

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PERSONAS CON LLA Y ENFERMEDAD  
MEDIBLE RESIDUAL SEGÚN LOS LÍMITES INTERNACIONALES VS  
AQUELLOS NO DETECTABLE POR CITOMETRÍA DE FLUJO DE PRÓXIMA  
GENERACIÓN AL FINAL DE LA INDUCCIÓN.”**

**Por**

**Dr. Francisco Javier Rubio Macías**

**Como requisito parcial para obtener el grado de**

**SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA  
Noviembre 2025**

**"Supervivencia global en personas con LLA y enfermedad medible residual según los límites internacionales vs aquellos no detectable por citometría de flujo de próxima generación al final de la inducción."**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. Andres Gómez de León**  
**Director de la tesis**



---

**MC. Nereida Méndez Ramírez**  
**Codirector de la tesis**



---

**Dr. José Carlos Jaime Pérez**  
**Coordinador de Enseñanza de Hematología**



---

**Dr. David Gómez Almaguer**  
**Jefe de Servicio de Hematología**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo que siempre me brindó mi familia durante estos 14 años de estudio de la medicina quienes estuvieron en los momentos más complicados, mis profesores que me motivaron a dar lo mejor cada día y sembrar en mí siempre la duda, motivándome a leer y buscar las mejores soluciones para los males que aquejan a nuestros pacientes de manera especial al Doctor David Gómez Almaguer que siempre ha mostrado ser un profesional y con un gran sentido de humanidad brindando apoyo a los pacientes , convirtiéndose en un gran mentor que ha trasmitido a mi persona esa vocación de ayudar.

Finalmente agradezco el gran esfuerzo que todos los días se realiza por mis compañeros del Servicio de Hematología UANL, a la Química Nereida Méndez Ramírez y al Doctor Andrés Gómez De León que con su visión y liderazgo fue posible la finalización de este trabajo.

## TABLA DE CONTENIDO

I.	RESUMEN.....	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
III.	ANTECEDENTES .....	8
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
V.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	11
VI.	OBJETIVOS.....	12
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS.....	23
IX.	RESULTADOS .....	25
X.	DISCUSIÓN .....	31
XI.	CONCLUSIÓN.....	33
XII.	REFERENCIAS.....	34
XIII.	GLOSARIO.....	37
XIV.	RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	38

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Características generales de la población .....	26
2. Resultados del objetivo primario y secundarios .....	27

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Supervivencia global .....	28
2. Supervivencia global según resultado de EMR post inducción .....	28
3. Supervivencia libre de progresión .....	29
4. Supervivencia libre de eventos .....	30
5. Porcentaje de cambio del resultado de EMR (post inducción - post consolidación) .....	30

## **I.-RESUMEN**

**Antecedentes:** La Enfermedad Mínima/Medible Residual (EMR) es el principal factor pronóstico en la leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B). Su detección, incluso en niveles inferiores al umbral clásico de 0.01%, se asocia con mayor riesgo de recaída y menor supervivencia. Las técnicas de citometría de flujo de próxima generación (CFPG) y secuenciación de próxima generación (SPG) permiten medir con alta sensibilidad la persistencia de células malignas y mejorar la estratificación del riesgo.

**Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y ambispectivo, con datos de 2017–2025. Se evaluó la supervivencia global (SG) de pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Centro Universitario contra el Cáncer del Hospital Universitario, mayores de 16 años con LLA-B de diagnóstico reciente, sin tratamiento previo y con medición de EMR después de inducción y consolidación. Se clasificaron en cuatro categorías: enfermedad activa (>5% blastos), EMR positiva (>0.01%), EMR detectable (<0.01%) y EMR no detectada. Se realizó seguimiento clínico para identificar progresión, recaída y mortalidad, permitiendo comparar los diferentes niveles de EMR con los desenlaces observados.

**Resultados:** De 386 expedientes, 51 cumplieron criterios (13.2%). La mayoría era menor de 45 años; pocos fueron Filadelfia o CRLF2 positivo así como infiltración al SNC. El 68.6% de las muestras superó 5 millones de eventos por CFPG. La expresión de CRLF2 apareció solo en EMR positiva o enfermedad activa. Los pacientes con EMR positiva requirieron en promedio 2.5 líneas terapéuticas; los de enfermedad activa necesitaron  $\geq 3$  y no lograron negativización. El requerimiento de trasplante aumentó según la carga de EMR. La SG a dos años fue de 91% en EMR no detectada, 80% para EMR detectable, 74% en EMR positiva y 50% para enfermedad activa. La SLP y SLE disminuyeron progresivamente conforme aumentaban los niveles de EMR.

**Conclusiones:** La EMR post inducción es el predictor pronóstico más importante en LLA-B, independientemente de los factores clínicos iniciales. La detección de EMR aunque sea

por debajo del umbral tradicional se relaciona con peor SG, SLP y SLE, por lo que debe abandonarse el término “EMR negativa pero detectada” y adaptar la terapia al riesgo, además de emplear técnicas más sensibles para identificar pacientes con mayor probabilidad de recaída y ajustar protocolos de tratamiento, incluyendo consolidación con TPH en casos con EMR detectada al final de inducción.

## **II.- INTRODUCCIÓN**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por una proliferación de células linfoides de características inmaduras en la médula ósea, sangre periférica u otros órganos, siendo la leucemia más común en población pediátrica representando hasta el 80% de las leucemias agudas mientras que en la población adulta representa solo el 20%. Con el paso de los años y los avances en la medicina se ha mejorado la supervivencia (pacientes pediátricos hasta un 89%, mientras que en adolescentes/adultos jóvenes 61% y adultos 40%) esto se debe a que se ha ampliado su estudio fisiopatológico, molecular y genético, además de la incorporación de la enfermedad medible residual (EMR) con mejores niveles de sensibilidad para el seguimiento lo que ha cambiado la forma de clasificar el riesgo así como los algoritmos de tratamiento con la incorporación de nuevos fármacos y terapias dirigidas con menos efectos tóxicos que la quimioterapia habitual, además de la mayor disponibilidad del trasplante de progenitores hematopoyéticos.(1)

La EMR es usada para valorar respuesta y estratificar riesgo durante terapia con quimio/inmuno/radioterapia o posterior al trasplante; las guías NCC reconocen como persistencia o recurrencia de LLA un resultado  $>10^{-4}$  (0.01% o 1 célula leucémica en 10,000 células nucleadas), pero con secuenciación de próxima generación (SPG) o la citometría de flujo de próxima generación (CFPG) que tienen la capacidad de detección de hasta  $10^{-6}$  (0.0001% o 1 célula leucémica en 1 millón de células nucleadas) han ayudado a detectar recaídas de manera temprana al detectar menor carga de enfermedad entre millones de células normales que antes pasarían sin ser detectadas , además de ayudar a identificar pacientes de bajo riesgo de recaída como los que logran una EMR no detectada de manera temprana (2-3).



### **III.- ANTECEDENTES**

Dentro de las diversas características que se utilizan para clasificar a la LLA en riesgo bajo, intermedio y alto riesgo, existe cada vez más evidencia sobre la utilidad de la EMR como factor pronóstico independiente (3).

La EMR se refiere a la presencia de enfermedad en los casos considerados en remisión completa mediante análisis convencional (morfológica), esta EMR puede ser medida por diversos métodos (CF, PCR o SPG), cada uno con diferente sensibilidad, especificidad y variabilidades. (4) La persistencia o recurrencia de LLA tiene como límite de corte internacional de  $10^{-4}$  (0.01% lo que quiere decir 1 célula maligna entre 10,000 células normales ) pero con el desarrollo de nuevos métodos para detectar enfermedad los cuales son más sensibles como lo son la CFBG o SPG, con capacidad de encontrar muy pocas células malignas entre millones de células normales ( $10^{-6}$  o una carga de enfermedad de 0.0001% o 1 célula maligna entre 1 millón de leucocitos), lo que podía pasar como negativo para la enfermedad con las tecnologías que le precedieron , esta mayor sensibilidad ayuda a tomar decisiones de manera más temprana durante el tratamiento e identificar pacientes de bajo riesgo de recaída (2).

Diversos estudios se han publicado sobre la estratificación de riesgo basados en el resultado de la EMR tanto post-inducción como post consolidación, aumentando la intensidad de la terapia en caso de resultados positivos y disminuyendo en caso de negativizar, esta negativización de la EMR se traduce en mejoría de la SLE de manera independiente al riesgo clínico, además de reducir la exposición a quimioterapia de mayor toxicidad (3-11-12-13).

El estudio GMALL 05/93 y 06/99, en el cual se realizó un monitoreo de manera prospectiva de la EMR en 196 pacientes con diagnóstico de LLA de riesgo estándar (RE) en diversos momentos durante el 1er año de tratamiento con PCR cuantitativa, encontrando que la

positividad de la EMR disminuye con el tiempo, siendo positiva hasta un 88% posterior a la inducción y bajando su positividad hasta el 13% en la semana 52, sin embargo a pesar de este “aclaramiento” de la enfermedad los pacientes que lograron una EMR no detectada (negativa) en las etapas más tempranas fueron clasificados como de bajo riesgo (EMR  $<10^{-4}$  al día 11 a 24) lo que significó un riesgo de recaída (RR) a 3 años del 0%, mientras que los que negativizaron antes de la semana 16 fueron clasificados como riesgo intermedio con un RR a 3 años de 47% y los que negativizan después de la semana 16 fueron clasificados como riesgo alto, presentaron un RR de 94% a 3 años. Lo que establece que el evaluar la EMR durante etapas tempranas del tratamiento ayuda a identificar subgrupos de pacientes con mejor pronóstico y beneficiarse de tratamiento individualizado (6).

Otro meta-análisis publicado en la revista JAMA en 2017 que incluyó 39 estudios (13,637 pacientes) de pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico de LLA, estudió la relación entre el resultado de la EMR con la supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG). Encontrando que una EMR no detectada posterior a los primeros 3 ciclos de quimioterapia (QT) confiere un “Hazard Ratio” (HR) de SLE 0.23 y 0.28 en pediátricos y adultos respectivamente, mientras que el HR de SG es de 0.28 para ambas poblaciones. Demostrando nuevamente que tanto en pediátricos y adultos la EMR negativa se asocia a mejores desenlaces independientemente del punto de corte (4).

A pesar de tener EMR no detectada existe un porcentaje de pacientes que recaen (30-40%), esto debido a la poca sensibilidad de los métodos utilizados para su evaluación con umbral de  $<10^{-4}$  el cual es poco confiable para establecer el riesgo de recaída, sin embargo usando los métodos actuales como son la CFPG y SPG se puede brindar mejor estratificación de riesgo. Sobre esto en 2017 se publicó un trabajo en la revista británica de hematología titulado *-Utilidad clínica de la EMR por SPG en pacientes pediátricos con Leucemia linfoblástica Aguda B-* en donde se evaluó la utilidad del monitoreo de la EMR en 79 pediátricos con diagnóstico de LLA-B, para esto se recolectaron muestras de médula ósea (MO) en diversos momentos (Diagnostico, día 33, 80, 4-5-24 meses y recaída), donde se encontró que el tener una EMR detectable con umbrales de  $10^{-5}$  a  $10^{-6}$  confirió el mismo riesgo de recaída que tener una EMR  $>10^{-4}$ , esto indica que las técnicas que son más sensibles para medir la EMR, al no detectar enfermedad otorga un mejor pronóstico (4-6-7).

La diferencia entre técnicas modernas de alta sensibilidad está bien estudiada, sabiendo que la cuantificación de EMR por SPG puede ser superior que CFMP. En el estudio publicado por Wood B *et al*, la SPG pudo identificar 55 pacientes (38.7%) más con EMR (+), los cuales tienen peor desenlace, además identificó un 19.9% de pacientes con riesgo estándar y EMR (-) lo cual confiere mejor pronóstico en la SLE y SG a 5 años siendo del 98.1% y 100% respectivamente (8).

Confirmando así que los pacientes con EMR (-) por SPG tienen mejor SLE y SG comparado con aquellos (-) por CFMP pero (+) por SPG, esto debido a su alta sensibilidad y baja tasa de falsos negativos, lo que permite identificar a subgrupos de pacientes de riesgo bajo. (9) Esto también se ha confirmado en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea en donde una EMR (-) mediante SPG pre-aloTMO se asociaba con 0% probabilidad de recaída posterior a TMO, mientras que una EMR (+) post-aloTMO, se asocia a mal pronóstico, con un 100% de riesgo de recaída (10-11).

Sin embargo en 2017 se publicó en la revista blood que con el uso de CFPG se puede lograr una sensibilidad de  $10^{-5}$ , pero para esto se debe seleccionar de manera cuidadosa los marcadores celulares específicos, que en múltiples estudios se han encontrado en población de células leucémicas, diferenciando así a las células precursoras B normales sin dejar de lado que la calidad de la muestra tiene un papel determinante debido a que muestras con suficientes células ( $>4 \times 10^{-6}$ ) pueden alcanzar una sensibilidad de 98% , siendo comparable con PCR y SPG con una concordancia de 93%.

En un estudio realizado en nuestro centro del año 2016 a 2020 que incluyó adolescentes y adultos jóvenes con LLA Ph negativo que recibieron un esquema de quimioterapia similar a BFM en donde se evaluó la EMR pero al final de la consolidación; 50 de 91 pacientes terminaron la consolidación, se encontró que 41 (82%) lograron una EMR negativa , en 3 de ellos la EMR fue detectada por debajo de  $<0.001\%$  , mientras que 9 (18%) resultaron con EMR positiva de los cuales el 55.6% recayó en comparación con el 26.8% de los pacientes con EMR negativa (  $P=0.9\%$  ) , además que la EMR negativa mostró mejores desenlaces a 24 meses comparado con EMR positiva con una SG de 85.6% vs 68.6% ( $P=0.024$ ), SLE 76% vs 45.5 ( $P=0.004$ ) y SLL de 68.2 vs 40% ( $P=0.001$ ), lo que demostró que la EMR detectada se asocia a peores resultados en la SG y SLE , además que en pacientes con anormalidades citogenéticas consideradas de alto riesgo una EMR negativa se asoció a mejores desenlaces que aquellos con EMR detectable (12).

El estudio de la EMR es crucial para determinar pronóstico y ajustes de tratamiento, abriendo paso a nuevos fármacos como el blinatumomab, un anticuerpo biespecífico (contra CD19 y CD3) , el cual fue aprobado para la LLA-B refractaria/recaída y que posteriormente recibió la aprobación para el tratamiento de la LLA-B con EMR positiva. Realizar este ajuste de tratamiento con blinatumomab como consolidación inmunológica, independientemente del resultado de la EMR después del tratamiento inicial, se asocia con buenos resultados, independientemente del genotipo (13).

#### **IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El estudio de la EMR se refiere a la presencia de enfermedad detectada por diferentes métodos como lo son la CF, PCR o SPG, pero que mediante análisis morfológico fueron considerados en remisión completa (2). En la actualidad la EMR es una de las herramientas diagnósticas que más ha ayudado a valorar la respuesta a los tratamientos de las enfermedades hematológicas, existiendo cada vez más evidencia sobre su utilidad como factor pronóstico de manera independiente, estratificando el riesgo basados en su cuantificación posterior a la inducción y consolidación , lo que ha permitido aumentar la intensidad de la terapia en caso de resultar positiva y disminuir en caso de negativizar, ya que un resultado negativo se traduce en mejoría de la SLE de manera independiente al riesgo clínico, además de reducir la exposición a quimioterapia con mayor toxicidad (3).

Sin embargo con la técnica actualmente utilizada en nuestro centro (CFPG) que tiene una capacidad de detección 1 célula leucemia en 100,000 células o hasta 1 célula leucemia en 1,000,000 de células, los resultados con positividad son mayores a lo encontrado previamente. Lo que explicaría las recaídas que observamos en pacientes con resultado negativo en épocas pasadas en donde la citometría de flujo tenía una capacidad de detección de 1 célula leucemia en 10,000 células. Por lo cual es pertinente conocer los desenlaces tras la detección de enfermedad, incluso con una menor carga a lo antes detectado y comparar con los pacientes no detectados, conociendo que tan baja pudiera ser la carga de enfermedad que pudiera equipararse con los desenlaces de pacientes con EMR no detectada.

#### **V.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

En este estudio se incluyeron a los pacientes que fueron diagnosticados en nuestro centro con LLA y que tras finalizada la fase de inducción tuvieron valoración de la respuesta mediante EMR por CFPG. Se analizó el resultado de la EMR de todos los pacientes según los límites internacionales y se comparó con el grupo de no detectables, con la finalidad de determinar cuál fue la supervivencia global en estos grupos. En estudios previos se ha demostrado que cuando se cuenta con una EMR detectable , incluso con métodos con mayor sensibilidad la SG y SLE se ven afectadas(4-6-8). Este estudio ayudó a conocer si existe un nivel de enfermedad aún muy por debajo del límite internacional que pueda tener los mismo desenlaces que los pacientes con EMR no detectada.

## **VI.- OBJETIVOS**

### **5.1 General**

Determinar la supervivencia global en personas con LLA y enfermedad medible residual según los límites internacionales vs aquellos no detectable por citometría de flujo de próxima generación al final de la inducción.

### **5.2 Específico:**

- Determinar la supervivencia libre de enfermedad y libre de eventos en ambos grupos.
- Determinar el porcentaje de cambio de resultado de la EMR al final de la consolidación
- Determinar porcentajes de segunda línea de tratamiento cuando se detecta EMR al final de la inducción.
- Determinar el estado del sistema nervioso central al diagnóstico en ambos grupos y su correlación con la EMR.
- Registrar el número de líneas de tratamiento utilizados hasta lograr EMR no detectable.
- Determinar el porcentaje de pacientes recibió trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## **VII.- MATERIALES Y MÉTODOS**

### **6.1 Diseño del estudio**

El estudio fue de tipo observacional-descriptivo y ambispectivo. Se incluyeron datos retrospectivos de pacientes tratados entre enero 2017 a diciembre 2024 y pacientes prospectivos desde enero 2025 hasta diciembre de 2025. El estudio evaluó la supervivencia global y EMR en pacientes con LLA-B que fueron tratados en el Servicio de Hematología del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario.

### **6.2 Población**

El estudio incluyó pacientes mayores de 16 años con diagnóstico reciente de LLA-B del Servicio de Hematología del Hospital Universitario y que contaban con medición de EMR al final de la inducción y al final de la fase de consolidación. No se incluyeron pacientes que recibieron tratamientos previos ni aquellos con enfermedad refractaria o recaída.

### **6.3 Tamaño de la muestra**

Para cumplir el objetivo principal, que fue determinar la supervivencia global en personas con LLA-B y EMR según los límites internacionales frente a aquellos no detectables por citometría de flujo de próxima generación al final de la inducción, se realizó un estudio poblacional y se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, tanto retrospectivos (2017-2024) como prospectivos (enero 2025 a diciembre de 2025). Se recolectaron los datos de los expedientes de los pacientes, asegurando la inclusión de aquellos con medición de EMR mediante CFPG al final de la inducción.

### **6.4 Unidad de análisis**

La unidad de análisis fueron los datos obtenidos de los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes, incluyendo la información recopilada en las hojas de monitoreo llenadas por el personal médico encargado.

### **6.5 Hipótesis**

- **Ho** La EMR detectada por CFPG  $<0.01\%$  no impacta en la supervivencia global comparado con los no detectables.
- **H1** La EMR detectada por CFPG  $<0.01\%$  se asocia a menor supervivencia global comparado con los no detectables.

### **6.6 Criterios de inclusión y exclusión**

- **Inclusión:**
  - Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico reciente de LLA-B.
  - Tratados inicialmente en nuestro servicio.
  - No haber recibido ninguna línea de tratamiento previa.
  - Contar con EMR al final de la inducción y consolidación
- **Exclusión:**
  - Pacientes con enfermedad refractaria o recaída.
  - Pacientes finados antes de la medición de la EMR al final de la inducción.

## **6.7 Variables estudiadas**

- Abandono de tratamiento
- Consolidación
- Edad
- Enfermedad Medible Residual
- Enfermedad refractaria
- Estado del Sistema Nervioso Central
- Fecha de diagnóstico
- Fecha de último seguimiento
- Inducción
- Leucemia Linfoblástica Aguda
- Línea de tratamiento.
- Progresión de la enfermedad
- Recaída de enfermedad
- Respuesta completa
- Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta
- Sexo
- Supervivencia global

- Supervivencia libre de recaída
- Supervivencia libre de evento
- Supervivencia libre de leucemia
- Tasa de respuesta general
- Tiempo hasta progresión
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos

## 6.8 Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Criterios de clasificación
Abandono de tratamiento	Pérdida de seguimiento >14 días en fase intensiva o > 1 mes en fase de mantenimiento	Pérdida de seguimiento >14 días en fase intensiva o > 1 mes en fase de mantenimiento	Categórica Dicotómica	Nominal	Sí No
Consolidación	Quimioterapia administrada una vez que se logra la remisión con objetivo de mantener la remisión.	Quimioterapia administrada una vez que se logra la remisión con objetivo de mantener la remisión.	Categórica Dicotómica	Nominal	Sí No
Edad	Medida de tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo.	Datos del instrumento de recolección de datos.	Numérica continua	razón	Años de edad
Enfermedad medible residual	Término que se emplea para describir la	Evaluación por citometría de flujo con	Numérica	Razón	Por encima o por debajo del límite de cuantificación



	presencia de células malignas posterior al tratamiento en el contexto de respuesta completa evaluada por otros medios	una sensibilidad de 10 a la menos 6 para la detección una carga de enfermedad de 0.0001% o 1 célula maligna entre 1 millón de leucocitos			
Enfermedad refractaria	Ausencia de respuesta completa al final de la inducción	Ausencia de respuesta completa al final de la inducción	Categórica Dicotómica	Nominal	SI No
Estado del SNC (Sistema Nervioso Central)	Describe la afección a SNC por presencia de células leucémicas en LCR, involucro de nervios craneales o lesión intraparenquimatosas  siendo positiva en un 5-10% al diagnóstico.	Describe la afección a SNC por presencia de células leucémicas en LCR, involucro de nervios craneales o lesión intraparenquimatosas  siendo positiva en un 5-10% al diagnóstico.	Categórica	Nominal	SNC 1: No blastos, independiente de Leucos y Eritrocitos  SNC 2: A: < 5 leucos + blastos + <10 eritros B: < 5 leucos + > 10 Eritros  C: > 5 Leucos + > 10 Eritros, pero Leucos < 2 x leuco en SP  SNC 3: A: >5 leucos + < 10 eritros

					<p>B: &gt;5 leucos + &gt;10 eritros, con Leucos &gt;2 x leuco en SP</p> <p>C: Evidencia de afección clínica: Afección de Nervio Craneal o algún otro déficit neurológico</p>
Fecha de diagnóstico	Fecha en que se confirma el diagnóstico.	Fecha en que se confirma el diagnóstico.	Numérica	Razón	Mes
Fecha de último seguimiento	Fecha en que fue valorado por última vez el paciente.	Fecha de última valoración.	Numérica	Razón	Mes
Inducción	Quimioterapia inicial administrada con finalidad de inducir remisión de la enfermedad.	Quimioterapia inicial administrada con finalidad de inducir remisión de la enfermedad.	Categórica Dicotómica	Númerica	Sí No
Leucemia linfoblástica aguda	Neoplasia hematológica que se caracteriza por la proliferación	>20% de linfoblastos en aspirado de médula ósea o biopsia de	Categórica Dicotómica	Nominal	Sí No

	de células linfoides inmaduras en la médula ósea, sangre periférica u otros órganos.	algún órgano.			
Línea de tratamiento	Conjunto estructurado de quimioterapéuticos aplicados de manera secuencial para manejar una enfermedad por un tiempo determinado.	Conjunto estructurado de quimioterapéuticos aplicados de manera secuencial para manejar una enfermedad por un tiempo determinado.	Categórica Dicotómica	Nominal	Primera línea Segunda línea
Progresión de la enfermedad	Aparición de linfoblastos en circulación o incremento de 25% del número de blastos en circulación o médula ósea o aparición de enfermedad extramedular	Aparición de linfoblastos en circulación o incremento de 25% del número de blastos en circulación o médula ósea o aparición de enfermedad extramedular	Categórica Dicotómica	Nominal	SI No
Recaída de enfermedad	Reaparición de blastos en sangre o médula ósea (>5%) o algún otro sitio extramedular después de lograr	Reaparición de blastos en sangre o médula ósea (>5%) o algún otro sitio extramedular después de lograr	Categórica Dicotómica	Nominal	SI No

	respuesta completa.	respuesta completa.			
Respuesta completa	Menos de 5% de blastos por evaluación morfológica con recuperación hematológica con >100,000 plaquetas y >1000 neutrófilos totales	Menos de 5% de blastos por evaluación morfológica con recuperación hematológica con >100,000 plaquetas y >1000 neutrófilos totales	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No
Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta	Menos de 5% de blastos por evaluación morfológica sin recuperación hematológica por <100,000 plaquetas y/o <1000 neutrófilos totales	Menos de 5% de blastos por evaluación morfológica sin recuperación hematológica por <100,000 plaquetas y/o <1000 neutrófilos totales	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No
Sexo	Género, que distingue de forma orgánica el hombre a la mujer.	Datos del instrumento de recolección de datos.	Categórica Dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>

Supervivencia global	Tiempo que transcurre desde respuesta completa a muerte por cualquier causa	Tiempo que transcurre en meses desde respuesta completa a muerte por cualquier causa	Numérica	Razón	Meses
Supervivencia libre de recaída	Tiempo que transcurre desde respuesta completa a recaída de enfermedad	Tiempo en meses desde respuesta completa a recaída de enfermedad	Numérica	Razón	Meses
Supervivencia libre de evento	Duración desde el comienzo del tratamiento hasta un "evento" predefinido, que puede incluir complicaciones específicas de la enfermedad o del tratamiento.	Duración desde el comienzo del tratamiento hasta un "evento" predefinido, que puede incluir complicaciones específicas de la enfermedad o del tratamiento como muerte, recaída o refractariedad.	Numérica	Razón	Meses

Supervivencia libre de leucemia.	Tiempo transcurrido desde el momento que logra respuesta completa hasta la recaída o muerte con respuesta completa.	Tiempo transcurrido desde el momento que logra respuesta completa hasta la recaída o muerte con respuesta completa.	Numérica	Razón	Meses
Tasa de respuesta general	Combinación de Respuesta Completa + Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta	Combinación de Respuesta Completa + Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No
Tiempo hasta progresión	Tiempo que transcurre desde que el paciente entra en el estudio hasta la progresión de la enfermedad, no incluyendo la muerte.	Tiempo que transcurre desde que el paciente entra en el estudio hasta la progresión de la enfermedad, no incluyendo la muerte.	Numérica	Razón	Meses

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	Infusión de células madre hematopoyéticas para reconstituir el sistema sanguíneo del paciente, puede ser autólogo (células propias del paciente) o alogénico (células de un donante emparentado o no emparentado) posterior a un régimen de acondicionamiento.	Infusión de células madre hematopoyéticas para reconstituir el sistema sanguíneo del paciente, puede ser autólogo (células propias del paciente) o alogénico (células de un donante emparentado o no emparentado) posterior a un régimen de acondicionamiento.	Categórica Dicotómica	Nominal	SI No
--	--	--	-----------------------	---------	----------

## 6.9 Instrumentos utilizados de recolección de la información

El instrumento utilizado para la recolección de datos fue diseñado por el investigador, recabando información de la exploración física, expediente clínico y datos de la hoja de monitoreo del paciente, llenada por el médico a cargo del paciente.

## 6.10 Procedimientos de recolección de datos

Los datos fueron recolectados utilizando un instrumento de recolección diseñado por el equipo investigador. Este formato incluyó información relevante del diagnóstico, tratamiento, evolución de la enfermedad y medición de la EMR. Se registró el seguimiento de los pacientes, incluyendo progresión, recaída o fallecimiento. La información fue anonimizada para proteger la confidencialidad de los participantes.

## 6.11 Procedimiento de análisis de la información

Los datos recolectados fueron procesados y analizados utilizando Excel y SPSS v25. Las variables categóricas se presentaron en frecuencias y porcentajes, y las numéricas mediante medidas de tendencia central y desviación estándar. El análisis de normalidad se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado

para variables categóricas y la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney para variables numéricas según corresponda. Se realizaron gráficos de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global (SG).

#### **6.12 Evaluación de la EMR**

Al ser un estudio observacional-descriptivo, no se realizó ningún tipo de intervención, solo se registró los resultados de EMR.

- Enfermedad Activa EMR > 5%
- Positivo: EMR > 0.01%
- Detectado: EMR < 0.01%
- No detectado: EMR sin presencia de blastos.

Se dio seguimiento para registrar progresión de la enfermedad, recaída o fallecimiento del paciente comparando los diversos grupos de EMR detectada y no detectada.

#### **Consideraciones éticas**

##### **6.13 Consentimiento informado**

Al ser un estudio observacional-descriptivo no se obtuvo consentimiento informado una vez solicitada la exención del mismo por parte del Comité de Ética en Investigación ya que no se realizó ninguna intervención con la información recabada ni se influyó en sus cuidados, seguimiento o decisiones médicas.

##### **6.14 Protección de sujetos vulnerables**

Al ser un estudio observacional-descriptivo no se realizó ninguna maniobra adicional al manejo habitual según su patología de base, la información obtenida fue conservará bajo el resguardo del investigador principal y solo el equipo de trabajo tuvo acceso a esta.

La exención del consentimiento informado escrito para los participantes se consideró justificada debido a que no se realizó ninguna intervención

### **VIII.- ASPECTOS ÉTICOS**



La presente investigación es de carácter observacional-descriptivo con implicación clínica en seres humanos; el presente protocolo fue sometido al comité de ética en investigación y comité de investigación del hospital universitario “Dr. José Eleuterio González”, obteniendo su aprobación con clave de registro HE25-00004, así como lo indican los estándares éticos y científicos para la realización de investigación biomédica en seres humanos los cuales han sido desarrollados y establecidos de acuerdo a guías internacionales, tales como: declaración de helsinki, las guías éticas internacionales para investigación biomédicas que involucra a seres humanos CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) y Organización Mundial de la Salud.

La confidencialidad de resultados se llevó a cabo según los parámetros de autoridades locales y federales. Todas las decisiones e intervenciones se realizaron conforme al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Por lo tanto, el presente estudio se acogió a la ley orgánica de la función estadística pública la cual garantiza a las personas que brindan información, que la misma fue llevada a cabo impidiendo que se reconozca la identidad de las personas, según la ley de protección de datos personales en posesión de particulares

### **7.1 Mecanismo de Confidencialidad**

Los resultados obtenidos fueron salvaguardados por el investigador principal en una computadora cuyos archivos están protegidos con contraseña. Los documentos físicos del estudio fueron resguardados bajo llave. Se siguieron los protocolos de confidencialidad establecidos en la institución. El investigador principal mantuvo estándares de confidencialidad asignando un código a cada paciente incluido en el estudio mediante un número de identificación único del paciente; los nombres de los pacientes no se incluyeron en los conjuntos de datos que se transmitieron.

Se garantizó la seguridad, la protección y la confidencialidad de los datos personales de los sujetos de investigación de acuerdo con lo establecido en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

## **IX.- RESULTADOS**

### **Características de la población**

Se analizaron 386 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de los cuales se incluyeron a 51 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, correspondiente al 13.2% de la población inicial. Se categorizaron en 4 subgrupos según el resultado de la EMR por CFPG al final de la inducción con base en los límites aceptados de manera internacional (No detectada, detectada <0.01%, positiva >0.01% y enfermedad >5% de células malignas).

Respecto a las características generales de la población (Tab. 1), 26 pacientes (51%) eran hombres, 40 (78.4%) tenían una edad <45 años, 28 (55%) presentaron hiperleucocitosis al diagnóstico, la translocación del cromosoma filadelfia solo fue positiva en 7 (13.7%) mientras que el marcador de superficie celular de CRLF2 se encontró en 4 (7.8%), el involucro al sistema nervioso central (SNC) solo fue en 3 (5.9%).

### **Resultados de EMR por CFPG**

cabe resaltar que del total de pacientes, la muestra analizada alcanzó a ser >5 millones de eventos en un 68.6% ( 77.8%, 80% 56.3% y 0% para pacientes con EMR no detectada, detectada, positiva y enfermedad activa respectivamente) y que a pesar de la heterogeneidad al ser un estudio descriptivo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con excepción del marcador de superficie CRLF2 el cual se encontró de manera exclusiva en pacientes positivos y con enfermedad activa (Tabla 1).

Características	Total	EMR no detectable (n°27)	EMR detectable < 0.01% (n°5)	EMR >0.01% (n°16)	Enfermedad activa >5% (n°3)	p
<b>Sexo</b>						p 0.325
Hombre (%)	26 (51%)	14 (52%)	3 (60%)	9 (56.3%)	0	
Mujer (%)	25 (49%)	13 (48%)	2 (40%)	7 (43.7%)	3	
<b>Edad ( Mediana)</b>		22	34	17,5	44	p 0.630
< 45 años (%)	40 (78.4%)	22 (81.5%)	3 (60%)	13 (81.3%)	2 (66.6%)	
45 - 60 años (%)	8 (15.7%)	3 ( 11.1%)	1 (20%)	3 (18.7%)	1 (33.3%)	
>60 años (%)	3 ( 5.9%)	2 (7.3%)	1 (20%)	0	0	
<b>Leucos &gt; 30,000 (%)</b>	28 (55%)	11 (40,7%)	3 (60%)	13 (81.3%)	1 (33.3%)	p 0.069
<b>Cromosoma Ph</b>						p 0.589
Detectado (%)	7 (13.7%)	5 (18.5%)	1 (20%)	1 (6.3%)	0	
No detectado (%)	44 (86.3%)	22 ( 81.5%)	4 (80%)	15 (93.7%)	3 (100%)	
<b>CRFL2</b>						p 0.045
Detectado (%)	4 ( 7.8%)	0	0	3 (18.7%)	1 (33.3%)	
No detectado (%)	47 (92.2%)	27 (100%)	5 (100%)	13 (81.3%)	2 (66.6%)	
<b>SNC</b>						p 0.892
Infiltrado (%)	3 (5.9%)	2 ( 7.4%)	0	1 (6.3%)	0	
No infiltrado (%)	48 (94.1%)	25 (92.6%)	5 (100%)	15 (93.7%)	3 (100%)	
<b>Eventos analizados en CFPG</b>						p 0.159
< 5 millones (%)	16 (31.4%)	6 (22.2%)	1 (20%)	7 (43.7%)	3 (100%)	
5 -10 millones (%)	20 (39.2%)	12 ( 44.4%)	3 (60%)	5 (31.3%)	0	
> 10 millones (%)	14 (29.4%)	9 (33.4%)	1 (20%)	4 (25%)	0	

Tabla 1. Características generales de la población.

## Modificaciones en el tratamiento de acuerdo con EMR por CFPG

El número de líneas de tratamiento hasta lograr EMR no detectable fue de 2.5 en los pacientes con EMR positiva post inducción, mientras que los de enfermedad activa tuvieron  $\geq 3$  líneas de tratamiento pero sin alcanzar EMR no detectable ya que fallecieron antes. Por otra parte los pacientes con EMR detectable ninguno de ellos requirió una 2da línea ya que todos continuaron el protocolo inicial de tratamiento pasando a la consolidación y negativizando posterior a ella. Otro de los objetivos secundarios fue determinar el porcentaje de 2da línea que se utilizó según el resultado de la EMR post inducción, encontrando que solo los pacientes con enfermedad activa post inducción se cambió a una segunda línea con este resultado, todos los demás (EMR no detectada, detectada y positiva) continuaron con el esquema inicial pasando a la consolidación y solo realizando cambio posterior a la consolidación en caso de estar detectada o positiva. Respecto al

porcentaje de pacientes que recibieron TMO, este fue mayor en los pacientes con EMR positiva (43.8%) , seguido de las detectadas (20%) y no detectadas (7.40%) siendo estadísticamente significativo (p 0.027) , mientras que los pacientes con enfermedad activa ninguno logró trasplantarse debido a que todos ellos fallecieron antes de lograr una EMR no detectable que es indispensable para consolidar con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Sobre el estado del SNC al diagnóstico y su correlación con el resultado de la EMR al final de la inducción, solo 3 pacientes tuvieron involucro a SNC, 2 en el subgrupo de EMR no detectable y 1 en el de EMR positiva. Todos estos resultados tanto del objetivo primario y secundario se resumen en la tabla 2.

Resultado	EMR no detectable (n*27)	EMR detectable < 0.01% (n*5)	EMR >0.01% (n*16)	Enfermedad activa >5% (n*3)	P
Porcentaje de cambio de esquema según EMR al final de inducción.	0%	0%	0%	100%	<0.0001
Porcentaje de cambio de EMR al fin de consolidación.	7,40%	100%	25%	0%	<0.0001
Número de líneas adicionales para lograr EMR no detectable (media)	NA	0	2,5	3*	<0.0001
Porcentaje que recibió TMO	7,40%	16,70%	43,80%	0,00%	<0.027
Mediana de recaída (meses)	55,2	27,2	23	0	<0.0001
Mediana de Supervivencia Global (meses)	NA	NA	26,4	6,1	< 0.01

Tabla 2. Resultados del objetivo primario y secundarios.

### Desenlaces de acuerdo a EMR por CFPG

Respecto al objetivo primario de la supervivencia global (SG), de manera general la media no fue alcanzada , con una SG a 2 años de 82% (Figura 1), pero al realizar el análisis por los subgrupos antes descritos con base en el resultado de la EMR por CFPG al final de la inducción se observa cómo los pacientes con EMR detectada a cualquier nivel la SG es menor (SG a 2 años de 91%, 80%, 74% y 50% para EMR no detectada, detectada , positiva y enfermedad activa respectivamente) incluso los detectados por debajo del 0.01% tuvieron un comportamiento idéntico a aquellos con EMR positiva, mientras que los pacientes con enfermedad activa tuvieron una supervivencia marcadamente más corta que los otros subgrupos, confirmando que la SG es menor a cualquier nivel de detección de la enfermedad siendo estadísticamente significativa para la población estudiada (Figura 2). Cuando se realizó un análisis de regresión de Cox, el resultado de la EMR post inducción

fue la única estadísticamente significativa (HR 2.87 IC 95%) incluso sobre las características conocidas de alto riesgo como hiperleucocitosis al debut , el cual casi alcanzó la significancia estadística (HR 1, IC 95%, p 0.060), así como el marcador CRLF2 (HR 0.74, IC 95%, p 0.069).

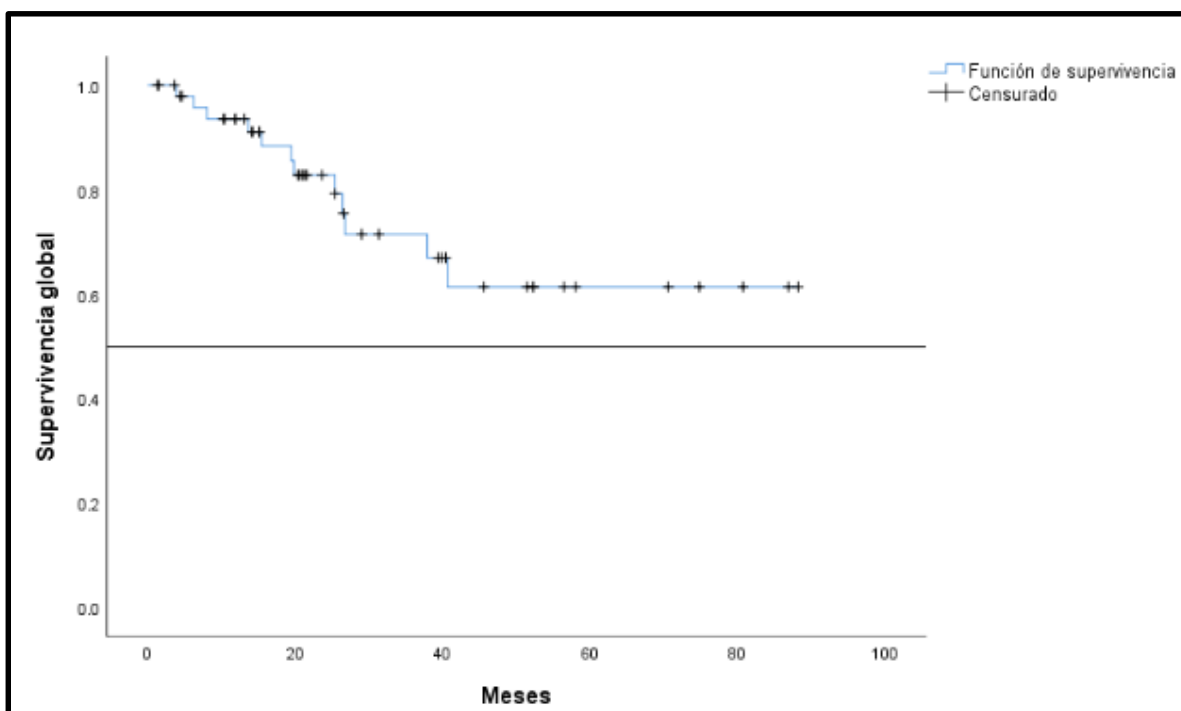


Figura 1. Supervivencia global.

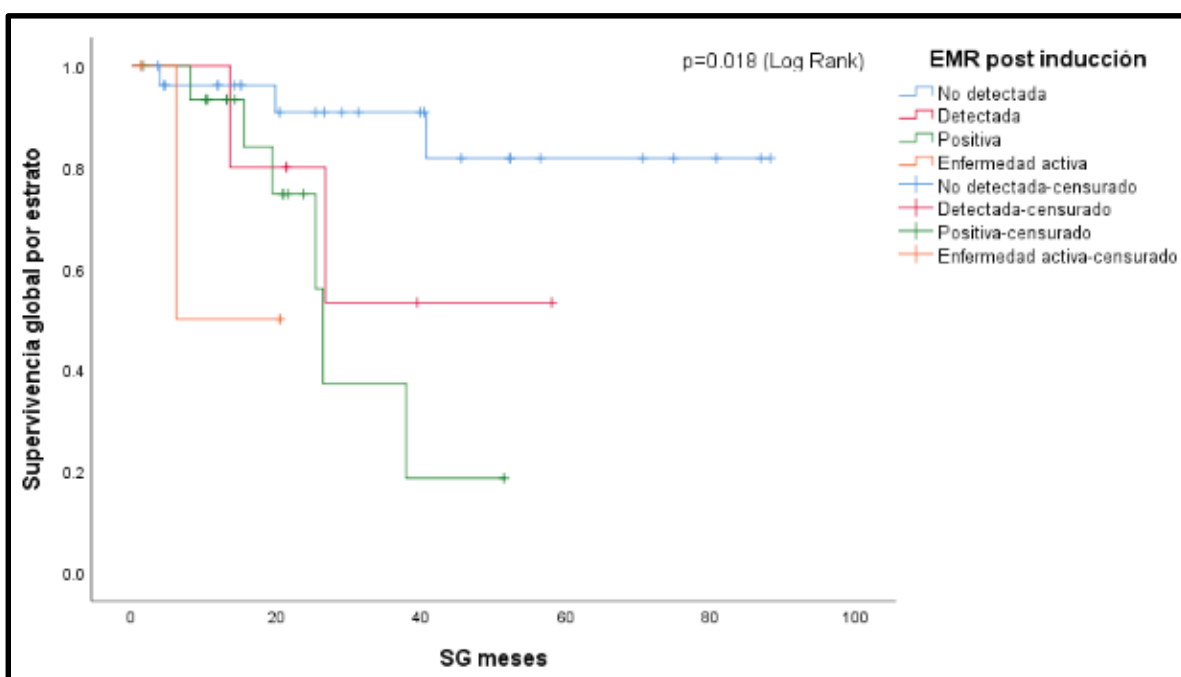


Figura 2. Supervivencia global según resultado de EMR post inducción.

En el análisis de los objetivos secundarios , la gráfica de supervivencia libre de progresión (SLP) mostró que el riesgo acumulado de recaída es mayor en pacientes con EMR detectada (Figura 3), de igual manera sin importar el nivel de enfermedad ( $p < 0.0001$ ) con una mediana de recaída en meses para no detectada de 55 meses , detectada de 27 meses, positiva de 23 meses y enfermedad activa de 0 meses, siendo la SLP de poco más del doble para los no detectados que detectados y positivos , los cuales tienen entre ellos una diferencia de solo 4 meses. Por su parte la supervivencia libre de evento (SLE), definiendo como evento a la pérdida de seguimiento , recaída o muerte , la supervivencia fue mayor para los pacientes con EMR no detectada , siendo estadísticamente significativa ( $p = 0.024$  Long Rank) con una mediana de evento 35 meses para no detectada vs 27.2 para detectada y 14.7 para positiva (Figura 4). Además se observó que el porcentaje de cambio del resultado EMR ( post inducción - post consolidación) fue del 100% en pacientes con EMR detectada al final de la inducción los cuales se negativizo al final de la consolidación sin embargo el impacto en la SG, SLP y SLE permaneció de manera negativa respecto a los no detectados (Figura 5).

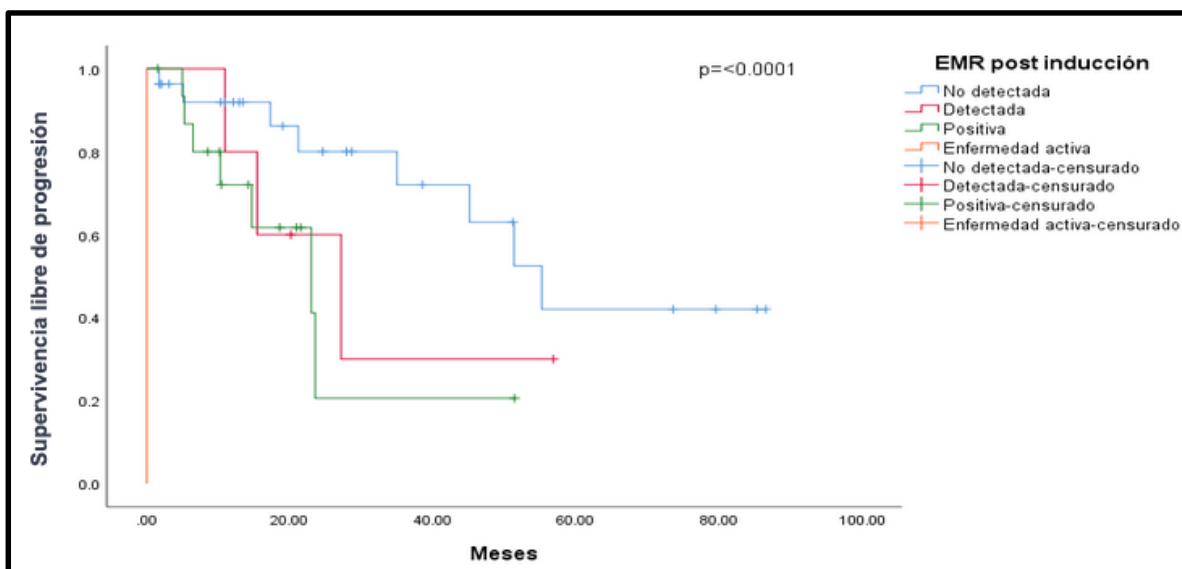


Figura 3. Supervivencia libre de progresión.

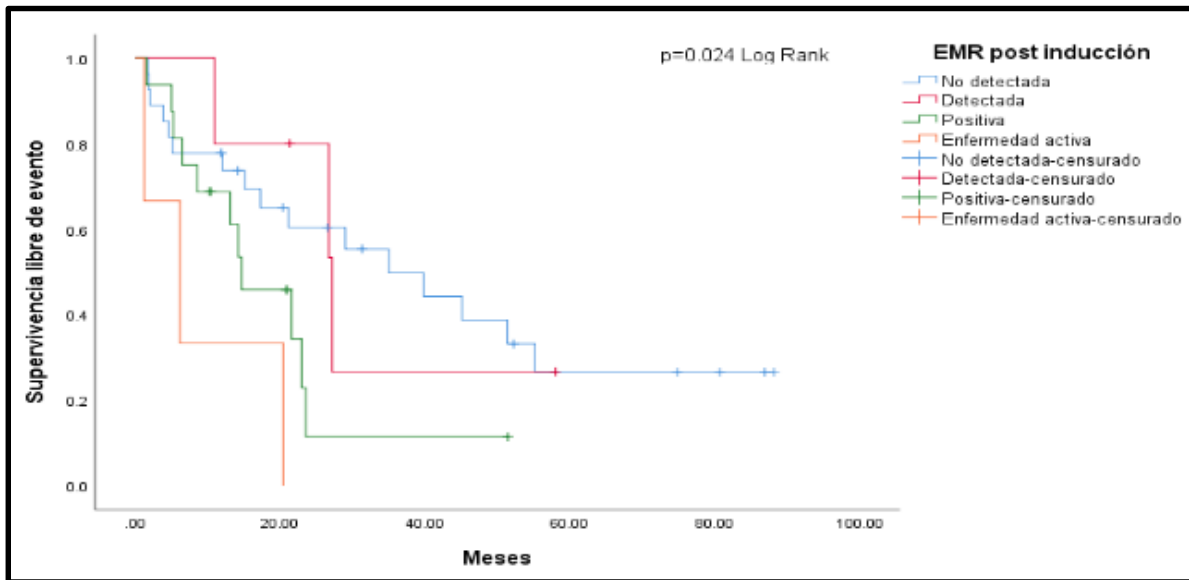


Figura 4. Supervivencia libre de eventos.

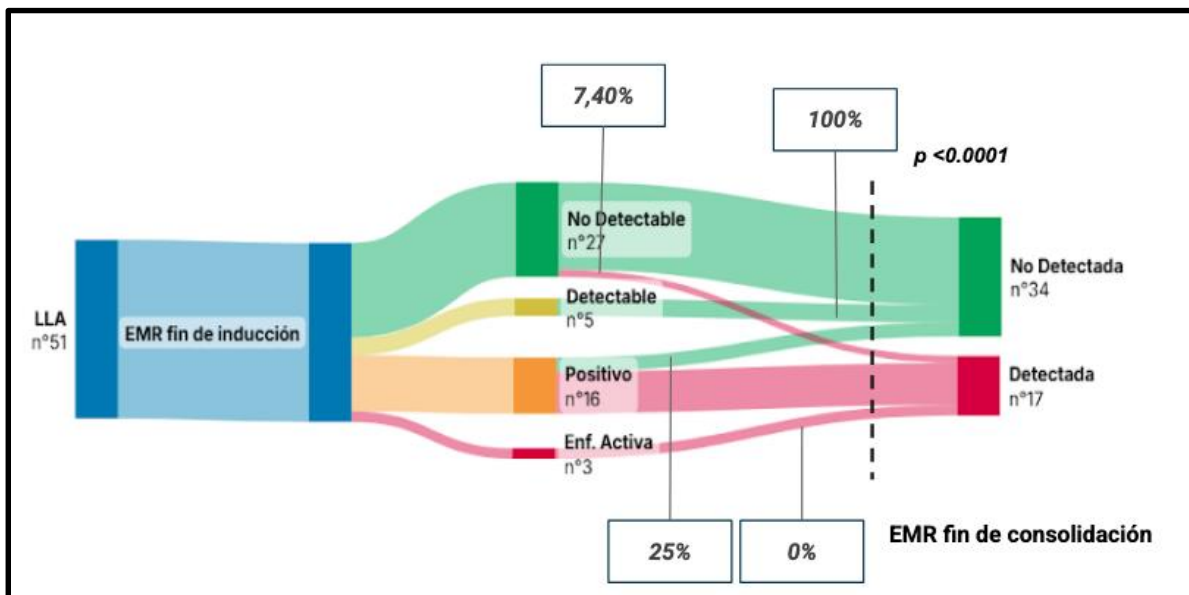


Figura 5. Porcentaje de cambio del resultado de EMR (post inducción - post consolidación).

## **X.-DISCUSIÓN**

Los resultados que se obtuvieron tras la realización de este trabajo demuestran de manera contundente que el resultado de la EMR evaluada por CFPG al final de la inducción es el principal factor pronóstico en pacientes con LLA. A pesar de que la cohorte fue heterogénea en las características clínicas basales, el comportamiento de la EMR se mantuvo como un predictor independiente de SG, con una razón de riesgo de 2.87 frente a otras variables de alto riesgo clásicas como hiperleucocitosis o expresión de CRLF2, cabe resaltar que respecto al pronóstico de riesgo por citogenética o molecular solo se contaba con la información del cromosoma filadelfia (por PCR o FISH) el cual clasifica la enfermedad como de riesgo estándar cuando viene como única translocación ya que cuando se acompaña de IKZF1+ o el paciente progreso de LMC confiere alto riesgo, sin embargo no contamos con dicha información.

Los pacientes con EMR detectable a cualquier nivel, incluso aquellos por debajo del umbral internacional de 0.01%, presentaron menor SG y SLE de manera significativa en comparación con los pacientes con EMR no detectada. Este hallazgo refuerza la evidencia de que la detección de enfermedad con técnicas más sensibles y por mínima que sea, tiene implicaciones pronósticas negativas, como lo han demostrado diversos estudios (14-17). En esta cohorte, los pacientes con EMR <0.01% mostraron una evolución similar a los EMR positivos >0.01%, lo que plantea la necesidad de revisar los puntos de corte actuales y considerar el valor como detectables y no detectables, ya que el impacto clínico negativo es adverso al detectar cualquier cantidad de enfermedad.

Esta información recolectada de nuestro centro que tiene una de las técnicas con mayor sensibilidad para detección de EMR (10-5 o 10-6), se correlaciona con lo encontrado en otros centros europeos y norteamericanos (GMALL, PETHEMA y Alliance) que han documentado que la EMR post inducción se correlaciona de forma más sólida con el desenlace que los factores clínicos o genéticos tradicionales. En particular, el estudio GMALL 07/03 que reportó tasas de recaída >60% en pacientes con EMR detectada tras la inducción, incluso en presencia de citogenética favorable (18). Resultados similares se han observado en series de la ECOG 1910 y del MD Anderson Cancer Center, donde la EMR negativa tras la inducción predijo una supervivencia global superior al 70% a 5 años, en contraste con menos del 30% en los EMR positivos (15, 19).



En el presente trabajo, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 55 meses en pacientes con EMR no detectada, mientras que los subgrupos con EMR detectable o positiva mostraron medianas de 27 y 23 meses, respectivamente. Estas diferencias se mantuvieron a pesar de que algunos pacientes negativizan posteriormente durante la consolidación, lo que sugiere que la cinética temprana de la respuesta (es decir, la velocidad de negativización de EMR) podría tener mayor valor pronóstico que el estado final tras múltiples líneas de tratamiento. Este concepto coincide con lo propuesto por Gökbuget et al. (20), quienes destacaron que los pacientes que logran negativizar la EMR de forma tardía conservan un riesgo intermedio de recaída, pese a la aparente respuesta completa. Este hallazgo de que los pacientes con EMR detectable post inducción tienen una SG, SLP y SLE significativamente menores, aún si se negativizan después, teniendo muchas implicaciones terapéuticas. Sustentando la necesidad de ajustar la intensidad del tratamiento de manera temprana, ya sea mediante el uso temprano de terapias dirigidas (como blinatumomab o inotuzumab ozogamicina) o considerar el TPH antes de presentar recaída clínica.

En esta cohorte, los pacientes con EMR positiva fueron los que más recibieron un TPH (43.8%), reflejando una estrategia adaptada al riesgo, sin embargo no fue del 100%, que con la información que aportó este estudio este subgrupo de pacientes deberán considerarse candidatos a TPH si el estado funcional lo permite. No obstante, los pacientes con enfermedad activa (>5% de blastos) no alcanzaron EMR negativa ni fueron candidatos a TPH, subrayando la necesidad de estrategias de rescate más efectivas para este subgrupo refractario. Estos datos son concordantes con lo observado en las series contemporáneas del MD Anderson y del grupo GRAALL, donde la EMR positiva persistente tras la inducción predice una mortalidad temprana y una baja probabilidad de consolidación con TPH (15, 21).

Además, la presencia exclusiva del marcador CRLF2 en pacientes con EMR positiva o enfermedad activa sugiere una posible asociación con la resistencia al tratamiento, lo cual coincide con reportes que relacionan la sobreexpresión de CRLF2 con mal pronóstico en LLA tipo B, particularmente en pacientes hispanos, lo cual abre la puerta a estrategias terapéuticas personalizadas basadas en cinética de la enfermedad (EMR pos inducción) inmunofenotipos, citogenética y hallazgos moleculares como un todo que debe incluirse en la ecuación para adaptar los tratamientos y perfilar a los pacientes a consolidaciones inmunológicas o TPH.

Entre las principales limitaciones de este trabajo se encuentra su diseño retrospectivo y observacional, que limita el control de variables confusoras y puede introducir sesgo de selección. Asimismo, el tamaño muestral relativamente reducido (n=51) y la heterogeneidad en los esquemas de inducción utilizados ya que en nuestro centro se adaptan según la edad (menor o mayor de 45 años) y esto puede afectar la potencia estadística para detectar diferencias sutiles entre subgrupos. La ausencia de análisis molecular detallado (p. ej., mutaciones en IKZF1, JAK2, o subtipos de fusiones de ABL) también limita la estratificación biológica más fina de los pacientes.

Sin embargo, pese a estas limitaciones, la consistencia de los hallazgos respecto a grandes estudios internacionales respalda la validez externa de los resultados y aporta evidencia relevante en nuestro centro hospitalario que pudiera replicarse a nivel latinoamericano donde el seguimiento de la EMR por CFPG aún enfrentan limitaciones logísticas y de acceso por los costos que estos conllevan. Siendo un estudio en población mexicana que confirma que lo encontrado en estudios internacionales también aplica a nuestra población donde las características raciales son más similares al resto de latinoamérica lo cual pudiera replicar estos hallazgos del impacto pronóstico de la EMR al final de la inducción.

## **XI.- CONCLUSIÓN**

Con este estudio se reafirma que la EMR post inducción es el predictor pronóstico más relevante en los pacientes con LLA, independientemente de las características clínicas iniciales. La detección de EMR, incluso por debajo del umbral tradicional, se asocia con menor SG, SLP y SLE, por lo que cualquier positividad debería considerarse clínicamente relevante, lo que nos debería llevar a dejar de usar el término de "EMR negativa pero detectada". Estos hallazgos respaldan el enfoque de terapia adaptada al riesgo y enfatizan la necesidad de incorporar técnicas de monitoreo más sensibles para detección de pacientes de mayor riesgo de recaídas, asimismo, el desarrollo de protocolos basados en el resultado de la EMR temprana que podría reducir la toxicidad en pacientes de bajo riesgo y, a la vez, intensificar la terapia o consolidar con TPH en quienes mantienen EMR detectable.

## **XII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Guías de la National comprehensive cancer network (NCCN) para el manejo de Leucemia Linfoblástica Aguda.
2. Logan AC. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: How low is low enough? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2022 Dec;35(4):101407. doi: 10.1016/j.beha.2022.101407. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36517126.
3. Elaine Coustan-Smith, Jose Sancho, Frederick G. Behm, Michael L. Hancock, Bassem I. Razzouk, Raul C. Ribeiro, Gaston K. Rivera, Jeffrey E. Rubnitz, John T. Sandlund, Ching-Hon Pui, Dario Campana; Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100 (1): 52–58. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0006>
4. 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. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0580.
5. Libro ASH pag 566 cap 20
6. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, Lüschen S, Pott C, Ritgen M, Scheuring U, Horst HA, Thiel E, Hoelzer D, Bartram CR, Kneba M; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2006 Feb 1;107(3):1116-23. doi: 10.1182/blood-2005-07-2708. Epub 2005 Sep 29. PMID: 16195338.
7. Sekiya Y, Xu Y, Muramatsu H, Okuno Y, Narita A, Suzuki K, Wang X, Kawashima N, Sakaguchi H, Yoshida N, Hama A, Takahashi Y, Kato K, Kojima S. Clinical utility of next-generation sequencing-based minimal residual disease in paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2017 Jan;176(2):248-257. doi: 10.1111/bjh.14420. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27861730.
8. Wood B, Wu D, Crossley B, Dai Y, Williamson D, Gawad C, et al. Measurable residual disease detection by high-throughput sequencing improves risk stratification for pediatric B-ALL. *Blood* 2018;131(12):1350–9.
9. Sala Torra O, Othus M, Williamson DW, Wood B, Kirsch I, Robins H, et al. Next-generation sequencing in adult B cell acute lymphoblastic leukemia patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(4):691–6.

10. Pulsipher MA, Carlson C, Langholz B, Wall DA, Schultz KR, Bunin N, et al. IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients. *Blood* 2015;125(22):3501–8.
11. Logan AC, Vashi N, Faham M, Carlton V, Kong K, Buno I, et al. Immunoglobulin and T cell receptor gene high-throughput sequencing quantifies minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia and predicts post-transplantation relapse and survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(9):1307–13.
12. Andrés Gómez-De León et al, Treatment of Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults with an Affordable Outpatient Pediatric Regimen, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.07.014>
13. Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131(14):1522–31.
14. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, Hartfield E, Hoelzer D. Minimal residual disease monitoring in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;133(14):1548–1563. doi:10.1182/blood-2018-11-882993.
15. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, Sasaki K, Cortes JE, Thomas DA, et al. Prognostic significance of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):989–1001. doi:10.1200/JCO.20.02515.
16. Short, Nicholas & Jabbour, Elias & Macaron, Walid & Jain, Nitin & Haddad, Fadi & Loghavi, Sanam & Kadia, Tapan & Kebriaei, Partow & Kugler, Eitan & Matthews, Jairo & Garriss, Rebecca & Ravandi, Farhad & Kantarjian, Hagop. (2025). Prognostic impact of early NGS MRD dynamics and cytomolecular risk in newly diagnosed B-cell ALL. *Blood Cancer Journal*. 15. 10.1038/s41408-025-01373-y.
17. Weng XQ, Shen Y, Sheng Y, Chen B, Li JM, Mi JQ, et al. Prognostic significance of monitoring leukemia-associated immunophenotypes by eight-color flow cytometry in adult B-acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2013;3:e133. doi:10.1038/bcj.2013.31.
18. Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood*. 2007;109(3):910–915. doi:10.1182/blood-2006-07-037093.

19. Richter, D., Stock, W., DeAngelo, D. J., et al. "Blinatumomab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for newly diagnosed B-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults (ECOG-ACRIN E1910): a randomized, phase 3 trial." *New England Journal of Medicine*. 2024; 390(1): 49–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310569>.
20. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;120(9):1868–1876. doi:10.1182/blood-2011-09-377713.
21. Beldjord, K., Chevret, S., Asnafi, V., Huguet, F., Boulland, M. L., Leguay, T., Thomas, X., Cayuela, J. M., Grardel, N., Chalandon, Y., & Dombret, H. (on behalf of the GRAALL group). "Molecular response to chemotherapy and outcome in adult acute lymphoblastic leukemia: A prospective study from the GRAALL." *Blood*. 2014; 123(24): 3711–3719. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550020>

### **XIII.-GLOSARIO**

AYA: Adolescents and young adults

CFPG: Citometría de Flujo de Próxima Generación.

EMR: Enfermedad Medible Residual.

ER: Enfermedad refractaria

H0: Hipótesis Nula.

H1: Hipótesis Alternativa .

HR: Hazard-Ratio

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

MO: Médula ósea

OMS: Organización Mundial De la Salud

PCR: Polymerase Chain Reaction.

QT: Quimioterapia.

RC: Respuesta completa.

RCi: Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta.

RE: Riesgo Estándar.

RQ-PCR: Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction

RR: Riesgo de Recaída

SG: Sobrevida Global.

SLE: Sobrevida Libre de Evento.

SLL: Sobrevida Libre de Leucemia.

SNC: Sistema Nervioso Central

SPG: Secuenciación de Próxima Generación.

#### **XIV.- RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Nombre: Francisco Javier Rubio Macías.

Candidato para el grado de subespecialista en hematología.

Tesis: SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PERSONAS CON LLA Y ENFERMEDAD MEDIBLE RESIDUAL SEGÚN LOS LÍMITES INTERNACIONALES VS AQUELLOS NO DETECTABLE POR CITOMETRÍA DE FLUJO DE PRÓXIMA GENERACIÓN AL FINAL DE LA INDUCCIÓN.

Campo de estudio: Ciencias de la Salud.

Datos personales: Nací en Guadalajara, Jalisco, México el 21 de abril de 1993, hijo de Francisco Javier Rubio Cervantes y Susana Macías Uviedo, esposo de Eunice Alejandra Real Santos y padre de dos hijos Francisco Javier y Camila Alejandra Rubio Real.

Educación: Egresado de la Universidad Guadalajara, con el grado de Médico Cirujano y Partero en el año 2018

Especialización en Medicina Interna en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Avalado por la universidad de Guadalajara en el 2023.

Actualmente residente de Hematología Clínica en el Hospital Universitario “ Dr. José Eleuterio González ” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde el año 2023