
- Expedientes clínicos con ausencia de datos que impidan la evaluación de las variables del estudio.

3.1.7 Instrumentos de evaluación o recolección de los datos

El método de recogida de datos en esta investigación se basó en un enfoque cuantitativo, información para garantizar la validez y la precisión de los resultados. Su desarrollo fue secuencial, en la primera etapa se revisaron los registros clínicos correspondientes a pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda que presentaron recaídas durante su internamiento en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, las cuales proporcionaron datos relevantes como edad, sexo, antecedentes familiares, factores de riesgo y evolución clínica. Además, se integraron estadísticas proporcionadas por el departamento de registros del hospital, que permitieron identificar patrones epidemiológicos, incidencia y prevalencia de la enfermedad bajo las normas éticas y bioéticas.

Cabe mencionar que, los datos obtenidos se documentaron y tabularon todas las variables pertinentes a la investigación en el programa Jamovi. Para el almacenamiento y gestión de citas bibliográficas se utiliza el programa Mendeley.

3.1.8 Procesamiento de los datos

La tabulación y el procesamiento de los datos se realizaron mediante el programa estadístico Jamovi versión 2.3.26. Se llevó a cabo un análisis descriptivo mediante distribución de frecuencias para variables categóricas, así como análisis univariado y bivariado según la naturaleza de las variables. La normalidad de las variables numéricas fue evaluada mediante métodos gráficos (histograma y diagrama de tallo y hoja) y pruebas estadísticas. Para el análisis bivariado, la variable recaída fue contrastada con los factores de estudio mediante pruebas de asociación. Se calcularon Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95 %). Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

3.1.9 Aspectos éticos

El estudio de investigación contó con la aprobación de Docencia e Investigación del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante. Debido a su diseño observacional y retrospectivo la información se obtuvo mediante la revisión de registros clínicos, sin realizar intervenciones directas sobre los pacientes. Los datos fueron manejados de forma confidencial y utilizados exclusivamente con fines académicos y científicos, se consideró el consentimiento informado que se obtuvo cuando se realizó el ingreso del paciente a la institución.

3.1.10 Operacionalización de variables

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final		Tipo/Escala
Variable dependiente, de respuesta o de supervisión*				
Leucemia linfoblástica aguda	Aspirado y biopsia	-	> 25% blastos	Cuantitativo
	de médula ósea	-	<25% blastos.	Ordinal

Inmunofenotipo		- Pre B - B Común - T - Fenotípica, - No específico	Cualitativa ordinal
Variables independientes, predictivas o asociadas*			
-Edad	Años cumplidos	Agrupados en intervalos etarios de tres años: - 2 - 4 años - 5 - 7 años - 8 -10 años	Cuantitativa ordinal
-Sexo	Según genitales de nacimiento	- Mujer/hombre	Cualitativa nominal
-Nivel socioeconómico	Tipo de vivienda, nivel de instrucción alcanzados, servicios básicos.	- Muy baja - Baja - Media - Alta	Cualitativa ordinal
-Distancia del lugar de procedencia al Hospital	Lugar en que la persona vive medido en kilómetros.	- Corta:1-5KM - Distancia media:6-20KM - Larga distancia:21-100km - Muy larga distancia:>100km	Cualitativa ordinal
-Clasificación del riesgo al diagnóstico	Riesgo que presenta el paciente al momento del diagnóstico	- Bajo - Intermedio - Alto - Muy alto	Cuantitativa ordinal

-Tratamiento	Quimioterapia aplicada a un paciente.	- FRAILLE - PHATEMA - POLA - Protocolo total XV Modificado - BFM PINDA 2009 - CLG-EORT	Cualitativa nominal
-Respuesta al tratamiento	Evaluar cómo un paciente responde a un tratamiento médico específico.	- Buena - Mala	Cualitativa nominal
-Sitios de Recaída	Localización: órganos donde ocurre la recurrencia o recaída de la enfermedad después de haber sido tratada	- Medula Ósea - Ganglios Linfáticos - SNC - Testículos - Otros - Combinados	Cualitativa nominal
- Momento de la recaída	Momento o etapa en el que se encuentra un paciente dentro de su tratamiento cuando ocurre una recaída del cáncer	- Muy Precoz - Temprana - Tardía	Cualitativo nominal
-Estado actual del paciente	Evaluación general de la condición clínica del paciente.	- Vivo - Con trasplante - En cuidados paliativos - Fallecido	Cualitativo nominal
Factores específicos			Cualitativo ordinal
- Medula Ósea al día 29 del tto.	Evaluaciones realizadas sobre la	- M1 - M2 - M3	

	médula ósea de un paciente durante el tratamiento		
- Alteraciones cromosómicas de mal pronóstico	Marcadores genéticos específicos que se identifican mediante estudios de citogenética	- Detectada - No detectada	Cualitativo nominal
-Enfermedad mínima residual (EMR) al final del tratamiento	Presencia de células leucémicas residuales al final de la inducción o consolidación se asocia fuertemente a recaída.	- No detectada - Detectada	Cualitativo nominal
-Infiltración al diagnóstico	Expansión de células malignas a otros órganos diana	- SNC - Masa mediastínica - Ganglio linfático - Testículo - No	Cualitativa nominal
- Adherencia al tratamiento de mantenimiento	La interrupción o el incumplimiento del tratamiento oral en fase de mantenimiento.	- Si - No	Cualitativa nominal

CAPITULO IV

4.1 Resultados

En la presente investigación se analizaron 260 pacientes que reunieron los criterios de inclusión establecidos, correspondientes al período de enero de 2022 a diciembre de 2024. Es importante manifestar que, del total de pacientes 68 presentaron recaídas durante el tiempo de estudio.

En la tabla 1 se observa la relación con las características sociodemográficas y la recaída en pacientes pediátricos con LLA. En relación con la edad, los pacientes entre 5 y 7 años presentaron una frecuencia de recaída del 40%, con una probabilidad 15 veces mayor de recaída en comparación con los niños de 2 a 4 años (OR=15; IC95%: 4.94-45.53; $p < 0.001$). De la misma manera, los pacientes de 8 a 10 años registraron una frecuencia de recaída del 37.4%, con un riesgo 13.42 veces mayor respecto al grupo de referencia (OR=13.42; IC95%:4.49-40.06; $p < 0.001$).

El análisis del sexo mostró que los pacientes hombres presentaron una frecuencia de recaída del 32.6%, mientras que las niñas fueron del 18.1%. Como referencia al sexo femenino, los pacientes hombres tuvieron 2.19 veces mayores probabilidades de presentar recaída (OR=2.19; IC95%:1.22-3.94), diferencia que fue estadísticamente significativa con un $p = 0.012$.

Por otro lado, la distancia del hospital, mostro un incremento progresivo de recaída debido a la distancia del domicilio a la casa de salud. Los resultados determinaron que aquellos pacientes que residían a una distancia larga presentaron el 30% de recaída con una probabilidad de 3.43 veces mayor a quienes vivían cerca (OR=3.43; IC95 %:1.10-10.68; $p = 0.022$). Asimismo, aquellos con una distancia muy larga mostraron una recaída del 34.9%, con una probabilidad 4.29 veces mayor (OR=4.29; IC95%:1.41-13.07; $p = 0.006$).

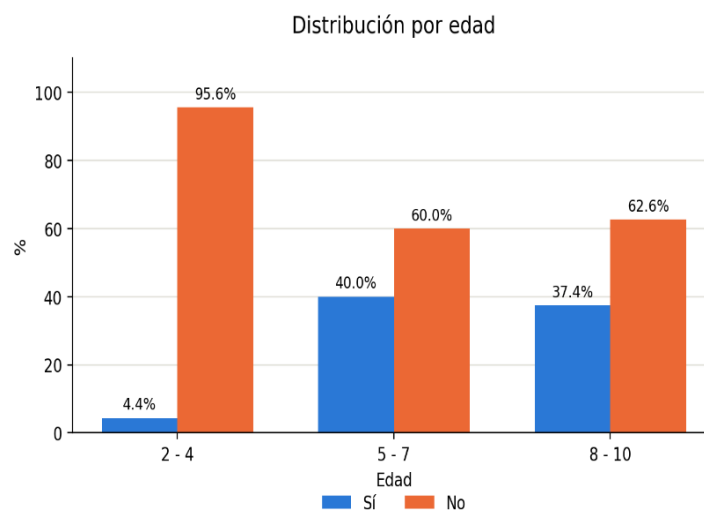
Por otro lado, el nivel socioeconómico no mostró diferencias estadísticamente significativas. Las proporciones de recaída fueron similares entre los diferentes estratos socioeconómicos, el 26.2% en el nivel muy bajo, el 26.7% en el bajo, el 25% en el medio y 20% en el alto.

Tabla 1. Características sociodemográficas asociadas a los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda según la recaída.

Variables	Recaídas				Total	Valor p	OR	IC95%
	Si		No					
	Nº	%	Nº	%				
Edad								
2 – 4	4	4.4	90	95.6	94	-	1,00	Referencia
5 -7	30	40.0	45	60.0	75	<0,001	15	4,94-45,53
8 -10	34	37.4	57	62.6	91	<0,001	13,42	4,49-40,06
Sexo								
Hombre	47	32.6%	97	67.4%	144	-	2,19	1,22-3,94
Mujer	21	18.1%	95	81.9%	116	0,012	1,00	Referencia
Distancia al hospital								
Corta	4	11.1%	32	88.9%	36	-	1.00	Referencia
Media	10	17.2%	48	82.8%	58	0.424	1.67	0.47-5.90
Larga	24	30%	56	70%	80	0.022	3.43	1.10-10.68
Muy larga	30	34.9%	56	65.1%	86	0.006	4.29	1.41-13.07
Nivel socioeconómico								
Muy bajo	34	26.2%	96	73.8%	130	-	1.00	Referencia
Bajo	28	26.7%	77	73,8%	105	0.936	1.03	0.57-1.87
Media	5	25%	15	75%	20	0.912	0.94	0.32-2.76
Alto	1	20%	4	80%	5	0.765	0.71	0.07-6.71

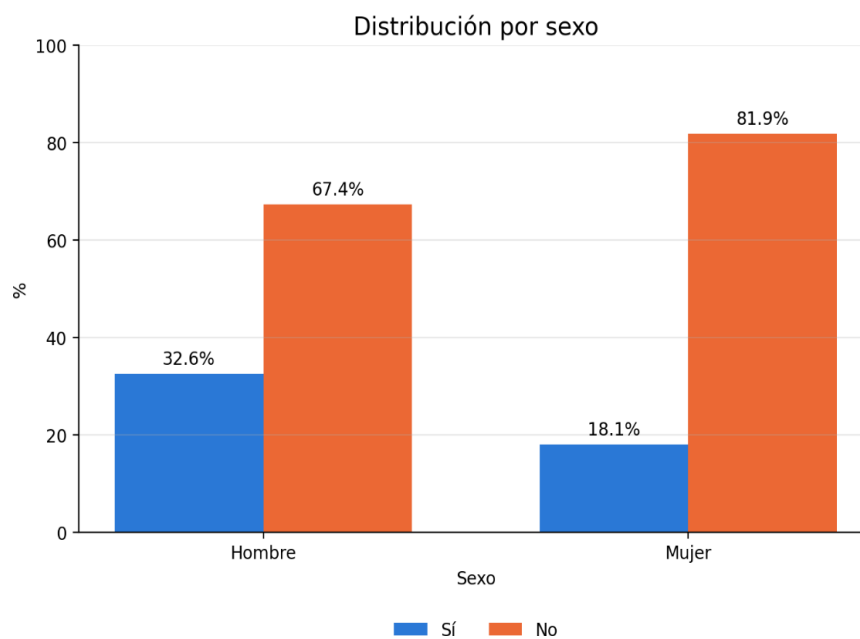
Nota: La tabla muestra los datos sociodemográficos asociadas a los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda según la recaída.

Gráfico 1. *Distribución de recaídas por edad.*



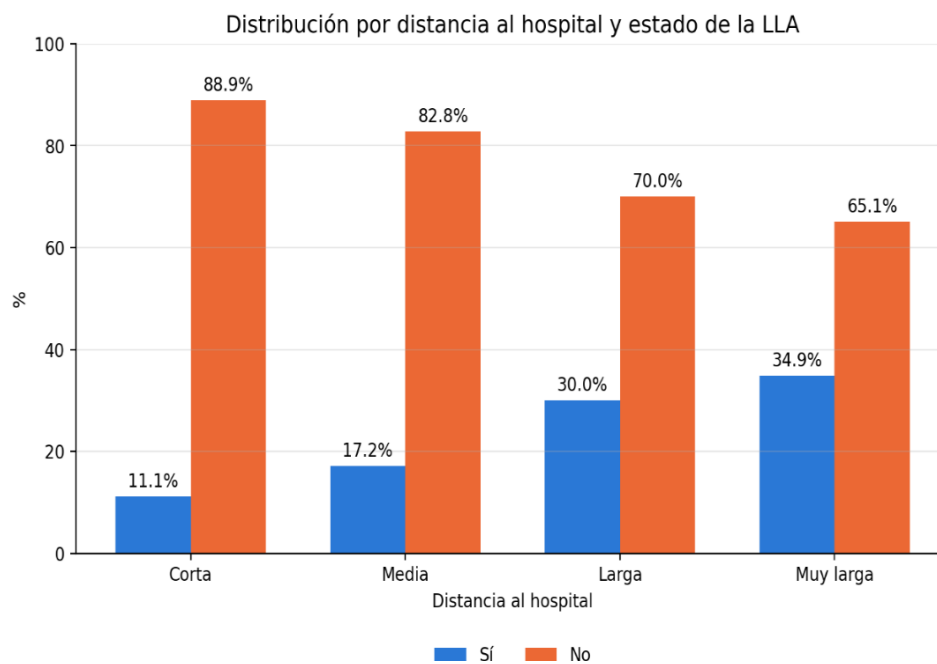
Nota: Porcentajes de la distribución por edad de los pacientes.

Gráfico 2. *Distribución según sexo.*



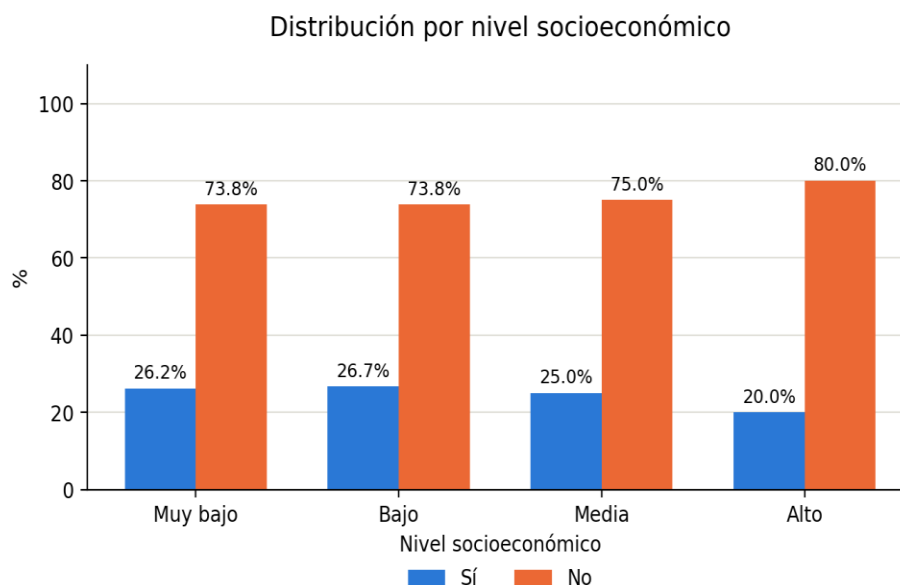
Nota: Porcentajes de la distribución por sexo de los pacientes.

Gráfico 3. *Distribución por distancia al hospital y estado de la LLA.*



Nota: Porcentajes de la distribución por distancia al hospital y estado de los pacientes.

Gráfico 4. *Distribución por nivel socioeconómico.*



Nota: Porcentajes de la distribución por nivel socioeconómico.

La tabla 2 muestra una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo estratificado al diagnóstico y la ocurrencia de recaídas. Los pacientes clasificados como riesgo alto presentaron la mayor proporción de recaídas 52% (OR:11.81; IC95%:4.93-28.23. $p=0.001$) en comparación con los pacientes de riesgo bajo. De igual manera riesgo muy alto mostró una asociación aún mayor (OR:29.14; IC95%:8.56-99.18; $p=0.001$), lo que indica que estos pacientes tuvieron 30 veces más riesgo de recaída que los de riesgo bajo.

En relación con el inmunofenotipo, el subtipo B común fue el más frecuente con el 71.9%, lo cual representa a 187 pacientes, de los cuales el 26.2% presentaron recaída. Sin embargo, no se evidenció asociación entre el inmunofenotipo y la recaída (OR=1.01; IC95%:0.54-1.87; $p=0.977$).

Por otro lado, la infiltración al sistema nervioso central se asoció fuertemente con la recaída, de los 30 pacientes con compromiso del SNC, el 73.3% presentaron recaída, lo cual representó un incremento de 13.3 veces en la probabilidad de recaída respecto a los pacientes sin infiltración (OR=13.30; IC95%5.50-32.18; $p<0.001$). Asimismo, la infiltración en ganglios linfáticos también se asoció significativamente con la recaída con 75% (OR=14.51; IC 95%: 1.47-143.42; $p = 0.020$), mientras que la infiltración testicular mostró una asociación significativa de 57.1% (OR= 6.45; IC 95% 1.39 - 30.04; $p = 0.023$).

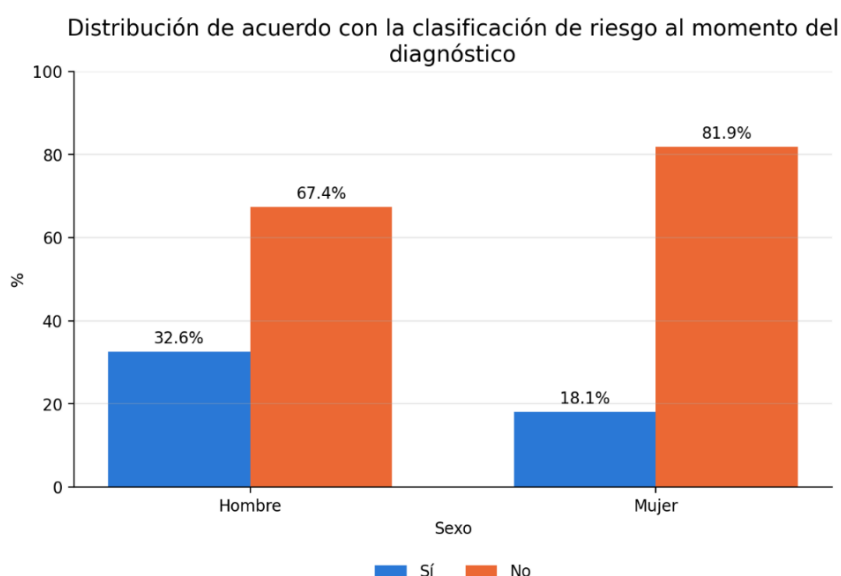
Tabla 2. Estratificación de riesgo al momento del diagnóstico en relación con la ocurrencia de recaídas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

Variables	Caso Control				Total	Valor p	OR	IC95%
	Si		No					
	Nº	%	Nº	%				
Clasificación de riesgo al momento del diagnóstico								
Riesgo Bajo	4	4.5%	84	95.5%	88	-	1.0	Referencia
Riesgo Intermedio	7	11.3%	55	88.7%	62	0.121	2.24	0.80-6.29
Riego alto	39	52%	36	48.6%	75	0.001	11.81	4.93-28.23

Riesgo muy alto	18	51.4%	17	73.8%	35	0.001	29.14	8.56-99.18
Inmunofenotipo								
B común	49	26.2%	138	73.8%	187	0.977	1.01	0.54-1.87
Pre B	19	26%	54	74%	73	-	1.0	Referencia
Infiltración al diagnóstico								
Sistema nervioso central	22	73.3%	8	26.7%	30	<0.001	13.30	5.50-32.18
Masa mediastínica	2	66.7%	1	33.3%	3	0.083	9.68	0.85-109.52
Ganglio linfático	3	75%	1	25%	4	0.020	14.51	1.47-143.42
Testículo	4	57.1%	3	42.9%	7	0.023	6.45	1.39-30.04
Ninguna	37	17.1%	179	82.9%	216	-	-	Referencia

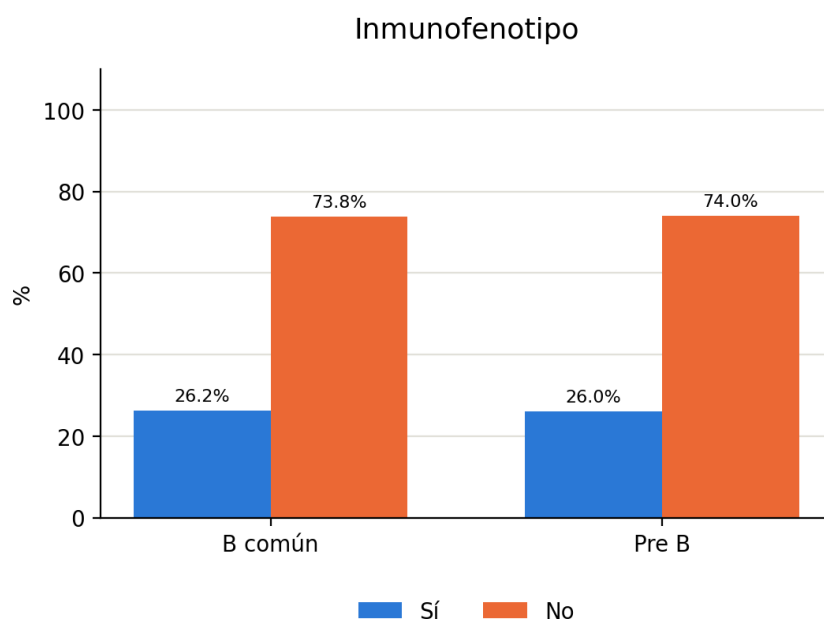
Nota: La tabla muestra la asociación entre el riesgo estratificado al diagnóstico y la ocurrencia de recaídas

Gráfico 5. Distribución de acuerdo con la clasificación de riesgo al momento del diagnóstico.



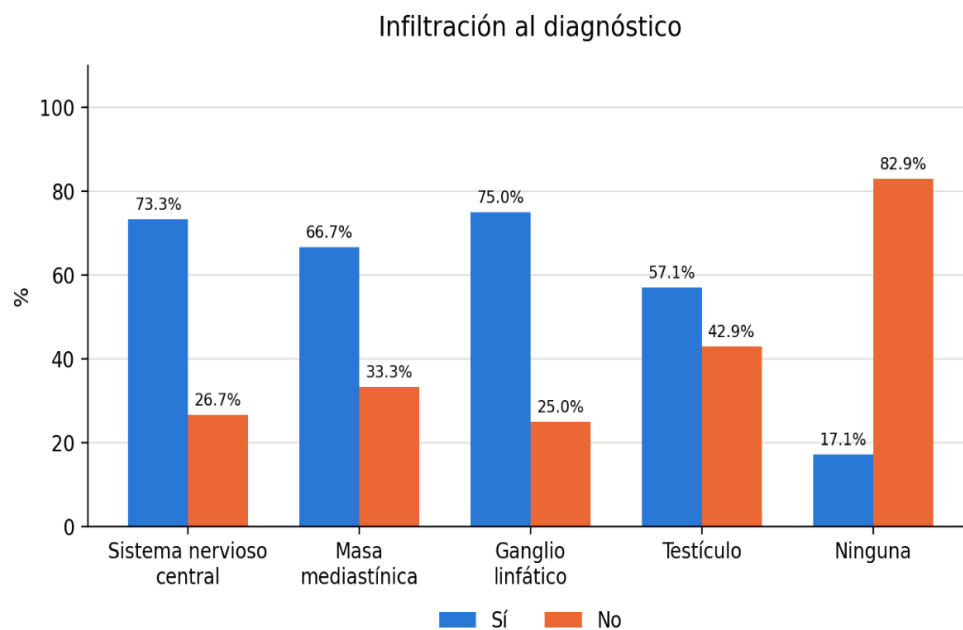
Nota: Porcentajes de la distribución de acuerdo con la clasificación de riesgo al momento del diagnóstico.

Gráfico 6. Distribución inmunofenotipo en los pacientes.



Nota: Porcentajes de la distribución de acuerdo a inmunofenotipo.

Gráfico 7. Distribución de pacientes con infiltración al momento del diagnóstico.



Nota: Porcentajes de la distribución por infiltración al diagnóstico.

En la tabla 3 en relación con los factores asociados al tratamiento y su relación con la recaída en pacientes con LLA, se analizó en relación al protocolo terapéutico aplicado, FARLLE 2000 fue el más utilizado, con 95 pacientes, de los cuales 25 correspondieron al grupo con recaída y 70 al grupo sin recaída.

Entre los pacientes que presentaron recaída, el 36.8% recibió el protocolo FRALLE 2000, seguido de POLA con el 26.5%, el TOTAL XV modificado con el 22.1%, el BFM PINDA 2009 con el 7.4%, el CLCG-EORT con el 4.4% y el PETHEMA con el 2.9%. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los protocolos evaluados ($p>0.05$).

De la misma manera, al tomar como referencia el protocolo FRALLE 2000, los OR obtenidos fueron del 0.92 para POLA (IC95%:0.45-1.88), de 1.05 para TOTAL XV Modificado (IC95%:0.49-2.26), de 0.93 para BFM PINDA 2009 (IC95 %:0.030-2.86), de 1.20 para CLCG-EORT (IC95:0.29-5.04) y de 1.12 para PETHEMA (IC95:0.20-6.20). Por tanto, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el protocolo aplicado y la recaída.

Por otro lado, en relación con la respuesta al tratamiento, se encontró asociación estadísticamente significativa con la recaída ($p= 0.001$). De acuerdo con los resultados, entre los pacientes con recaída, el 80.9% fue clasificado como mal respondedor y el 19.1% como buen respondedor. A diferencia, en los pacientes sin recaída predominó la buena respuesta, con 84.4%, mientras que el 15.6% fue mal respondedor. Cabe indicar que, la mala respuesta al tratamiento presentó un OR=22.85 (IC95 %:11.13-46.89), lo cual evidencia una fuerte asociación con la presencia de recaída.

Respecto a la evaluación de médula ósea al día 29, entre los pacientes con recaída el 20.6% presentó médula M1, el 63.2% M2 y el 16.2% M3. Por el contrario, entre los pacientes sin recaída predominó ampliamente M1, con el 72.9%, seguido de M2 con 24.5% y M3 con

el 2.6%. En este sentido, el M1 como categoría de referencia, el M2 presentaron 9,15 veces mayor probabilidad de recaída (OR=9.15; IC95 %:4.60-18.20; $p<0.001$). Con lo antes expuesto, se muestra una asociación mayor en los pacientes con clasificación M3, quienes presentaron un OR=22 (IC95 %:6.68-72.42; $p<0.001$).

En el estudio, la EMR detectable durante la fase de mantenimiento se asoció significativamente con $p<0.001$ con la recaída. Por otro lado, el 82.4% de los pacientes con recaída presentó EMR detectable, en comparación con el 21.9% de los pacientes sin recaída. De la misma manera, la EMR no detectable se observó en el 17.6% de los pacientes con recaída y en el 78.1% de aquellos sin recaída.

En relación con las alteraciones cromosómicas de mal pronóstico, estuvieron presentes en el 41.2% de los pacientes con recaída, frente al 10.4% de los pacientes sin recaída. En contraste, la ausencia de estas alteraciones se observó en el 58.8% y 89.6%, respectivamente. El análisis estadístico evidenció que su presencia se relacionó significativamente con una mayor probabilidad de recaída (OR=6.02; IC95%3.08-11.75; $p<0.001$).

Asimismo, la adherencia al tratamiento mostró una asociación estadísticamente significativa con la recaída ($p<0.001$). Entre los pacientes con recaída, el 63.2% presentó falta de adherencia al tratamiento, mientras que el 36.8% fue adherente. En el grupo sin recaída se observó el patrón contrario, el 88.5% presentó adherencia y únicamente el 11.5% fue no adherente. Cabe mencionar que, la falta de adherencia se asoció con mayores niveles de recaída, con OR=13.29 (IC95%: 6.26-28.32).

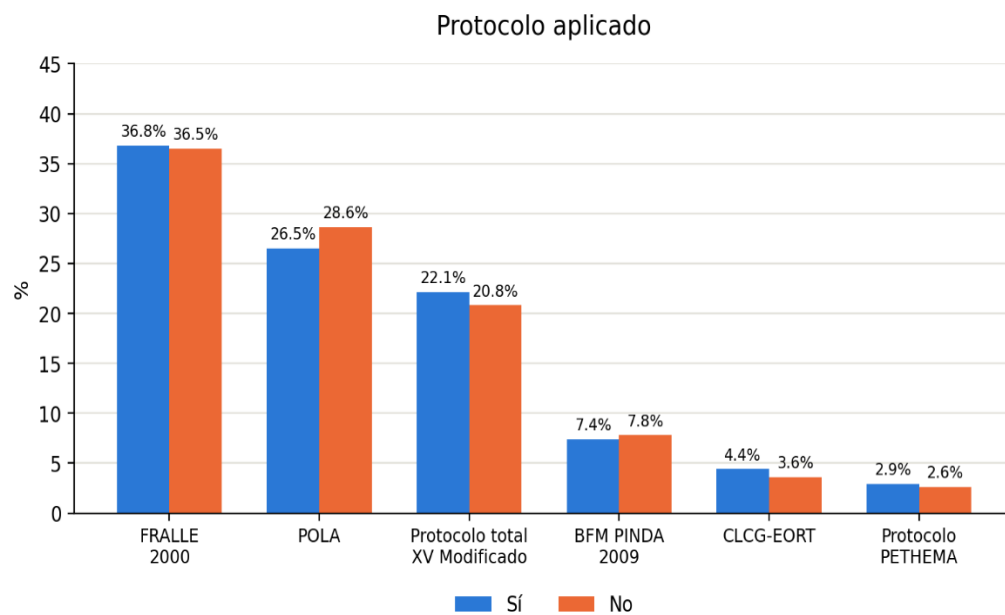
Tabla 3. Asociación entre los factores relacionados con el tratamiento y la recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Variables	Recaídas				Total	Valor P	OR	IC95%
	Si		No					
	Nº	%	Nº	%				
Protocolo aplicado								
FRALLE 2000	25	36.8%	70	36.5%	95	-	1.0	Referencia
POLA	18	26.5%	55	28.6%	73	>0.05	0..92	0.45-1.88
Protocolo total XV Modificado	15	22.1%	40	20.8%	55	>0.05	1.05	0.49-2.26
BFM PINDA 2009	5	7.4%	15	7.8%	20	>0.05	0.93	0.30-2.86
CLCG-EORT	3	4.4%	7	3.6%	10	>0.05	1.20	0.29-5.04
Protocolo PETHEMA	2	2.9%	5	2.6%	7	>0.05	1.12	0.20-6.20
Respuesta al tratamiento								
Buen respondedor	13	19.1%	162	84.4%	175	0.001	1.0	Referencia
Mal respondedor	55	80.9%	30	15.6%	85	0.001	22.85	11.13- 46.89
Médula ósea 29 días								
M1	14	20.6%	140	72.9%	154	-	Referencia	Referencia
M2	43	63.2%	47	24.5%	90	<0.001	9.15	4.60-18.20
M3	11	16.2%	5	2.6%	16	<0.001	22	6.68-72.42
Enfermedad mínima residual								
Detectado	56	82.4%	42	21.9%	98	<0.001	16.67	8.18-33.94
No detectado	12	17.6%	150	78.1%	162		Referencia	Referencia
Alteraciones cromosómicas de mal pronóstico								
Detectado	28	41.2%	20	10.4%	48	<0.001	6.02	3.08-11.75
No detectado	40	58.8%	172	89.6%	212		Referencia	Referencia

Adherencia al tratamiento								
Si	25	36.8%	170	88.5%	195	<0.001	Referencia	Referencia
No	43	63.2%	22	11.5%	65		13,29	6.84-25.82

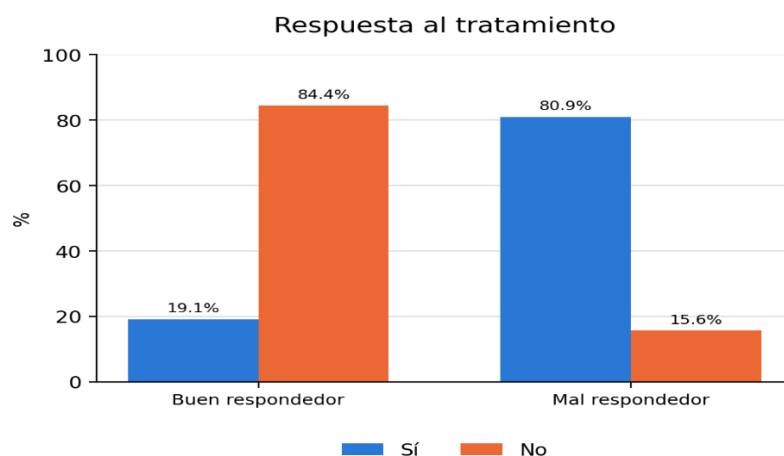
Nota: La tabla muestra los factores asociados al tratamiento y su relación con la recaída en pacientes con LLA.

Gráfico 8. Protocolo aplicado en pacientes con LLA.



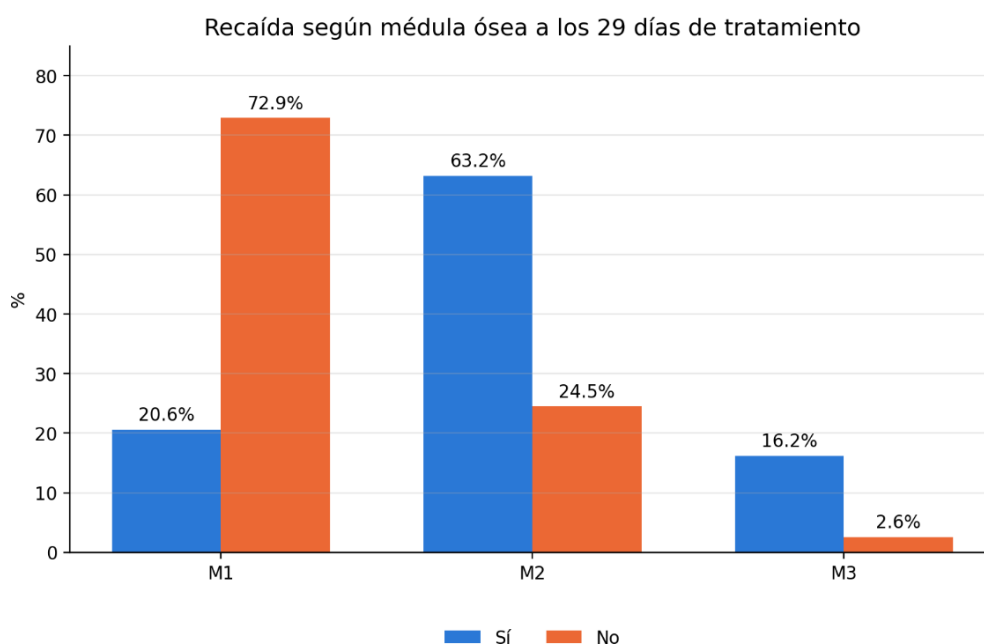
Nota: Porcentajes del protocolo aplicado a los pacientes con LLA.

Gráfico 9. Respuesta al tratamiento.



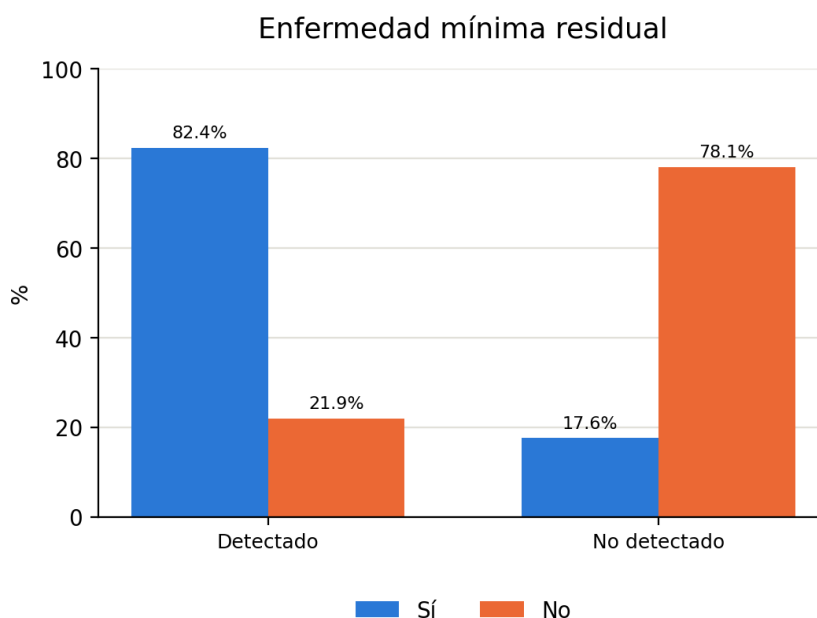
Nota: Porcentajes de respuestas a los tratamientos de los pacientes con LLA.

Gráfico 10. *Recaída según médula ósea a los 29 días de tratamiento.*



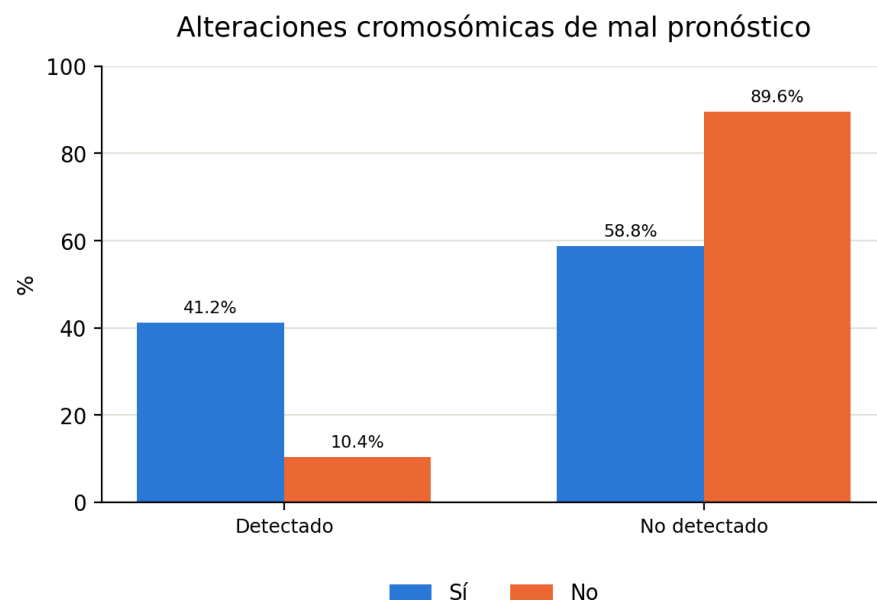
Nota: Porcentajes de recaída según médula ósea a los 29 días de tratamiento de los pacientes con LLA.

Gráfico 11. *Recaída según detección de enfermedad mínima residual.*



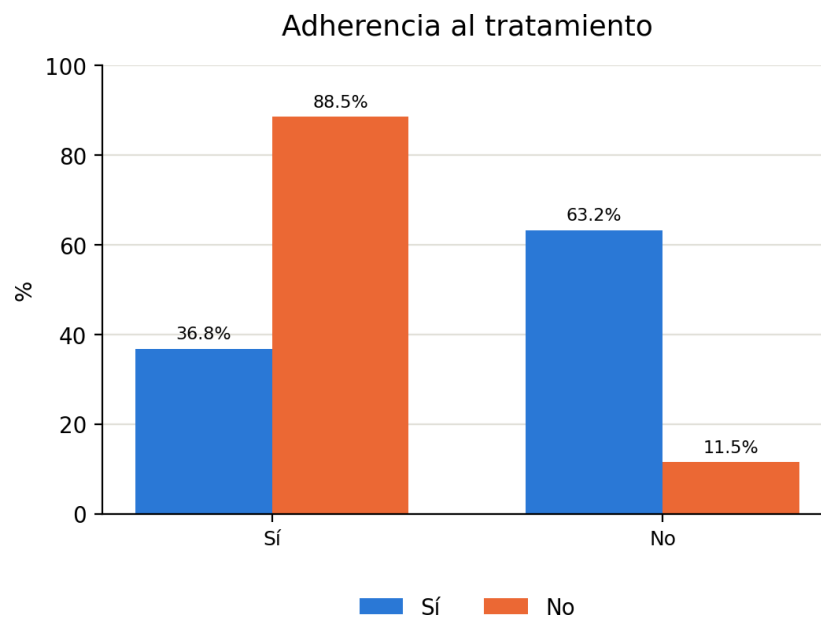
Nota: Porcentajes de recaída según la enfermedad mínima residual de los pacientes con LLA.

Gráfico 12. Distribución de pacientes según alteraciones cromosómicas de mal pronóstico.



Nota: Porcentajes de la distribución de pacientes según alteraciones cromosómicas de mal pronóstico.

Gráfico 13. Adherencia al tratamiento.



Nota: Porcentajes de la adherencia al tratamiento en pacientes con LLA.

En relación con el momento de presentación de la recaída, los 68 pacientes que experimentaron este evento predominaron las recaídas muy precoces con el 42.6% de los casos. Las recaídas precoces se presentaron en el 32.4%, mientras que las recaídas tardías correspondieron al 25%.

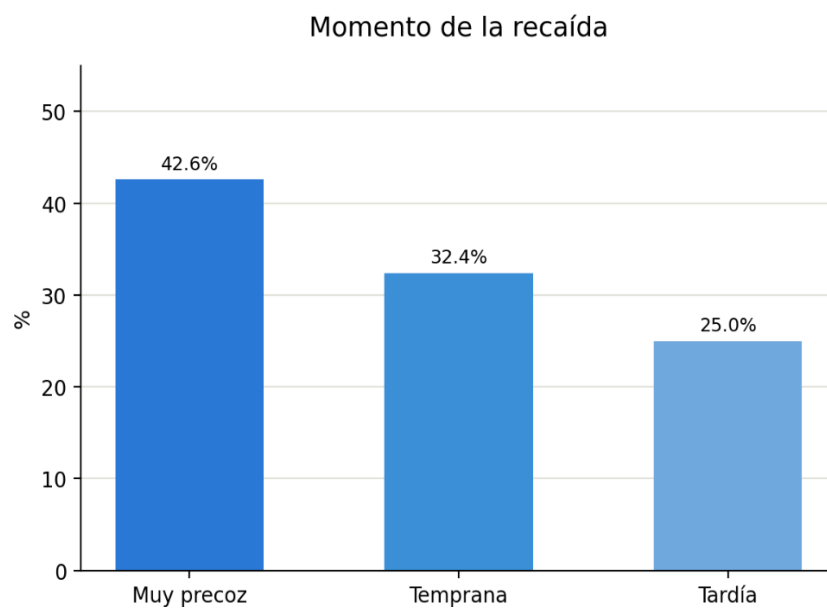
Por otro lado, la estructura orgánica afectada por la recaída, la médula ósea aislada constituyó la localización más frecuente, observándose en el 66.2% de los pacientes. En segundo lugar, se encontraron las recaídas combinadas con compromiso de médula ósea y SNC presentes con 16.2%. En menor proporción se observaron recaídas aisladas del SNC, correspondientes al 11.8%, mientras que las recaídas extramedulares fueron menos frecuentes con 5.9%.

Tabla 4. *Distribución de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el momento de aparición y sitio de recaída.*

Momento de la recaída.		
	n	%
Muy precoz.	29	42.6%
Temprana.	22	32.4%
Tardía.	17	25%
Total.	68	100%
Sitio de recaída.		
Médula ósea aislada.	45	66.2%
Sistema nervioso central aislado.	11	16.2%
Combinadas (SNC+ medular).	8	11.8%
Extramedular (hepática, testicular).	4	5.9%
Total.	68	100%

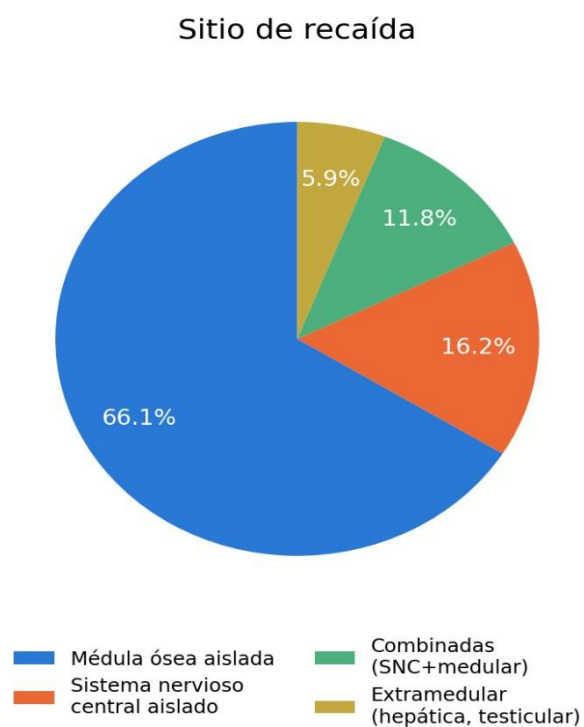
Nota: La tabla muestra la distribución de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el momento de aparición y sitio de recaída.

Gráfico 14. *Clasificación del momento de la recaída.*



Nota: Porcentajes de la clasificación en el momento de la recaída.

Gráfico 15. *Sitio de recaída más frecuente en pacientes con LLA.*



Nota: Porcentajes del sitio de la recaída más frecuente en pacientes con LLA.

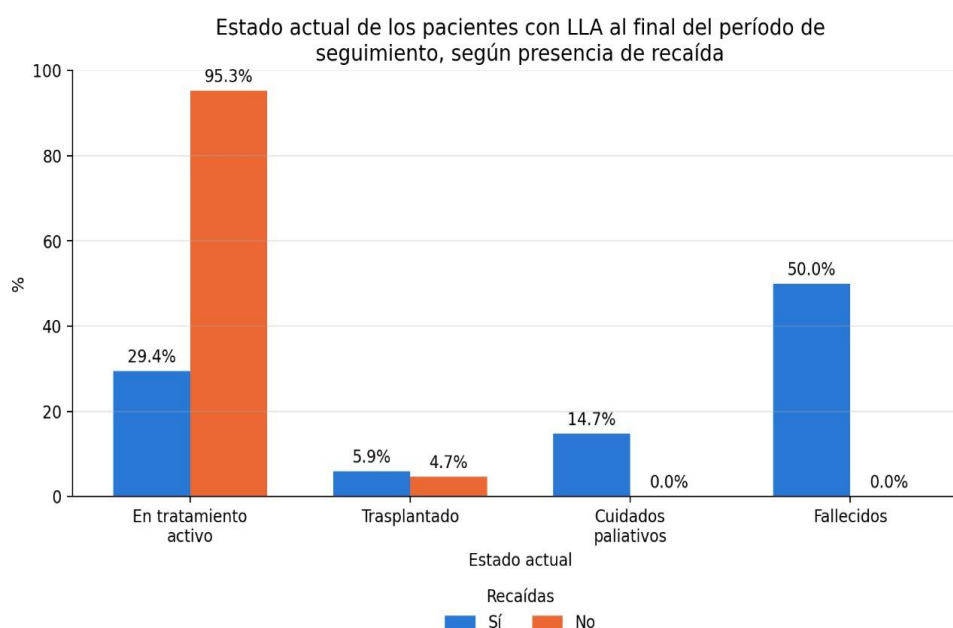
En consecuencia, al finalizar el período de seguimiento, entre los pacientes con recaída, el 29.4% continuaban en tratamiento activo, el 5.9% habían sido trasplantado, el 14.7% recibían cuidados paliativos y 50% fallecieron. En contraste, entre los pacientes sin recaída, el 95.3% permanecía en tratamiento activo y el 4.7% había sido trasplantado y no se registraron pacientes en cuidado paliativos ni fallecidos.

Tabla 5. Estado actual de los pacientes con LLA al final del período de seguimiento.

Variables	Recaídas				Total
	Si.		No.		
	Nº	%	Nro.	%	
Estado actual al final del período de seguimiento					
En tratamiento activo.	20	29.4%	183	95.3%	203
Con trasplante.	4	5.9%	9	4.7%	13
Con cuidados paliativos.	10	14.7%	0	0%	10
Pacientes fallecidos.	34	50%	0	0%	34

Nota: La tabla muestra el estado actual de los pacientes con LLA al final del período de seguimiento.

Gráfico 16. Estado actual de los pacientes con LLA al final del período de seguimiento.



Nota: Porcentaje del estado actual de los pacientes con LLA al final del período de seguimiento.

En el presente estudio se identificó que factores sociodemográficos, clínicos, biológicos y terapéuticos están asociados con la recaída de los pacientes con LLA. Las variables analizadas poseen un importante valor pronóstico, donde los resultados coinciden con lo reportado en la literatura internacional y nacional.

La edad, como factor sociodemográfico mostró que los pacientes de 5 a 7 años presentaron una frecuencia de recaída del 40%, mientras que en aquellos de 8 a 10 años fue del 37.4%, encontrándose asociación estadísticamente significativa entre la edad y la recaída. Tal como lo determinó Medina et al. en Honduras, donde observaron que, entre los pacientes mayores de 6 años, el 25% presentó recaída, por lo que señaló a este grupo etario como aquel con una tendencia a mayor riesgo de recaída. Por el contrario, los niños de 1 a 6 años mostraron una menor proporción de recaídas, del 15%.²⁶

Respecto al sexo, los pacientes hombres presentaron una frecuencia de recaída del 32.6%, superior al 18.1% observado en las niñas. Al tomar como referencia al sexo mujer, los varones presentaron 2.19 veces mayores de recaída, encontrándose una asociación significativa de $p = 0.012$, lo cual concuerda con lo reportado por Gupta et al, quienes en su estudio encontraron una incidencia acumulada de recaída a cinco años significativamente mayor en los varones con el 11.2% que en las mujeres con el 9.6% y un nivel de significancia de $p = 0.001$. Además, el sexo hombre se mantuvo asociado con peores resultados después del ajuste por otros factores pronósticos.²⁸ De acuerdo con los resultados, Díaz et al. en su estudio observaron un predominio del 64.2% de hombres entre los pacientes con recaída.²²

Por otra parte, la distancia de la casa de salud es un factor determinante en la recaída, puesto que la distancia mostró un incremento progresivo de la recaída conforme aumentó el recorrido entre el domicilio y el hospital. Asimismo, quienes habitaban a una distancia larga presentaron una recaída del 30%, es decir 3.43 veces con mayores probabilidades en comparación con quienes vivían cerca del hospital. De la misma manera, aquellos con una

distancia muy larga, la frecuencia alcanzó el 34.9% con 4.29 veces. La información obtenida coincide con lo descrito por Medina et al, quienes identificaron que residir a más de cuatro horas de un centro hospitalario se relacionaba con una mayor probabilidad de recaída en niños con LLA.²⁶

En consecuencia, en el nivel socioeconómico no se encontró asociación estadísticamente significativa con la recaída de LLA. La frecuencia de recaída fue del 26.2% en los pacientes de nivel socioeconómico muy bajo, 26.7% en el nivel bajo, el 25% en el medio y el 20% en el alto, sin diferencias significativas entre las categorías. Ante lo expuesto, Medina et al., en este estudio de casos y controles identificaron las condiciones de pobreza podían incrementar el riesgo de recaída, especialmente cuando existe un nivel educativo de los cuidadores bajo.²⁶ Al igual que el estudio de Jiménez et al. identificó que el bajo nivel educativo de los padres tenía relación con peor pronóstico en niños.²¹

Por otro lado, se evidenció una mayor frecuencia de recaída en los pacientes clasificados en las categorías de alto y muy alto riesgo al momento del diagnóstico, con porcentajes de 52% y 51.4%. En contraste, los pacientes clasificados en riesgo intermedio y bajo presentaron frecuencias menores, de 11.3% y 4.5%. Lo cual concuerda con lo descrito por Zhang et al., donde en su estudio encontró una asociación estadísticamente significativa entre la estratificación de riesgo y la recaída de $p < 0.001$.²⁷ Asimismo, en el estudio de Díaz et al., encontraron que el 52.8% había sido clasificado como de alto riesgo, lo que respalda la importancia de la estratificación inicial para reconocer a los pacientes con mayor probabilidad de recaídas.²²

Por otra parte, en la infiltración al diagnóstico, se observó una mayor frecuencia de recaída en los pacientes que presentaban compromiso extramedular, destacándose particularmente la afectación del SNC. En este grupo, 73.3% de los pacientes presentó recaída, en contraste con 17.1% sin infiltración al diagnóstico. Los resultados obtenidos en

el estudio se relacionan con lo descrito por Sánchez et al, donde muestra que la infiltración del SNC estuvo presente en el 33.8% de los pacientes pediátricos con LLA.¹⁸ Por lo que, se considera el valor pronóstico desfavorable del compromiso del SNC en la evaluación de la LLA pediátrica.

En el mismo orden de ideas, al evaluar las respuestas terapéuticas, el 80.9% de los pacientes que presentaron recaída fueron clasificados como malos respondedores, mientras que solo el 15.6% sin recaída pertenecían a este grupo. En contraste, el 84.4% de los pacientes sin recaída fueron buenos respondedores, frente al 19.1% en el grupo con recaída. Siendo, consistente con la evidencia reportada en el estudio de Jiménez et al, en el que identificaron la mala respuesta a la prednisona durante la inducción como uno de los factores asociados a peor pronóstico en niños con LLA, situación que respalda la importancia de clasificar tempranamente a los pacientes como buenos o malos respondedores.²¹

De la misma manera, al indagar en la morfología de médula ósea al día 29 se mostró una asociación clara con la recaída. Mientras, el 72.9% de los pacientes sin recaída alcanzaron remisión M1, se observó que el 20.6% recayeron. Por el contrario, la persistencia de enfermedad M2 fue más frecuente en el 63.2% del grupo con recaída, que en el 24.5% sin recaída. Además, la médula M3, indicativa de fallo temprano de inducción, se presentó en el 16.2% de los pacientes con recaída frente al 2.6% en los que no recayeron.

Lo antes expuesto coincide con Soria et al., donde la enfermedad mínima residual se observó en el 82.4% de los pacientes con recaída, en comparación con el 21.9% de aquellos que no recayeron. Es decir, demostraron que la persistencia de EMR durante las primeras etapas del tratamiento se asociaba con una evolución desfavorable.²³

En Ecuador, los resultados del estudio se sustentan en la revisión bibliográfica realizada por Pulgar en la Universidad Central del Ecuador 2023, quien analizó el valor pronóstico de la EMR en pacientes pediátricos con LLA. En su investigación mostró que la

persistencia de EMR después del tratamiento se relaciona con mayor riesgo de recaída y menor supervivencia, mientras que su negativización se asocia con una mejor respuesta terapéutica y pronóstico.¹⁹

Por otro lado, las alteraciones cromosómicas de mal pronóstico fueron significativamente frecuentes en el 41.2% de pacientes con recaída, que en el 10.4% de aquellos sin recaída. Tal como lo expuso Ruiz et al, donde determinó que el 100% de los pacientes que recayeron presentaban alteraciones genéticas de alto riesgo identificables desde el diagnóstico.²⁵

La mayoría de las recaídas fueron clasificadas muy precoces con el 42.6%, seguidas de las tempranas con el 32.4% y en menor proporción, las tardías con el 25%). Los resultados expuestos son consistentes con lo reportado por Omae et al. en el Centro Infantil Boldrini, quienes encontraron un predominio de recaídas del 40.7% muy precoces, sobre las precoces con el 25.9% y las tardías con el 33.3%.²⁴ Asimismo, Makiya et al, sostuvo que predominaron las recaídas muy precoces en el 42.6%, seguidas de las precoces con el 32.4%, mientras que las tardías representaron el 25% de los casos.²⁰

El sitio orgánico afectado de recaída predominó el compromiso medular aislado con el 66.2%, la afectación del sistema nervioso central aislado con el 16.2%, las recaídas combinadas del SNC y la médula con el 11.8% y las extramedulares con el 5.9%. Lo cual concuerda con Zhang et al, cuya cohorte mostró que el 82.6% de las recaídas fueron aisladas en médula ósea, seguidas del compromiso del SNC con el 13%, y en menor proporción, la recaída testicular de 4.3%.²⁷ Al igual que en el estudio de Omae et al. que la médula ósea fue el sitio más frecuente de recaída con el 37%, seguidas de las recaídas combinadas con el 33.3% y del SNC aislado con el 29.6%.²⁴

En este sentido, durante el estudio se reportan 34 pacientes fallecidos sobre el total de la muestra, lo que representa una mortalidad global del 13.1%. Cabe mencionar que, la

totalidad de los fallecimientos se concentró en el subgrupo de pacientes que presentaron recaída, por lo que la tasa de mortalidad es del 50%.

Los resultados de la investigación evidenciaron limitaciones debido a su diseño retrospectivo, pues la información analizada dependió de la disponibilidad y calidad de los registros consignados en las historias clínicas, además al realizarse en un único centro hospitalario de referencia se limitó la generalización de los resultados a otras instituciones o regiones del país con características poblacionales diferentes.

Novedad científica

En la presente investigación se generó evidencia fundamentada de los factores asociados a la recaída de la leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica, debido que en el Ecuador la literatura científica sobre este tema es escasa. Cabe mencionar que, los resultados obtenidos pueden constituir un insumo importante para el Sistema Nacional de Salud. Además, constituye la base para el fortalecimiento de estrategias institucionales orientadas a la estratificación de riesgo, seguimiento clínico, adherencia terapéutica y continuidad de la atención.

Asimismo, se evidenció que existe una relación significativa entre recaída y la evolución clínica desfavorable, considerando que el 50% de los fallecimientos registrados ocurrieron en pacientes con recaída de LLA.

Conclusiones

- La leucemia linfoblástica aguda LLA en la población pediátrica del hospital Dr. Francisco De Icaza Bustamante presentó un 26.2% de recaídas, lo cual evidencia la importancia clínica de esta condición en la casa de salud.
- Factores como la edad, el sexo y la distancia de residencia mostraron una asociación significativa con la recaída, el 40% en los grupos de 5 a 7 años y el 347.4% entre 8 a 10 años. Mientras que los pacientes masculinos presentaron el 32.6% de frecuencia de recaída que las pacientes mujer con el 18.1%. Por otra parte, la distancia al hospital evidenció una relación progresiva, a mayor distancia el porcentaje de recaída se incrementa. Sin embargo, el nivel socioeconómico durante el estudio no presentó diferencias importantes entre estratos.
- De acuerdo a los aspectos clínicos, la estratificación de riesgo al diagnóstico se consolidó como un predictivo importante, es decir que los pacientes clasificados en riesgo alto mostraron una frecuencia de recaída del 52%, cifra que se incrementó en el grupo de muy alto riesgo. Asimismo, la infiltración a los sitios extramedulares en el diagnóstico también se asoció a mayores frecuencias de recaída en los pacientes, así como 73.3% entre los pacientes con compromiso del SNC, 75% en los que presentaron infiltración ganglionar y el 57.1% en aquellos con infiltración testicular.
- En el tratamiento instaurado, el protocolo realizado, no mostró diferencias significativas en la frecuencia de recaída entre los distintos esquemas, lo que indica que ningún esquema ofrece una ventaja pronóstica, sino que depende de la calidad de la respuesta al tratamiento antes que el esquema de tratamiento escogido. En cambio, la respuesta temprana al tratamiento se posicionó como un dato importante en el estudio, dado que el 80.9% de los pacientes con recaída fueron clasificados como malos respondedores, frente al 15.6% de los pacientes sin recaída.

- De la misma manera, la evaluación medular al día 29 del tratamiento mostró una relación gradual y consistente, ya que el 72.9% de los pacientes sin recaída alcanzó médula M1 frente al 20.6% de los pacientes que sí presentaron recaída de la enfermedad, siendo M2 y M3 los predominantes en este grupo. Esta relación fue también reforzada por la enfermedad mínima residual detectada en 82.4% en recidiva frente a 21.9% en pacientes sin recidiva, por las alteraciones cromosómicas de mal pronóstico y por la falta de adherencia al tratamiento.
- Complementariamente, la médula ósea aislada fue el centro de recaída predominante con el 66.2%, seguida de las recaídas combinadas, con predominio de recaídas muy precoces del 42.6% y precoces del 32.4%, las cuales se asocian a peor pronóstico. Al finalizar el seguimiento, el 78.1% de los pacientes continua en tratamiento activo, 5% había recibió trasplante y el 3.8% se encontraba en cuidado paliativos. Sin embargo, la mortalidad en el periodo 2022 - 2024 registra 13.1%.
- Los resultados obtenidos respaldan la hipótesis planteada, al evidenciar que diversas características socioeconómicas, así como la falta de adherencia terapéutica, el nivel de riesgo establecido inicialmente, el compromiso extramedular y la respuesta al tratamiento se relacionaron significativamente con una mayor probabilidad de presentar recaída.

Recomendaciones

- Fortalecer la valoración del paciente pediátrico con LLA, para identificar signos de alarma concurrentes con la recaída y manifestada a través de las zonas hematológicas, osteoarticulares, neurológicas, ganglionares y testiculares.
- Considerar el nivel de riesgo desde el diagnóstico, mediante la incorporación de elementos clínicos, hematológicas, inmunofenotípicas y citogenético-moleculares con la finalidad de definir el tratamiento de acuerdo con las características del paciente.
- Mantener una administración adecuada de la terapia intratecal, dosificada de acuerdo a la edad del paciente para alcanzar una respuesta terapéutica óptima en el líquido cefalorraquídeo.
- Procurar que las punciones diagnósticas e iniciales sean realizadas por personal con experiencia con la finalidad de minimizar el riesgo de contaminación hemática de la muestra.
- Valorar la adherencia al tratamiento durante las consultas pediátricas, mediante interrogantes relacionadas con el cumplimiento de la medicación, posibles interrupciones y asistencia a controles establecidos.
- Educar a los padres de familia y cuidadores de los pacientes pediátricos sobre la importancia de cumplir el tratamiento del LLA, acudir a los controles establecidos por el cuerpo médico e identificar las señales de alarma que requieren de una atención inmediata.
- Brindar al paciente pediátrico seguimiento sobre su crecimiento, desarrollo y estado nutricional durante y después del tratamiento para poder detectar complicaciones que comprometan la continuidad del tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524-39
2. Huang FL, Liao EC, Li CL, Yen CY, Yu SJ. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: molecular pathways and disease treatments. *Oncol Lett*. 2020;20(1):448-454. doi:10.3892/ol.2020.11583.
3. Kanwar VS. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Clinical Presentation. *Medscape* [Internet]. 2025 [citado 2026 Jun 16]. Disponible en: Medscape.
4. Malczewska M, Kośmider K, Bednarz K, Ostapińska K, Lejman M, Zawitkowska J. Recent advances in treatment options for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8):2021. doi:10.3390/cancers14082021.
5. Hu B, Hu F, He H, Kong L, et al. Single-center analysis of relapse risk factors and prognosis in 256 cases of ETV6::RUNX1-positive pediatric acute lymphoblastic leukemia. *BMC Pediatr*. 2026; 26:274. doi:10.1186/s12887-026-06667-z.
6. Batista-Gomes JA, Mello FAR, de Oliveira EHC, et al. Identifying novel genetic alterations in pediatric acute lymphoblastic leukemia based on copy number analysis. *Mol Cytogenetic*. 2020; 13:25. doi:10.1186/s13039-020-00491-5.
7. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, de Lima M, Ravandi F. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: how to recognize and treat it. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(1):6.
8. hen X, Wu L, Kuang C, Wang J, Hao W, Jiang H, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia relapse and prognosis: key predictors and therapeutic implications. *Front Pediatr*. 2025; 13:1710578.
9. National Cancer Institute. Cancer in children and adolescents [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2024 [citado 8 ago 2026]. Disponible en: National Cancer Institute.
10. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMr1400972.
11. Organización Panamericana de la Salud. Ecuador, único país de las Américas elegido para integrar Plataforma Global contra el Cáncer Infantil [Internet]. Washington, DC: OPS; 2024 [citado 8 ago 2026]. Disponible en: OPS – Cáncer infantil en Ecuador.

12. National Cancer Institute. Genomic determinants of outcome in acute lymphoblastic leukemia [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2024 [citado 8 ago 2026]. Disponible en: NCI Genomic Data Commons
13. Wang H, et al. The prognostic implications of CDKN2A/2B deletion in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2025. Disponible en: PubMed.
14. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood.* 2020;136(16):1803-1812. doi:10.1182/blood.2019004042.
15. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia: biology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):485-494.
16. Iacobucci I, Kimura S, Mullighan CG. Biologic and therapeutic implications of genomic alterations in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med.* 2021;10(17):3792. doi:10.3390/jcm10173792.
17. Jensen KS, Oskarsson T, Lähdenmäki PM, Flaegstad T, Jónsson ÓG, Svenberg P, et al. Temporal changes in incidence of relapse and outcome after relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia over three decades. *Leukemia.* 2022;36(5):1274-1282. doi:10.1038/s41375-022-01540-1.
18. Sánchez C, Sánchez P, Bravo P. Supervivencia y factores asociados a infiltración del sistema nervioso central por leucemia linfoblástica aguda en SOLCA-Cuenca, período 2012–2016 [tesis de pregrado]. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2020.
19. Pulgar Quintuña JA. Estudio de la enfermedad mínima residual como factor pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos [tesis de pregrado en Internet]. Quito: Universidad Central del Ecuador; 2023 [citado 9 ago 2026]. Disponible en: Repositorio Institucional de la Universidad Central del Ecuador
20. Makiya ML, Dibar E, Altuna D, Arbesú G, Arrieta ME, Biatti J, et al. Tratamiento de la recaída de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en la Argentina: resultados de un ensayo clínico y una cohorte prospectiva. *Rev Argent Salud Pública.* 2024;16: e119. doi:10.18294/rasp.2024.119.

21. Jiménez de Samudio A, Samudio M, Caniza MA. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr (Asunción)*. 2021;43(1):18-26. doi: 10.18004/ped.2023.abril.18-26.
22. Díaz Moreno C, Reyes Barragán A, Tordecilla Cadiu J. Recaída en leucemia linfoblástica aguda: experiencia de 10 años (2013–2023) Hospital Roberto del Río. *Rev Chil Pediatr*. 2024;21(3-4):[páginas si están disponibles].
23. Soria ME, Ferraro C, Morán Y, Gutiérrez M, Prada S, Gaillard M, et al. Leucemia linfoblástica aguda pediátrica: evaluación de enfermedad mínima residual. *Hematología*. 2020;24(2):80-90.
24. Omae CC, Azevedo AC, Yajima JC, Della Piazza MC, Amaral MB, Mouco C, et al. Leucemia linfoblástica aguda pediátrica recidivada tratados no Centro Infantil Boldrini. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2025;47(Suppl 3):105116. doi: 10.1016/j.htct.2025.105116.
25. Ruiz MS, Abbate MM, Sosa E, Avendaño D, Gómez Mercado I, Lacreu ML, et al. Molecular Characterization of Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia using Integrative Transcriptomics: A Multicenter Study in Argentina. *medRxiv* [Preprint]. 2025 Jul 9. doi:10.1101/2024.09.19.24313988.
26. Medina RA, Saucedo LM, Fú L, Rodríguez G. Factores asociados a recaídas en leucemia linfoblástica aguda tratados en niños del Hospital Escuela. *Arch Med*. 2020;16(2):4. doi:10.3823/1427.
27. Zhang R, Zhu H, Yuan Y, Zhao J, Yang X, Tian Z. Risk factors for relapse of childhood B cell acute lymphoblastic leukemia. *Med Sci Monit*. 2020;26. doi:10.12659/MSM.923271
28. Gupta S, Teachey DT, Chen Z, Rabin KR, Dunsmore KP, Larsen EC, et al. Sex-based disparities in outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report. *Cancer*. 2022;128(9):1863-1870. doi:10.1002/cncr.34150.
29. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):2027-2041.
30. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace SI, Dallas MH, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(4):254-282. doi: 10.6004/jnccn.2024.0022.
31. Oliveira MM, Silva CR, dos Santos PM, et al. Epidemiological Profile and Clinical Outcomes of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in Latin

- American Cohorts: A Multicenter Study. *Med Oncol.* 2025;42(2):112. doi: 10.1007/s12032-024-02510-z.
32. Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(9):2256. doi: 10.3390/cancers13092256.
33. Francis SS, Selvin S, Yang W, Buffler PA, Wiemels JL. Unraveling the etiology of childhood leukemia: the role of infection, immunity and prenatal factors. *Expert Rev Hematol.* 2015;8(2):227-239. doi:10.1586/17474086.2015.1001742.
34. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC Pediatr.* 2021;56(1):1-9. doi:10.1016/S1245-1789(21)44720-7.
35. Comoto-Santacruz DA, Huerta-Núñez LFE. Potenciales biomarcadores moleculares de infiltración a sistema nervioso central en leucemia linfoblástica aguda. *Rev Sanid Milit.* 2023;77(1):1-10. doi:10.56443/rsm.v77i1.250
36. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch.* 2023;482(1):11-26. doi:10.1007/s00428-022-03448-8.
37. Pui CH, Cheng C, Yang JJ, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, et al. Sequential approach to improve the molecular classification of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Mol Diagn.* 2022;24(11):1195-1206. doi: 10.1016/j.jmoldx.2022.08.001.
38. Migita NA, Jotta PY, Nascimento NP, Vasconcelos VS, Centoducatte GL, Massirer KB, et al. Classification and genetics of pediatric B-other acute lymphoblastic leukemia by targeted RNA sequencing. *Blood Adv.* 2023;7(13):2957-2971. doi:10.1182/bloodadvances.2022009179.
39. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. International Consensus Classification of Acute Leukemias: the evolution of risk-adapted diagnosis. *Am J Hematol.* 2024;99(2):204-215. doi: 10.1002/ajh.27150.
40. Caballero-Quispe JS, Diaz-Alvitez AL, Diaz-Alvitez EM, Juscamaita-Oncebay MP. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de un instituto especializado en pediatría de Perú, periodo 2017-2022. *Rev Pediátrica Especializada.* 2024;3(3):98-105.
41. Asparrin Ramos D, Díaz Subauste R, Alvarado-Gamarra G, Garcés Ghilardi R, Estupiñán Vigil M, Castillo Vásquez L. Poliartritis como debut de leucemia linfoblástica aguda. *Rev Perú Pediatr.* 2024;76(3):3c1-7.

42. Gajjar A, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Mahmoud HH, Sandlund JT, et al. Importance of cerebrospinal fluid examination in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):1153-1157.
43. Jesus LE, Dekermacher S, Resende GC, Justiniano RR. Testicular involvement in pediatric acute lymphocytic leukemia: what to do about it? *Int Braz J Urol*. 2022;48(6):981-987. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.0318
44. Nossair F, Schoettler P, Starr J, Chan AKC, Kirov I, Paes B, et al. Pediatric superior vena cava syndrome: an evidence-based systematic review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65: e27225. doi:10.1002/pbc.27225.
45. Valdez-Garibay B, Sosa-Bustamante GP, González AP. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica: reseña histórica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2025;63(Supl):1-10.
46. Aldama D, Sotomayor G. Sensibilidad y especificidad de morfología, inmunofenotipo e histopatología para el diagnóstico de leucemias agudas en un centro del noreste de México. *Rev Hematol*. 2023;27(2):29-35. doi:10.48057/hematologa.v27i2.517.
47. Ćwiek A, Kołodziej M. Ultrasound-assisted lumbar punctures in children: an updated systematic review with meta-analysis. *Hosp Pediatr*. 2024;14(3):209-219. doi:10.1542/hpeds.2023-007621.
48. Fernández E, Vásquez C, Urrutia L, et al. Utilidad de la citometría de flujo en el diagnóstico de leucemias agudas. *Rev Med Chile*. 2024;152(3):376-384. doi:10.4067/S0034-98872024000300376.
49. Echecopar C, del Val Rey I, Galán-Gómez V, et al. Tratamiento actual y avances en leucemia linfoblástica aguda pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2024;100(4):259-267. doi:10.1016/j.anpedi.2024.01.008.
50. Conter V, Valsecchi MG, Buldini B, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: long-term results and future directions. *Lancet Child Adolesc Health*.
51. Wu SY, Short NJ, Nasr L, Dabaja BS, et al. Central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(12):1829-1844. doi:10.1007/s11864-022-01032-5.
52. Pourhassan H, Murphy L, Aldoss I. Glucocorticoid therapy in acute lymphoblastic leukemia: navigating short-term and long-term effects and optimal regimen

- selection. *Curr Hematol Malig Rep*. 2024;19(4):175-185. doi:10.1007/s11899-024-00735-w.
53. Inaba H, Teachey DT, Annesley C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: current therapy and MRD-guided risk stratification. *J Clin Oncol*. 2021;39(5):407-421. doi:10.1200/JCO.20.01855.
 54. Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of pediatric ALL therapy protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(12): e28630.
 55. Inaba H, Mullighan CG. Precision medicine in pediatric ALL treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(2):85-101.
 56. Martínez Sánchez LM, Martínez Jaramillo SI, Osorio Mazo SI. Infecciones en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda asociadas a tratamiento con quimioterapia y esteroides. *Salutem Sci Spiritus*. 2024;10(2):1-12.
 57. Kato M, Manabe A. Treatment strategies in childhood ALL. *Int J Hematol*. 2020;112(1):1-9.
 58. Boza Fuentes P, Henríquez Campos MJ, De la Maza León V, et al. Dosificación de mercaptopurina en leucemia linfoblástica aguda y la implicancia de los polimorfismos TPMT y NUDT15 en su ajuste. *Rev Pediatr Electr*. 2024;21(3-4):1-14.
 59. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, et al. Cytogenetics and genomics in pediatric acute lymphoblastic leukemia and impact on treatment phases. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023;36(4):101511. doi: 10.1016/j.beha.2023.101511.
 60. Maude SL, Laetsch TW. CAR-T cell therapy in pediatric ALL. *N Engl J Med*. 2020;382(10):935-946.
 61. Kyriakidis I, Mantadakis E, Stiakaki E. Infectious and immune-mediated complications of CAR T-cell therapy in children with hematologic malignancies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(20):5022. doi:10.3390/cancers14205022.
 62. Rivera AM, May S, Lei M, et al. CAR T-cell-associated neurotoxicity: current management and emerging treatment strategies. *Crit Care Nurs Q*. 2020;43(2):191-204. doi:10.1097/CNQ.0000000000000302.
 63. Stanulla M, Schrappe M. Treatment stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia and implications for relapse. *Haematologica*. 2021;106(12):3047-3059.

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Paola Andrea Campoverde Boza** con C.C: 0923322671 autor/a del trabajo de titulación: **Factores asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en niños de 2 a 10 años en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, periodo 2022-2024**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, agosto de 2026

f.  **Paola Andrea
Campoverde Boza**


Paola Andrea Campoverde Boza

C.C: 0923322671



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Factores asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en niños de 2 a 10 años en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, periodo 2022-2024.		
AUTOR(ES)	Md. Paola Andrea Campoverde Boza		
REVISOR(ES)/TUTOR(E S)	Jessyca Karina Manner Marcillo, Mercedes Chimbo Jiménez, Antonio Aguilar Guzmán, Francisco Obando Freire		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Escuela de Graduados en Ciencia de la Salud/Sub-Sistema de Posgrado		
CARRERA:	Especialización en Pediatría		
TITULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Agosto de 2026	No. DE PÁGINAS:	60
ÁREAS TEMÁTICAS:	Oncología pediátrica, adherencia terapéutica, neoplasia hematológica		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Leucemia linfoblástica aguda, variables, recaída.; Acute lymphoblastic leukemia, variables, relapse.		

RESUMEN/ABSTRACT

Introducción: la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye la neoplasia hematológica más común en la infancia y representa el 75% de las leucemias pediátricas. Diversos factores clínicos y biológicos influyen desde el diagnóstico influyen en la respuesta al tratamiento y el riesgo de recaída, que continúa siendo uno de los principales desafíos para el pronóstico de los pacientes. Objetivo: implica evaluar los factores asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en niños de 2 años -10 años en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2022 - 2024. Metodología: estudio observacional, retrospectivo, analítico, de casos y controles, que incluyó 260 pacientes con LLA. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas, biológicas y terapéuticas. Las asociaciones se calcularon odd ratio e intervalos de confianza del 95 %, considerando significativo $p < 0.05$. Resultados: presentaron recaída 68 pacientes (26.6 %). Se asociaron significativamente con recaída la edad 5-7 años (OR=15), edad de 8-10 años (OR=13,42), sexo masculino (OR=2.19), mayor distancia al hospital, clasificación de alto y muy alto riesgo, infiltración del SNC (OR=13,30), mala respuesta al tratamiento (OR=22.85), médula M2 (OR=9,15) y M3 (OR=22), EMR detectable, alteraciones cromosómicas de mal pronóstico (OR=6.02) y falta de adherencia (OR=13.29). La médula ósea fue el principal sitio de recaída (66.2%) y se determinó una mortalidad global del 13.1%. Conclusión: la recaída de la LLA pediátrica presentó un comportamiento multifactorial asociado principalmente con características de riesgo al diagnóstico, respuesta terapéutica desfavorable, persistencia de enfermedad y falta de adherencia. La identificación temprana de estos factores puede contribuir a fortalecer la estratificación de riesgo, el seguimiento y la continuidad del tratamiento.

Abstract

Introduction: acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common hematologic malignancy in childhood and accounts for 75 % of pediatric leukemias. Various clinical and biological factors present at diagnosis influence

treatment response and the risk of relapse, which remains one of the main challenges affecting patient prognosis. Objective: to evaluate the factors associated with relapses in children aged 2 to 10 years diagnosed with acute lymphoblastic leukemia at Dr. Francisco De Icaza Bustamante Children's hospital during the period 2022-2024. Methodology: an observational, retrospective, analytical, case-control study including 260 patients with ALL. Sociodemographic, clinical, biological, and therapeutic variables were analyzed. Associations were estimated using odds ratios and ratios and 95 % confidence intervals, with $p < 0.05$ considered statistically significant. Results: sixty-eight patients (26.6 %) experienced relapse. Factors significantly associated with relapse included age 5.7 years ($OR=15$), Age 8.10 years ($OR=13.42$), male sex ($OR=2.19$), greater distance from the hospital, high-response ($OR=22.85$), M2 bone marrow status ($OR=9.15$) and M3 bone marrow status ($OR=22$), detectable MRD, poor-prognosis chromosomal abnormalities ($OR=6.02$), and lack of treatment adherence ($OR=13.29$). Bone marrow was the main site of relapse (66.2%) and it resulted in an overall mortality rate of 13.1%. Conclusion: pediatric ALL relapses exhibited a multifactorial pattern mainly associated with risk characteristics at diagnosis, unfavorable treatment response, persistent disease, and lack of adherence. Early identification of these factors may help strengthen risk stratification, follow-up, and treatment continuity.

ADJUNTO PDF:	☒ SI	☐ NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-984886656	E-mail: paola.campoverde01@cu.ucsg.edu.ec
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Chimbo Jiménez Mercedes Margarita	
	Teléfono: +593985817497	
	E-mail: mercedes.chimbo@cu.ucsg.edu.ec	
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA		
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):		
Nº. DE CLASIFICACIÓN:		
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		