

Diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica: reseña histórica

Artículo de revisión
Vol. 63
Núm. 4

Diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: Historical review

Betzayda Valdez-Garibay^{1a}, Gloria Patricia Sosa-Bustamante^{2b}, Alma Patricia González^{2c}, Benigno Linares-Segovia^{3d}, Octavio Martínez-Villegas^{4e}, Arturo Maximiliano Reyes-Sosa^{3f}, Carlos Paque-Bautista^{2g}

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia, presentándose con mayor incidencia entre los 10 y 14 años en la población mexicana. La LLA resulta de la proliferación anormal de una clona maligna de leucocitos. La población pediátrica mexicana presenta características idiosincráticas que se asocian a una evolución menos favorable, en comparación con la población caucásica.

En 1847, Rudolph Virchow acuñó por primera vez el término *leucemia*. En 1976 surgió la clasificación Franco-Británico-Americana, la cual describió las características morfológicas de las células leucémicas como L1, L2 y L3, brindando mayor certeza diagnóstica y diferenciando entre leucemia mieloide y linfóide. En esa década, la sobrevida libre de enfermedad era del 20%.

En 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo la clasificación inmunológica basada en el inmunofenotipo de las leucemias, marcando una nueva era en el pronóstico y la evolución de la enfermedad. Esta clasificación permitió reducir los errores de diagnóstico morfológico interobservador mediante la identificación de antígenos que clasifican la estirpe celular y el estadio de maduración.

La expresión y combinación de antígenos celulares, así como los reordenamientos moleculares, se relacionan directamente con el pronóstico de la LLA. El tratamiento ha evolucionado en paralelo con los avances diagnósticos en los últimos años, con estrategias dirigidas a limitar la toxicidad del tratamiento mediante ciclos de quimioterapia más seguros.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignant neoplasm in childhood, with the highest incidence occurring between 10 and 14 years of age in the Mexican population. ALL results from the abnormal proliferation of a malignant clone of leukocytes. The Mexican pediatric population exhibits idiosyncratic characteristics that are associated with a less favorable prognosis compared to the Caucasian population.

In 1847, Rudolph Virchow first coined the term *leukemia*. In 1976, the French-American-British classification was introduced, which described the morphological characteristics of leukemic cells as L1, L2, and L3, providing greater diagnostic accuracy and distinguishing between myeloid and lymphoid leukemia. At that time, the disease-free survival rate was 20%.

In 2008, the World Health Organization (WHO) introduced an immunological classification based on the immunophenotype of leukemias, marking a new era in the prognosis and clinical management of the disease. This classification reduced interobserver morphological diagnostic errors by identifying antigens that classify the cell lineage and maturation stage.

The expression and combination of cellular antigens, as well as molecular rearrangements, are directly associated with the prognosis of ALL. Treatment has evolved alongside diagnostic advances in recent years, with strategies aimed at limiting treatment-related toxicity through safer chemotherapy regimens.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 58, Servicio de Hematología Pediátrica. León, Guanajuato, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital Gineco Pediatría No. 48, Centro Médico Nacional del Bajío, Dirección de Educación e Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

³Universidad de Guanajuato, Campus León, División de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina y Nutrición. León, Guanajuato, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital Gineco Pediatría No. 48, Centro Médico Nacional del Bajío, Servicio de Hematología Pediátrica. León, Guanajuato, México

ORCID: 0000-0001-6146-8553^a, 0000-0002-8460-4965^b, 0000-0002-3401-7519^c, 0000-0003-3841-771X^d, 0000-0001-8881-1104^e, 0000-0002-1233-4580^f, 0000-0002-2658-0491^g

Palabras clave

Leucemia Linfoblástica
Diagnóstico
Terapéutica
Pediatria
Historia

Keywords

Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma
Diagnosis
Therapeutics
Pediatrics
History

Fecha de recibido: 08/10/2024

Fecha de aceptado: 20/03/2025

Comunicación con:

Carlos Paque Bautista

 paque5b@hotmail.com

 477 717 4800, extensión 31804

Cómo citar este artículo: Valdez-Garibay B, Sosa-Bustamante GP, González AP et al. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica: reseña histórica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(4):e6552. doi: 10.5281/zenodo.15644329

Introducción

La leucemia resulta de la proliferación de una clona maligna de leucocitos que sustituye la hematopoyesis normal. El impacto de la leucemia en la sociedad es relevante debido a su alta incidencia y su respuesta impredecible al tratamiento. Hasta el año 2020, México registró 2,289 nuevos casos en población de 0 a 19 años, con 1062 muertes por cada 100,000 habitantes.¹

La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa hasta el 46.1% de los casos de cáncer infantil, con mayor incidencia en el grupo de 10 a 14 años, según lo reportado hasta el año 2011 en México.² La etiología de la LLA aún no se conoce completamente. Su desarrollo en niños se ha asociado con alteraciones genéticas, interacción genético-ambiental y, principalmente, con la exposición a plaguicidas antes o durante la gestación.³

Dada la magnitud de la LLA en la población infantil, es importante que el personal de salud conozca los antecedentes históricos del padecimiento desde el origen del concepto, así como los descubrimientos y logros terapéuticos que han impactado en el pronóstico a lo largo de más de 200 años. Los profesionales de la salud requieren desarrollar pensamiento crítico para la toma de decisiones, lo cual exige una comprensión sólida de los fundamentos básicos y avanzados construidos a través del tiempo. Por ello, el propósito de la presente revisión es describir la evolución histórica de los aspectos diagnósticos y terapéuticos de la LLA en la población pediátrica.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa con búsqueda bibliográfica en las bases de datos *PubMed*, *EBSCO*, *Google Scholar*, *ScienceDirect* y *Elsevier*. La búsqueda se limitó a artículos relacionados con aspectos históricos de la leucemia, sin restricciones de idioma ni de año de publicación. Los términos utilizados fueron: *leucemia*, *leucemia linfoblástica aguda*, *historia*, *morfología*, *tinciones*, *inmunofenotipo*, *biología molecular*, *diagnóstico*, *precursores hematopoyéticos*, *ontogenia*, *expresión de antígenos*, *reordenamientos moleculares*, *tratamiento* y *pronóstico*.

Resultados

Aspectos históricos del diagnóstico de la LLA

La historia del conocimiento sobre la leucemia se

remonta a más de 200 años. En 1811, Peter Cullen describió el primer caso de hiperplasia del bazo con plasma sanguíneo de aspecto lechoso, considerado como la primera descripción de una leucemia crónica. En 1827, Alfred Velpeau reportó el caso de un hombre de 63 años con aumento de volumen abdominal, fiebre, debilidad y urolitiasis, con evolución de 10 años, que falleció tras desarrollar dificultad para la micción y tumores en el hemiabdomen izquierdo. La autopsia reveló hepatoesplenomegalia, sangre con apariencia purulenta y elevada viscosidad, hallazgos que presentó en la Academia Real de Medicina en París. A diferencia de Cullen, Velpeau realizó la primera descripción precisa *post mortem* de leucemia, relacionando la sangre lechosa con una alteración del sistema circulatorio.

En 1829, Jacques-Charles Collineau y colaboradores describieron un posible caso de leucemia en un paciente de 39 años, inicialmente diagnosticado con pleuresía y tratado con flebotomías. Al analizar su sangre, observaron coágulos púrpuras cubiertos con una capa blanca y plasma de color lechoso-amarillento. Concluyeron que estos hallazgos eran consecuencia del deterioro sanguíneo y lesión vascular. En 1833, Maurice A. Duplay reportó el caso de una mujer de 27 años con fiebre, diarrea y disnea; en la autopsia observó gran cantidad de pus en el sistema venoso y arterial sin causa infecciosa aparente, asociando el caso con lo descrito por Velpeau. Sin embargo, este reporte pasó desapercibido en su época.

En 1842, Alfred François Donné fue pionero en el estudio microscópico de la leucemia. Identificó las plaquetas como el tercer elemento sanguíneo. En 1839, analizó la sangre de una mujer con esplenomegalia y, en 1844, observó células semejantes a glóbulos mucosos, describiendo la dificultad para diferenciar leucocitos normales de purulentos. Señaló que el exceso de leucocitos correspondía a un arresto en la diferenciación celular, hallazgo que continúa siendo característico de la leucemia. Así, Donné fue el primer médico en observar, describir e ilustrar microscópicamente las alteraciones sanguíneas en los pacientes con leucemia.

En 1845, John Hughes Bennett describió el caso de un paciente de 28 años con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía generalizada y tumores en las venas hemorroidales. La autopsia reveló sangre espesa con numerosos leucocitos y núcleos celulares con gránulos, identificados posteriormente como lóbulos de granulocitos maduros. Propuso el término "*leucocitemia*", diferenciándolo de "*leucocitosis*", que se usaba para procesos infecciosos. En 1856, Rudolph Virchow acuñó el término *leucemia*, lo que marcó el inicio del desarrollo de técnicas de diagnóstico y clasificación de la enfermedad.^{4,5}

En 1869, se logró por primera vez el análisis micros-

cópico de sangre y tejido óseo, descubriéndose que la hematopoyesis ocurría en la médula ósea y que existía un precursor celular común: la célula madre. Posteriormente, Paul Ehrlich, durante su etapa de estudiante, concluyó el estudio de la morfología de la célula leucémica con la introducción de una técnica de tinción celular que diferenciaba los componentes celulares en acidófilos y basófilos.⁶

Más de un siglo después, en 1976, el grupo Franco-Británico-Americano (FAB) clasificó la leucemia en dos grandes grupos: mielóide (M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7) y linfóide (L1, L2 y L3), basándose en características como tamaño celular, heterogeneidad, cromatina, forma del núcleo, presencia o ausencia de nucleolos y basofilia citoplasmática. Esta clasificación se asoció al pronóstico de la enfermedad.⁷

En 2001, y posteriormente en 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó una nueva clasificación para las neoplasias linfoides basada en la integración de morfología, inmunofenotipo, características genéticas, moleculares y clínicas, permitiendo una mejor estratificación según linaje y maduración celular, perfeccionando las definiciones de las enfermedades ya reconocidas, así como nuevos conceptos para su comprensión.⁸ Estas técnicas permitieron aumentar la precisión diagnóstica al integrar el análisis de inmunofenotipo, citogenética y biología molecular, resultados que impactaron directamente en el pronóstico de la enfermedad,⁹ técnicas que se adoptaron en México hasta 1983. En la figura 1 se describe la evolución de las técnicas diagnósticas en la LLA.¹⁰

Actualmente, como parte del abordaje diagnóstico de la LLA, se incluye la revisión morfológica, tinción citoquímica, reporte de inmunofenotipo, reporte de citogenética y biolo-

gía molecular. La expresión de antígenos celulares identifica el linaje y la aberrancia celular, lo cual contribuye al pronóstico de la enfermedad.¹¹

Precursores hematopoyéticos

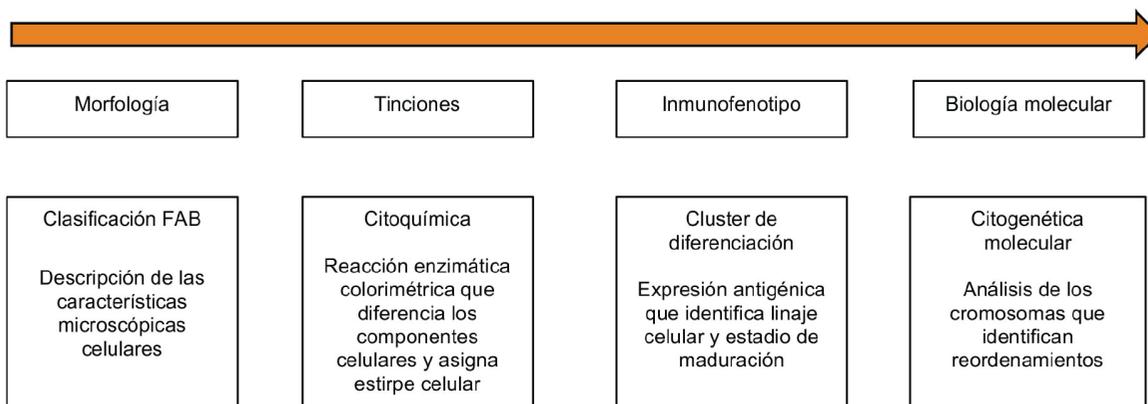
La citometría de flujo evalúa de manera individual cada célula, analiza la presencia o ausencia de antígenos específicos que corresponden al fenotipo de acuerdo con la ontogenia (figura 2).¹²

La maduración de las hematogonias B inicia con la expresión de CD10+, CD22, CD34+ y TdT+. Posteriormente, pierden la expresión de CD34 y TdT antes de adquirir la expresión de CD20 y, finalmente, pierden la expresión de CD10 al convertirse en linfocitos B maduros con expresión de anticuerpos de superficie.¹³ La LLA puede presentar un patrón similar de expresión antigénica, aunque diferente a la secuencia de maduración normal, ya que coexpresa marcadores que no se observan en el proceso habitual de maduración de las hematogonias.^{14,15,16} Los antígenos expresados por la célula leucémica se relacionan con el linaje y el grado de maduración; además, la combinación de antígenos se ha asociado con la presencia de reordenamientos moleculares que impactan en el pronóstico de la enfermedad. (cuadro I).

La supervivencia libre de enfermedad en la era del citómetro de flujo

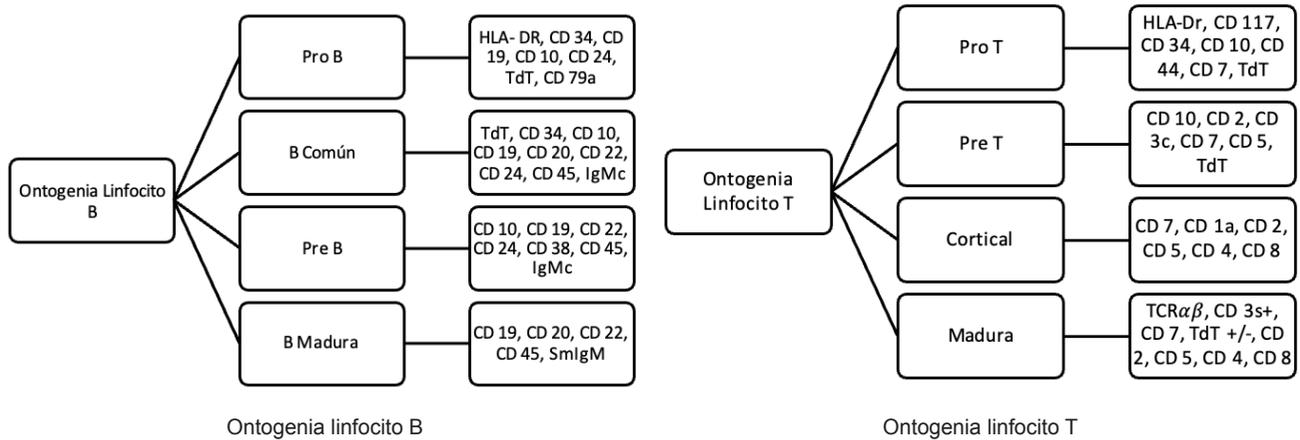
El inmunofenotipo perfeccionó el diagnóstico, lo que permitió mejorar el pronóstico; sin embargo, la recaída persiste como el principal evento desfavorable en la evo-

Figura 1 Evolución de las herramientas diagnósticas en la LLA



FAB: clasificación Franco-Británico-Americana

Figura 2 Ontogenia del linfocito B y T



HLA-DR: antígeno leucocitario humano-isotipo DR; CD: cúmulos de diferenciación; TdT: desoxinucleotidil transferasa terminal; IgMc: inmunoglobulina M citoplasmática; SmlgM: inmunoglobulina M de superficie de membrana; TCRαβ: heterodímero de unión de ligandos; CD 3s+: cúmulos de diferenciación 3 positivo de superficie

Cuadro I Pronóstico de la expresión de los antígenos en las leucemias linfoides

CD	Expresión del antígeno (+/-)	Rearreglos moleculares asociados	Pronóstico
CD 19. Marcador específico de línea para leucemia linfoblástica, clave en el diagnóstico y seguimiento de enfermedad residual medible ¹⁷	Positivo	No se han descrito	No concluyente
CD 10. Expresado en células B normales, mayormente precursores B tempranos, es el marcador más importante para la subclasificación ¹⁸	Negativo en Pro-B Positivo (hiper expresión) en B-común	KMT2A t(9:22)	Malo
CD66c. Expresado únicamente en granulocitos. Marcador mielode aberrante más frecuente en LLA-B ¹⁹	Positivo	t(9:22) Hiperdiploidía	Malo
NG2. Antígeno neuroglial 2, expresado en blastos de células B con CD10 ⁻²⁰	Positivo	KMT2A	Mal pronóstico en menores de un año
CD123. Interleucina 3 expresada por células dendríticas. En LLA-B se considera aberrante ²¹	Positivo (Hiper expresión)	Hiperdiploidía BCR-ABL1	Incierto
CD9. Proteína transmembrana de la familia de las tetrasponinas 4, expresado por precursores B, linfocitos maduros, monocitos y megacariocitos ²²	Positivo	BCR::ABL1, KMT2A y TCF3::PBX1	Malo Resistencia a fármacos y mayor carga tumoral
CD38. Mayor expresión en células plasmáticas y precursores de células B ²³	Hiperdiploidía Niveles bajos.	t(12;21)	Bueno
CD45. Antígeno leucocitario común, excepto eritroblastos, eritrocitos y plaquetas ²⁴	Negativo o expresión baja	Hiperdiploidía	Bueno
CD20. Línea de linfocitos B relacionado con la activación y regulación del crecimiento ²⁵	Positivo	BCR::ABL1	Malo y alto riesgo de recaída
CD13. Marcador asociado con el linaje mielode, controla la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos ²⁶	Positivo	ETV6::RUNX1 BCR::ABL1	Bueno Malo
Inmunoglobulina M citoplasmática. Componente de células B normales, su expresión caracteriza al subtipo de leucemia Pre B ²⁷	Positivo	TCF3::PBX1	Bueno
CD15. Expresado por monocitos y granulocitos, puede estar presente en leucemia linfoblástica subtipo Pro B	Positivo	KMT2A	Malo
CD33. Lectina transmembrana tipo inmunoglobulina, se expresa en las células mieloides maduras ²⁸	Positivo	Aberrante en LLA-B	Malo
CD34. Expresado en hematogonias B ²⁹	Positivo	t(12;21) t(1;19) (q23;p13) t(11q23) t(9;22)	Malo

CD: Cúmulos de diferenciación

lución de la enfermedad.³⁰ La identificación de los antígenos de la célula leucémica a través de la citometría de flujo introdujo una nueva técnica de laboratorio para el seguimiento de la enfermedad, al permitir identificar una célula maligna entre un millón de células normales, fenómeno denominado enfermedad residual medible.³¹ Resultados menores a 0.01% disminuyen el riesgo de recaída y orientan hacia la mejor opción terapéutica, ya sea para mantener el control de la enfermedad o para alcanzar un reporte de enfermedad residual medible negativa.³² La reestratificación del riesgo posterior a la fase inicial del tratamiento adquiere gran relevancia clínica, ya que permite ampliar oportunamente las posibilidades terapéuticas.³³ Las intervenciones tempranas, de acuerdo con la expresión aberrante de los marcadores celulares al diagnóstico y el resultado de la enfermedad residual medible, han permitido mejorar la supervivencia global de los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA.³⁴

Avances en la terapia de la LLA

Grandes avances se han reportado desde que Sidney Farber, en 1948, presentó los primeros casos de remisión temporal en cinco niños con leucemia aguda, utilizando aminopterina, un antagonista de los folatos. Los agentes quimioterapéuticos convencionales, con esquemas de tratamiento optimizados, han mejorado la supervivencia libre de enfermedad en una gran proporción de niños con LLA; sin embargo, a pesar de las modificaciones farmacológicas, la supervivencia a dos años era del 20%. Donald Pinkel *et al.*, entre 1962 y 1965, en el grupo de trabajo San Judas, fueron los primeros en proponer un enfoque curativo, estableciendo diferentes etapas terapéuticas: inducción a la remisión, tratamiento dirigido al sistema nervioso central (SNC) con irradiación craneal y metotrexato intratecal, terapia de consolidación y terapia de continuación. Este esquema continúa siendo la base de los protocolos actuales.³⁵

Durante esa época, distintos grupos dedicados al estudio y tratamiento de la LLA propusieron incluir nuevos fármacos o modificar las dosis con el fin de prolongar el tiempo libre de enfermedad. A esta estrategia se le denominó *intensificación*, la cual debía administrarse tan pronto como la recuperación tras la inducción lo permitiera. El centro Dana-Farber, entre 1977 y 1979, incorporó dosis altas semanales de asparaginasa; otros grupos, al observar efectos adversos de la radioterapia, reemplazaron dicha modalidad con quimioterapia intratecal basada en una triple combinación de fármacos y dosis intermedias de metotrexato a fin de reemplazar la radiación.³⁶ Otro avance importante, entre 1974 y 1976, fue la incorporación del metotrexato sistémico y la capaci-

dad de medir su concentración sérica, lo que se relacionó con mejores tasas de éxito a largo plazo y dio origen al concepto de quimioterapia personalizada.³⁷ Se introdujeron también tenipósido y citarabina en distintas dosis, reportándose la capacidad individual de eliminación de los fármacos y permitiendo el ajuste de la dosis de 6-mercaptopurina según los rasgos farmacogenéticos heredados por cada paciente.

Finalmente, la identificación del cromosoma Filadelfia (Ph) en la LLA y la posibilidad de tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa marcaron una nueva era de respuesta favorable al tratamiento.³⁸ La introducción de terapias más seguras y adaptadas a las características individuales del paciente han adquirido un papel prioritario en el manejo de casos con mutaciones de alto riesgo de recaída, como el cromosoma Ph o las fusiones tipo Ph con reordenamientos de la clase *ABL*. Estos casos requieren tratamientos más intensivos, agentes dirigidos o abordajes inmunológicos como las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) o los activadores biespecíficos de células T (BiTE). Debido a la alta heterogeneidad genética, actualmente se están añadiendo fármacos que bloquean distintas vías metabólicas (figura 3).³⁹

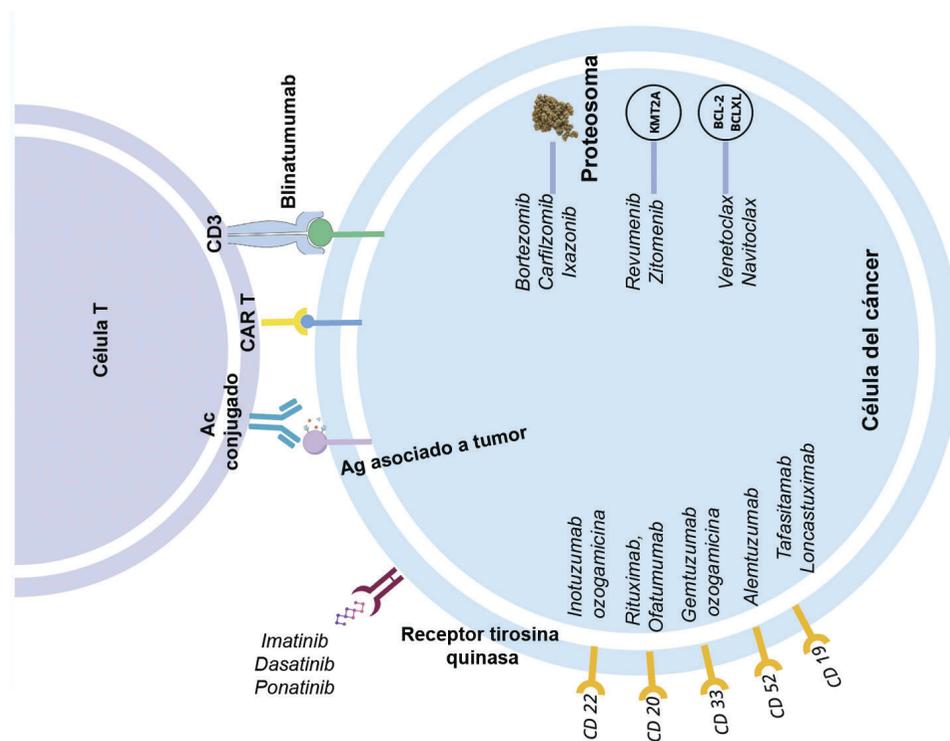
Inhibidores de las tirosinas quinatas

El cromosoma Ph se presenta en, aproximadamente, el 3-5% de los pacientes con LLA. Antes de la introducción de terapias dirigidas, el pronóstico era desfavorable, con una supervivencia global del 30%. La fusión de los genes *BCR* y *ABL* activa las tirosina quinatas *ABL1* y *ABL2*, que transmiten señales a través de múltiples vías, como la vía *JAK/STAT*, la vía *mTOR*, la vía *MAPK/ERK*, la vía relacionada con *TRAIL* y la vía de diferenciación mediada por *CEBP*. La tirosina quinasa oncogénica puede inhibirse mediante compuestos específicos conocidos como inhibidores de tirosina quinasa (TKI).³⁹

Los inhibidores de tipo I compiten directamente por la unión al ATP, mientras que los inhibidores de tipo II también son competitivos con el ATP, pero se diferencian en su modo de unión. Estos inhibidores se pueden clasificar por generaciones, según el momento en que fueron introducidos para el tratamiento. El primer ensayo que utilizó un inhibidor de tirosina quinasa (TKI) de primera generación, imatinib, tuvo lugar en 2004, año en que fue incorporado al protocolo estándar después de la fase de consolidación.

Los TKI de segunda generación empleados en el tratamiento de la LLA incluyen dasatinib y nilotinib. El

Figura 3 Nuevas terapias blanco de la LLA



dasatinib tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y muestra mayor actividad contra mutaciones asociadas con la resistencia al imatinib. El ponatinib, un TKI de tercera generación, se ha convertido en una gran esperanza para los pacientes con cromosoma Ph que han desarrollado intolerancia o resistencia a generaciones previas de TKI.⁴⁰

La vía de señalización de la interleucina 7 (IL-7)/ JAK/STAT está involucrada en el desarrollo de células T y B. La eficacia del ruxolitinib ha demostrado ser independiente de la presencia de mutaciones activadoras en JAK/STAT, y se ha observado una sobreactivación de esta vía en la mayoría de los casos de LLA tipo Ph. De particular importancia son los rearrreglos que inducen la sobreexpresión del gen del receptor similar al factor de citocinas 2 (CRLF2), los cuales provocan una activación inapropiada de la señalización mediada por JAK.⁴¹

La evolución de la terapia para la LLA, desde la introducción de la aminopterina por Sidney Farber hasta los enfoques terapéuticos actuales, se resume en la figura 4.

Discusión

La reseña histórica del diagnóstico y tratamiento de la LLA en pacientes pediátricos permite reflexionar sobre las

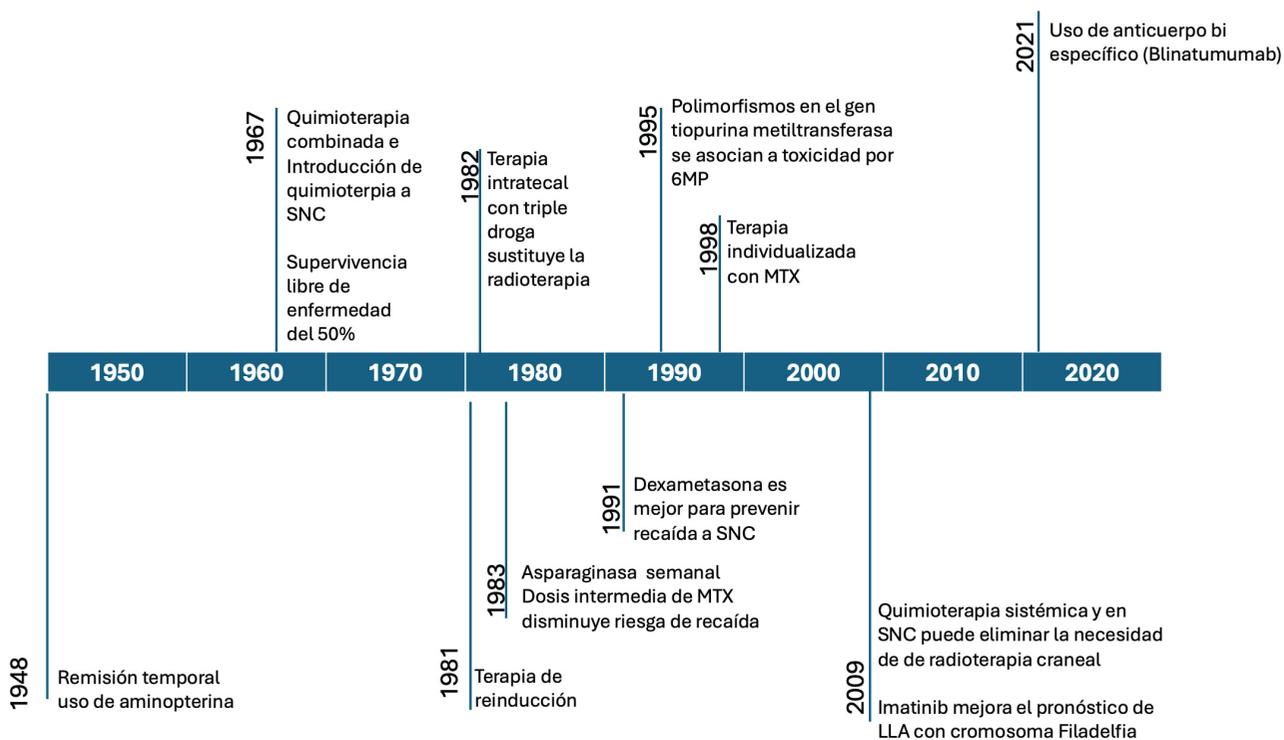
condiciones a las que se enfrentaron pacientes y médicos desde siglos anteriores, con herramientas y recursos limitados para la época, al intentar identificar una enfermedad que cobraba la vida de adultos y niños.

La constancia de destacados profesionales de la salud ha permitido comprender el complejo proceso de leucemogénesis, sustentado en la investigación básica y clínica. Entre las fortalezas de la presente revisión, se puede mencionar la incorporación de información sobre la terapia dirigida según el tipo de riesgo de la LLA, lo cual ha contribuido a alcanzar altas tasas de curación, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Asimismo, se han logrado avances importantes en el control de las complicaciones inmediatas, mediatas y tardías relacionadas con el tratamiento. Estos logros, por consiguiente, han impulsado a nuevas generaciones de médicos a innovar en ciencia y tecnología en beneficio de la población infantil que padece LLA.

Ha sido largo el trayecto recorrido, y aún queda mucho por hacer para garantizar que cada niño con esta enfermedad tenga acceso a una atención médica oportuna, continua, eficaz y segura.

Entre las limitantes identificadas, se observa la escasa literatura que documenta la experiencia, los resultados y el comportamiento de la enfermedad en la población pediátrica mexicana.

Figura 4. Evolución del tratamiento en LLA



MTX: Metotrexato; 6MP: 6-mercaptopurina; SNC: sistema nervioso central.

La participación de las autoridades de salud es crucial para facilitar el acceso a recursos y crear programas prioritarios en el área de oncohematología que favorezcan el pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA. Asimismo, se requiere de apoyo e impulso permanentes a la investigación científica para la generación de conocimiento que permita enfrentar y resolver los nuevos retos.

Conclusión

La revisión de la reseña histórica del diagnóstico y tratamiento de la LLA permite dimensionar la problemática que han enfrentado pacientes y profesionales de la salud a lo largo del tiempo. De igual manera, permite visualizar la evolución de los métodos diagnósticos, desde la descripción de la enfermedad basada en las características morfológicas de las células neoplásicas hasta la identificación de antígenos celulares y la determinación de rearrreglos moleculares, consolidándose estos como herramientas fundamentales para el diagnóstico y pronóstico.

Una vez determinado el tipo de leucemia, el seguimiento se ve facilitado mediante la detección de enfermedad residual medible. Por otro lado, el tratamiento de la LLA ha evolucionado a la par de los avances en los métodos diagnósticos en años recientes, con objetivos dirigidos a limitar la toxicidad a través de ciclos de quimioterapia personalizados, adecuados al tipo de riesgo en las distintas etapas de la enfermedad. Todo esto se refleja en la mejoría de la supervivencia, existiendo hoy en día terapias cada vez más prometedoras.

El conocimiento de los aspectos históricos de la LLA reviste gran importancia para lograr la supervivencia libre de enfermedad, considerada como el reflejo de los avances tanto en los métodos diagnósticos como en el desarrollo e impacto de las estrategias terapéuticas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. GLOBOCAN. 2020. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macias ME, Mejía-Aranguré JM. Cancer epidemiology in Mexican children. Overall results. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49 (Suppl 1):S43-70.
3. Hernández-Morales AL, Zonana-Nacach A, Zaragoza-Sandoval VM. Associated risk factors in acute leukemia in children. A cases and controls study. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009;47(5):497-503.
4. Kampen KR. The discovery and early understanding of leukemia. *Leuk Res.* 2012;36(1):6-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2011.09.028>
5. Piller G. Leukaemia - a brief historical review from ancient times to 1950. *Br J Haematol.* 2001;112(2):282-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02411.x>
6. Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez MA, et al. Morphology of leukaemias. *Rev Med Hosp Gen.* 2016;79(2):107-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0185106315000724>
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>
8. Silva ASJ, Oliveira GH de M, Júnior LSDAS, et al. Clinical Utility of Flow Cytometry Immunophenotyping in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood.* 2020;136:8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118729182>
9. Basso G, Case C, Dell'Orto MC. Diagnosis and genetic subtypes of leukemia combining gene expression and flow cytometry. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;39(2):164-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2007.05.004>
10. Ruiz-Argüelles GJ. Advances in the diagnosis and treatment of acute and chronic leukemia in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):291-5. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/7799>
11. Basso G, Buldini B, De Zen L, et al. New methodologic approaches for immunophenotyping acute leukemias. *Haematologica.* 2001;86(7):675-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454522>
12. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood.* 2008;111(8):3941-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-11-120535>
13. Peters JM, Ansari MQ. Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):44-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5858/2010-0387-RAR.1>
14. van Lochem EG, van der Velden VHJ, Wind HK, et al. Immunophenotypic differentiation patterns of normal hematopoiesis in human bone marrow: reference patterns for age-related changes and disease-induced shifts. *Cytometry B Clin Cytom.* 2004;60(1):1-13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cyto.b.20008>
15. Szczepański T, van der Velden VHJ, van Dongen JJM. Flow cytometric immunophenotyping of normal and malignant lymphocytes. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(7):775-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2006.146>
16. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016(1):580-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.580>
17. van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia.* 2012;26(9):1908-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2012.120>
18. Al-Shieban S, Byrne E, Trivedi P, et al. Immunohistochemical distinction of haematogones from B lymphoblastic leukaemia/lymphoma or B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) on bone marrow trephine biopsies: a study on 62 patients. *Br J Haematol.* 2011;154(4):466-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08760.x>
19. Owaidah TM, Rawas FI, Al Khayatt MF, et al. Expression of CD66c and CD25 in acute lymphoblastic leukemia as a predictor of the presence of BCR/ABL rearrangement. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2008;1(1):34-7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1658-3876\(08\)50058-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1658-3876(08)50058-6)
20. Emerenciano M, Renaud G, Sant'Ana M, et al. Challenges in the use of NG2 antigen as a marker to predict MLL rearrangements in multi-center studies. *Leuk Res.* 2011;35(8):1001-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2011.03.006>
21. Bras AE, de Haas V, van Stigt A, et al. CD123 expression levels in 846 acute leukemia patients based on standardized immunophenotyping. *Cytometry B Clin Cytom.* 2019;96(2):134-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.21745>
22. Blunck CB, Terra-Granado E, Noronha EP, et al. CD9 predicts ETV6-RUNX1 in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(3):205-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2018.11.007>
23. Chulián S, Martínez-Rubio Á, Pérez-García VM, et al. High-Dimensional Analysis of Single-Cell Flow Cytometry Data Predicts Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Cancers.* 2020;13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13010017>
24. Ratei R, Sperling C, Karawajew L, et al. Immunophenotype and clinical characteristics of CD45-negative and CD45-positive childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol.* 1998;77(3):107-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s002770050424>
25. Ou D-Y, Luo J-M, Ou D-L. CD20 and Outcome of Childhood Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(3):e138-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000000256>
26. Matarraz S, López A, Barrena S, et al. The immunophenotype of different immature, myeloid and B-cell lineage-committed CD34+ hematopoietic cells allows discrimination between normal/reactive and myelodysplastic syndrome precursors. *Leukemia.* 2008;22(6):1175-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.49>
27. Ten Hacken E, Gounari M, Ghia P, et al. The importance of B cell receptor isotypes and stereotypes in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2019;33(2):287-98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0303-x>
28. Willier S, Rothämel P, Hastreiter M, et al. CLEC12A and CD33 coexpression as a preferential target for pediatric AML combinatorial immunotherapy. *Blood.* 2021;137(8):1037-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020006921>
29. Tzagarakis NJ, Papadimitriou SI, Pavlidis D, et al. Flow cytometric predictive scoring systems for common fusions ETV6/RUNX1, BCR/ABL1, TCF3/PBX1 and rearrangements of the KMT2A gene, proposed for the initial cytogenetic approach in

- cases of B-acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(3):364-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.12983>
30. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21031054>
 31. Health Quality Ontario. Minimal Residual Disease Evaluation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Clinical Evidence Review. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016; 16(7):1-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27099643>
 32. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):e170580. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0580>
 33. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477-85. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/111/12/5477/23818/Clinical-significance-of-minimal-residual-disease>
 34. Heikamp EB, Pui C-H. Next-Generation Evaluation and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr*. 2018;203:14-24.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.039>
 35. Pinkel D. Five-Year Follow-Up of "Total Therapy" of Childhood Lymphocytic Leukemia. *JAMA*. 1971;216(4):648-652. DOI: 10.1001/jama.1971.03180300032007
 36. Sallan SE, Hitchcock-Bryan S, Gelber R, et al. Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*. 1983;43(11):5601-7.
 37. Sullivan MP, Chen T, Dyment PG, et al. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood*. 1982;60(4):948-58.
 38. Pui C-H, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2013;50 (3):185-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.007>
 39. Malczewska M, Kośmider K, Bednarz K, et al. Recent advances in treatment options for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8):2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35454927/>
 40. Kaczmarska A, Śliwa P, Lejman M, et al. The use of inhibitors of tyrosine kinase in paediatric haemato-oncology-when and why? *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):12089. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8584725/>
 41. Böhm JW, Sia KCS, Jones C, et al. Combination efficacy of ruxolitinib with standard-of-care drugs in CRLF2-rearranged Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2021;35 (11):3101-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01248-8>