



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

TESIS:

**Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos
con Leucemia Linfoblástica Aguda a quienes se les
administró Blinatumomab, Cohorte retrospectiva.**

Que para obtener el título en
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Cristal Lucero Hernández Soriano

TUTOR DE LA TESIS:

MTRA. Silvia García

Folio RPI * De Registro de Protocolo*
265.2022

Facultad de Medicina



Ciudad de México, julio de 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título de tesis:

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA A QUIENES SE LES ADMINISTRÓ
BLINATUMOMAB, COHORTE RETROSPECTIVA
Folio RPI * De Registro de Protocolo*
265.2022**



Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



Dr. José Luís Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza

Jefe de Servicio



Dr. José Antonio Venta Sobero
Encargado del Departamento de Neurología Pediátrica

Profesor Titular del Curso



Dr. José Antonio Venta Sobero
Profesor titular del curso de Neurología Pediátrica avalado por la UNAM

Asesor de Tesis



Dra. Silvia García
M.Sc. en Ciencias Médicas. Neurología Adultos

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por haberme formado como la persona que soy, mis logros se los debo a ustedes incluyendo éste. Gracias por su cariño, su comprensión y estímulo constante, además de su apoyo incondicional.

Un reconocimiento a mis hermanos Julio, Selene y Miguel por el apoyo incondicional que me han brindado.

A mis maestros por transmitirme sus conocimientos y enseñarme todo lo que sé, y sobre todo por guiarme para ser un mejor profesional, fortaleciendo en mí el humanismo para poder atender a los pacientes.

Mi especial agradecimiento a cada uno de los niños que formaron parte de este estudio y demostraron ser ejemplo de lucha y fortaleza, pero sobre a aquellos que desafortunadamente ya no están con nosotros.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	6
Resumen.....	7
Introducción.....	8
Antecedentes.....	11
I. Tipos de inmunoterapias.....	13
A. <i>Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR)..</i>	13
B. <i>Anticuerpos biespecíficos de redirección de células T.....</i>	14
II. Neurotoxicidad asociada a la administración de inmunoterapia.....	16
A. <i>Neurotoxicidad asociada a células CAR T</i>	16
B. <i>Neurotoxicidad por anticuerpo acoplador biespecífico de células T (BiTE)</i>	17
III. Toxicidad no neurológica por anticuerpos específicos de redirección de células T.....	20
Planteamiento del problema.....	23
Justificación.....	25
Hipótesis.....	27
Objetivos.....	27
Metodología de la Investigación.....	28
Aspectos éticos.....	32
Condiciones de bioseguridad	33
Recursos.....	33
Aportación o beneficios para el Instituto	34
Perspectivas.....	34
Resultados	35
Discusión.....	43
Conclusiones.....	47
Referencias bibliográficas	48

ABREVIATURAS

LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
R/R	Recaída/ Refractaria
LLA R/R	Leucemia Linfoblástica Aguda en recaída/ refractaria
CAR-T	Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
ICI	Inhibidores del punto de control inmunitario
CRS	Síndrome de liberación de citoquinas
IFN- γ	Interferón- γ
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
ASBMT	Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula
ICANS	Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias
ASTCT	Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular
BCP-ALL	Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
BiTE	Anticuerpo acoplador biespecífico de células T
MRD	Enfermedad residual mínima
CTCAE	Criterios Terminológicos Comunes de Acontecimientos Adversos
NCI	Instituto Nacional de Cáncer
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
SEHOP	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica

Resumen

Antecedentes. La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es causa de morbilidad y mortalidad elevada en los niños, con manifestaciones neurológicas (MN) frecuentes, particularmente en su recaída. Los anticuerpos monoclonales como el Blinatumomab han revolucionado el panorama terapéutico en la recaída.

Objetivo. Analizar las MN en niños en recaída de LLA a quienes se les administró Blinatumomab vs tratamiento estándar.

Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo y analítico en niños con LLA en recaída tratados con Blinatumomab del 1 de mayo de 2018 al 30 de abril de 2022. Se revisaron todos los casos de leucemias agudas y se seleccionó el grupo que había presentado recaída, éstos a su vez se clasificaron en niños que recibieron Blinatumomab y quienes recibieron quimioterapia estándar.

Resultados. Se revisaron 303 expedientes de niños con leucemia aguda, 77 (25.41%) tuvieron recaída, de ellos 71 (23.4%) con LLA con edad de 8.2 ± 4.67 años y relación H/M de 1.33/1; 19 recibieron Blinatumomab vs 52 tratamiento estándar. El tipo de leucemia más común fue LLA tipo 2 (57.7%) seguida de LLA1 en ambos grupos. Los sitios más frecuentes de recaída fueron médula ósea (MO) y Sistema Nervioso Central (SNC). Las MN con quimioterapia estándar fueron en 28/52 (53.84%) niños vs 9/19 (47.36%) del grupo tratado con Blinatumomab, de éstos en el 15.8% ocurrieron durante la administración del fármaco. El deterioro del estado de alerta fue significativamente mayor entre niños del grupo control (16/0) $p < 0.006$. El 32.4% ($n=23$) del total de niños con recaída fallecieron 6/19 (31.57%) tratados con Blinatumomab vs 17/52 (32.69%) del grupo control $p < 0.929$.

Conclusiones. LLA tipo 2 fue el tipo de leucemia más común en los niños estudiados; 23.4% de niños con LLA tuvieron recaída. El deterioro del estado de alerta fue significativamente mayor entre niños del grupo control el resto de las MN fueron igual para ambos grupos.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda en niños; recaída, manifestaciones neurológicas, Blinatumomab.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el tipo de cáncer infantil más frecuente. Existen distintas formas de clasificar a las leucemias linfoblásticas agudas, la clasificación Franco-Americano-Británica (FAB) reconoce tres subtipos de LLA: L1 (típica, corresponde al 30% de las LLA), L2 (atípica, 60%) y L3 (leucemia similar al linfoma de Burkitt, 10%) (1). La OMS incorpora la inmunofenotipificación y la citogenética, mediante inmunofenotipado, el 75 % de la LLA surge a partir de progenitores de células B y el 25 % de células T (1,2).

La LLA se origina a partir de la transformación maligna de precursores linfoides de linaje B y T y se desencadena por una serie de aberraciones genéticas que incluyen translocaciones cromosómicas, mutaciones y aneuploidías en genes responsables de la regulación del ciclo celular y el desarrollo de células linfoides (2). Se caracteriza por un crecimiento autónomo y desmedido de formas inmaduras de leucocitos (blastos) provenientes de una clona maligna que terminan por volverse la estirpe predominante en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos, con la consecuente disminución del resto de las series hematopoyéticas (2,3). La tasa de supervivencia a los 5 años es de alrededor del 90% en niños y del 75-85% en adolescentes (2), sin embargo, este patrón se observa en países desarrollados ya que en los países en vías de desarrollo es común la ausencia de registros poblacionales de cáncer o el sub-registro de la enfermedad, de tal manera que se desconocen las verdaderas dimensiones del problema.

Se estima que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año (4), en los últimos 60 años, la supervivencia libre de eventos (enfermedad) a 5 años ha aumentado entre 10% a 90% en niños gracias al desarrollo de nuevos fármacos y la adopción de terapias de precisión adaptada al riesgo de cada niño, desafortunadamente y pese a este importante avance en el manejo de las LLA la recaída ocurre en alrededor del 15 al 20% de los casos pediátricos con una supervivencia a 5 años en la primera recaída de alrededor del 50%, que junto con

una alta tasa de desarrollo de quimio-resistencia y el fracaso del tratamiento lleva a la muerte a estos niños (2,5,6).

La LLA refractaria se caracteriza por una sensibilidad deficiente a los fármacos quimioterapéuticos de uso común, una baja tasa de remisión clínica y supervivencia significativamente más corta. La leucemia aguda refractaria puede definirse como la que tiene, al menos, una de las siguientes condiciones: (1) fracaso de la terapia de inducción inicial o después de dos o más ciclos de tratamiento; (2) recurrencia temprana en menos de 6 meses después de la primera remisión y (3) ineficacia a la respuesta a la quimioterapia de inducción después de la recurrencia (7). Los pacientes con LLA refractarios o en recaída (R/R) representan una subpoblación de pacientes con pobre pronóstico y tasas de curación <40%, los factores determinantes epidemiológicos y biológicos asociados al fracaso del tratamiento de inducción no están bien definidos (8).

La recaída ocurre predominantemente en la médula ósea (hasta un 65 %) y el 16% son recaídas combinadas en la médula ósea y Sistema Nervioso Central (SNC), del 2 al 5% es testicular. Existen sitios de recaídas infrecuentes como el nervio óptico (NO), mama, hueso, etc., la mayoría de los sitios atípicos de recaída se identifican después de una recaída hematológica o como un hallazgo de autopsia y con frecuencia suelen ser clínicamente asintomáticos (9).

No existe un tratamiento estándar para los pacientes con LLA R/R y teniendo en cuenta que la causa de la recaída está relacionada con la quimiorresistencia y que los regímenes de quimioterapia modernos han alcanzado los límites de tolerancia para la LLA en recaída o refractaría, es preciso recurrir a la quimioterapia en conjunto con terapia individualizada y precisa basada en inmunoterapia (10).

Las nuevas terapias dirigidas al sistema inmunitario, incluidos los medicamentos dirigidos a antígenos asociados a células B como CD20, CD19 y CD22, pueden revertir potencialmente la quimiorrefractoriedad de las células LLA-B a través de

mecanismos de acción moleculares y potencialmente lograr erradicar la enfermedad mínima residual (EMR), lo que permite que más pacientes reciban Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH) alogénico en un estado negativo de EMR, y obtener mejores resultados clínicos (11).

En la enfermedad refractaria primaria y conforme a un mayor número de recaídas ocurrentes el pronóstico se torna sombrío, incluso con tratamiento intensivo de quimioterapia y TCH alogénico (6); en este contexto, el Blinatumomab (un activador de células T biespecífico) adquiere un papel preponderante ya que ha demostrado mayor eficacia y mejor tolerancia y se ha invocado como un tratamiento puente del TCH, por lo que se ha posicionado en una alternativa a ensayar.

La participación del Sistema Nervioso en la LLA del niño es altamente prevalente tanto por efectos del comportamiento propio de la enfermedad como por el efecto deletéreo del tratamiento aunque habitualmente (12). El paciente pediátrico con LLA y recaída ya ha recibido tratamiento inductor de remisión lo que le confiere *per se* un mayor riesgo que, aunado al tiempo de enfermedad, al manejo propio de la recaída y a que la infiltración del SNC configura a estos niños de alto riesgo para desarrollar manifestaciones neurológicas (MN); sin embargo, de acuerdo al perfil del Blinatumomab es de esperarse que cuando éste se use en manejo de la recaída podría ser menor el involucro neurológico que con los tratamientos convencionales (13).

ANTECEDENTES

La supervivencia de los pacientes con LLA ha mejorado significativamente con el uso de regímenes intensivos de tratamiento multimodalidad, incluyendo quimioterapia, trasplante de células hematopoyéticas y radioterapia cuando está indicado (14).

El tratamiento de primera línea (terapia estándar) para la LLA regularmente se divide en cuatro fases que involucra de 2 a 3 años: inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento a largo plazo (15), cada fase incluye medicamentos específicos, ver tabla 1.

Tabla 1. Tratamiento de primera línea de la leucemia linfoblástica aguda (15).

Inducción*	Consolidación‡	Intensificación*	Mantenimiento*
Glucocorticoides Vincristina L- asparaginasa Antracíclico Quimioterapia intratecal†	Glucocorticoides Dosis altas de metotrexato y citarabina L- asparaginasa Quimioterapia intratecal†	Glucocorticoides Vincristina L- asparaginasa Antracíclico Quimioterapia intratecal†	Glucocorticoides Metotrexato Mercaptopurina Vincristina Quimioterapia intratecal†

*Los inhibidores de la tirosina quinasa se administran durante cada fase del tratamiento en la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo. †La quimioterapia intratecal consiste en metotrexato solo o combinado con citarabina e hidrocortisona. ‡El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es opcional después de la consolidación.

El TCH alogénico se considera el tratamiento de consolidación estándar en pacientes de alto riesgo que se encuentran en condiciones de recibirlo y tienen un donante disponible (16); se recomienda como tratamiento de consolidación de primera línea para pacientes con LLA con cromosoma Filadelfia negativo y enfermedad residual mínima persistente después de la inducción o consolidación y en pacientes con LLA en recaída o refractarios que lograron la segunda remisión completa (17).

La radiación craneal se utiliza para evitar que las células leucémicas se propaguen al SNC (profilaxis SNC) o para tratar la leucemia que se ha propagado a este. Se ha utilizado de forma rutinaria para pacientes con alto riesgo inicial, incluidas las

leucemias linfoblásticas de células B y T de alto riesgo y la enfermedad positiva para el SNC; su papel ha disminuido en las últimas décadas con la mejora de la terapia sistémica (14). La irradiación testicular se empleó en pacientes con leucemia testicular en recaída, pero los estudios han demostrado la falta de beneficios para este enfoque (11,14). La radiación corporal total junto con altas dosis de quimioterapia citotóxica se usa para eliminar la médula nativa para el rescate de las células madre, y la posibilidad de que las células madre donantes proporcionen una respuesta inmunológica contra las células leucémicas restantes (14,16).

Los enfoques de terapia dirigida a antígenos específicos han mejorado significativamente el pronóstico de la BCP-ALL (Leucemia Linfoblástica Aguda de precursores de células B) pediátrica recidivante/refractaria durante la última década. Los nuevos agentes para el tratamiento de la LLA son los anticuerpos monoclonales, los inmunomoduladores y la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T); además, existen varios fármacos nuevos dirigidos a vías moleculares implicadas en la proliferación de células leucémicas (2).

La inmunoterapia se ha posicionado como un poderoso enfoque terapéutico en muchas áreas de la oncología clínica y la hematología; la aprobación de ipilimumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor de células inmunitarias CTLA-4, marcó el comienzo de la era de los inhibidores de puntos de control inmunitarios (18). El advenimiento de inmunoterapias novedosas, como los anticuerpos monoclonales como el Blinatumomab (un activador de células T biespecífico), Inotuzumab (un conjugado de fármaco de anticuerpo anti-CD22) y la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (tisagenlecleucel, terapia de células T adoptivas dirigida a CD19) han revolucionado el panorama terapéutico en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células B en recaída/refractaria, pero puede asociarse y sumarse a toxicidad (19).

La administración de estas inmunoterapias está sujeta a una rigurosa selección de pacientes y su uso se asocia con complicaciones neurológicas de entre 15-20%,

que requieren una acción inmediata y medidas terapéuticas adecuadas en solo 3% se asocian a mortalidad (20,21).

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario pueden causar diversos déficits neurológicos principalmente alteraciones de la integridad del sistema nervioso periférico que incluyen radiculopatías, neuropatías, miopatías y síndromes miasténicos; los efectos secundarios que afectan al SNC son menos frecuentes, pero pueden dar lugar a síntomas y síndromes clínicos graves (19,21).

I. Tipos de inmunoterapias

A. Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR)

La administración de células T con CAR produce remisiones duraderas en muchos pacientes. La administración de células T modificadas genéticamente, listas para activarse inmediatamente después del reconocimiento del antígeno, puede provocar efectos no deseados, entre estos, síndrome de liberación de citoquinas (CRS), una respuesta inflamatoria sistémica. El CRS es el resultado de una expresión supra fisiológica de varias citoquinas inflamatorias y sus correspondientes receptores que incluyen, IL-6 y su receptor soluble, receptor de IL-2 soluble, IFN- γ y Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Además, tras la participación de otras células inmunitarias (espectadoras) se pueden secretar citocinas inflamatorias adicionales a niveles muy elevados que contribuyen un proceso de inflamación sistémica (22,23).

La Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (ASTCT) ha desarrollado una puntuación que permite clasificar la CRS utilizando 3 parámetros: fiebre, hipotensión e hipoxia; el CRS leve o grado 1, las manifestaciones más graves se clasifican como grado 2, 3 o 4. El CRS puede manifestarse poco tiempo después de su administración y se caracteriza por fiebre, taquicardia, taquipnea, hipotensión arterial e hipoxia con insuficiencia orgánica subsiguiente (18), estos pacientes suelen tener niveles séricos elevados de IL-6; el Tocilizumab (anticuerpo

monoclonal que interfiere con la señalización de IL-6 al bloquear la IL-6 receptor) es el tratamiento estándar además de la administración de esteroides. Se puede, considerar utilizar otros fármacos que interfieren la señalización de IL-6, por ejemplo, Siltuximab, que se une a la IL-6 (18,24,25).

B. Anticuerpos biespecíficos de redirección de células T

Los anticuerpos biespecíficos poseen la capacidad de unirse de manera específica y simultánea a dos antígenos diferentes o dos sitios de un mismo antígeno. Actúan como puente de las células T a sus dianas; por lo general, los anticuerpos biespecíficos se unen a un antígeno, que se expresa específicamente en una célula tumoral y CD3 en las células T mediante otro dominio (26,27). El objetivo de los BiTE (Anticuerpo acoplador biespecífico de células T) es activar las células T y acercarlas a una célula tumoral, lo que permite la eliminación inmediata de células tumorales. Pese a que han explorado varios anticuerpos biespecíficos, solo el Blinatumomab se ha aprobado para pacientes con LLA de células B resistente al tratamiento (28,29).

Blinatumomab es un activador biespecífico de células T con dos fragmentos Fv monocatenarios diferentes que se unen a los antígenos CD3 de células T y CD19 de células B. Fue aprobado en 2017 por la FDA y la EMA para el tratamiento de adultos y niños con leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante o refractaria; en 2018, la FDA amplió la aprobación para EMR (15). Los resultados alentadores con Blinatumomab en adultos con LLA promovieron su uso en niños con mayor esperanza de vida que los adultos, posicionándose como un nuevo modelo terapéutico de gran eficacia con un buen perfil de seguridad (19,30).

Los pacientes con LLA de precursores B con enfermedad refractaria o en recaída pueden recibir 2 ciclos de tratamiento; un ciclo de tratamiento consta de 28 días (4 semanas) de perfusión continua. Cada ciclo de tratamiento está separado por un intervalo de 14 días (2 semanas); los pacientes que han alcanzado la remisión

completa después de 2 ciclos pueden recibir hasta 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación con Blinatumomab, con base a la ponderación de beneficio/riesgo individual. La dosis diaria recomendada depende del peso del paciente (Tabla 3), enfermos con un peso igual o superior a 45 kg reciben una dosis fija, mientras que, en pacientes con un peso inferior a 45 kg la dosis se calcula por metro cuadrado de superficie corporal con dosis tope de 9 y 28 µg/día dependiendo de los días del ciclo (31). Tabla 2.

Tabla 2. Dosis recomendada de Blinatumomab para la LLA de precursores B con enfermedad en situación refractaria o en recaída (19)

Peso	Ciclo 1			Ciclos posteriores	
	Días 1-7	Días 8-28	Días 29-42	Días 1-28	Días 29-42
Peso ≥ 45 Kg (dosis fija)	9 µd/día vía perfusión continua	28 µd/día vía perfusión continua	Intervalo de 14 días sin tratamiento	28 µd/día vía perfusión continua	Intervalo de 14 días sin tratamiento
Peso < 45 Kg (dosis en función al IMC)	5 µd/m ² /día vía perfusión continua (no se debe superar los 9 µd/día)	15 µd/m ² /día vía perfusión continua (no se debe superar los 28 µd/día)		15 µd/m ² /día vía perfusión continua (no se debe superar los 28 µd/día)	

Recomendaciones sobre premedicación y medicación adicional. - En pacientes adultos, se deben administrar 20 mg de dexametasona por vía intravenosa 1 hora antes del inicio de cada ciclo de tratamiento con Blinatumomab. En pacientes pediátricos, se deben administrar 10 mg/m² de dexametasona (sin superar los 20 mg) por vía oral o intravenosa de 6 a 12 horas antes del inicio de Blinatumomab (ciclo 1, día 1). A continuación, se deberán administrar 5 mg/m² de dexametasona por vía oral o intravenosa en los 30 minutos antes del inicio de Blinatumomab (ciclo 1, día 1). Se recomienda el uso de antipiréticos para reducir la pirexia durante las primeras 48 horas de cada ciclo de tratamiento (31). Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal (QT IT) antes y durante el tratamiento con Blinatumomab para prevenir la recaída de la LLA en el SNC (31).

II. Neurotoxicidad asociada a la administración de inmunoterapia

A. Neurotoxicidad asociada a células CAR T

La neurotoxicidad puede ocurrir en paralelo o independientemente del CRS, explicada al menos parcialmente por la adhesión inducida por Blinatumomab de las células T a las células endoteliales (32). Esta condición se reconoció como una complicación importante y frecuente en pacientes que reciben terapia con células CAR T, cuya manifestación clínica se denomina “síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias” (ICANS); ocurren en alrededor del 50% de los pacientes que reciben esta terapia, suele aparecer en torno al día 3 después de la infusión de células T y perdura por 2 semanas (22). El diagnóstico de ICANS puede ser desafiante en pacientes que paralelamente padecen CRS, los síntomas de encefalopatía difusa pueden observarse de manera similar con o sin fiebre alta; donde la activación endotelial y la alteración de la integridad de la barrera hematoencefálica se han evocado como mecanismo fisiopatológico subyacente del ICANS (26,29); ésta última produce edema cerebral, isquemia tisular y hemorragia; no hay asociación entre la gravedad de los síntomas neurológicos y el recuento de linfocitos o de células CAR T en el LCR, aunque se observan niveles elevados de citocinas proinflamatorias (26).

Clínicamente, el ICANS se presentan con confusión, delirio y alucinaciones hasta, en casos graves, coma a causa de encefalopatía difusa; algunos pacientes sufren crisis epilépticas, afasia, mioclonías y otros déficits focales; pocos casos han muerto, de ellos, la mitad fue por edema cerebral. Hay que hacer una vigilancia especial en aquellos niños con historia de procesos neurológicos previos al tratamiento. El electroencefalograma (EEG) muestra frecuencias lentas generalizadas características de las encefalopatías difusas. La resonancia magnética del cerebro, en los casos leves suele ser normal y en casos graves mostrar hiperintensidades T2/FLAIR inespecíficas en varias regiones con edema generalizado (26,29). La escala de CARTOX-10 es un instrumento útil para clasificar la gravedad de las complicaciones neurológicas por CAR T, asigna puntos a ítems

que exploran orientación, nominación, la escritura y la capacidad sustracción, acuerdo al total de puntos, el ICANS se clasifica el grado de severidad que va de 1 al 5 (14).

El tratamiento de ICANS todavía es motivo de controversias pero los esteroides son el pilar terapéutico, mientras que el bloqueo de IL-6R con Tocilizumab no ha sido benéfico; la terapia de apoyo incluye el manejo convencional del edema cerebral severo, medicamentos anticrisis donde se prefieren los de nueva generación (25,26).

B. Neurotoxicidad por anticuerpo acoplador biespecífico de células T (BiTE)

Los efectos secundarios neurológicos son una de las toxicidades más temidas con Blinatumomab, lo que lleva tanto a la interrupción como a la suspensión del fármaco, sin embargo, se ha informado recuperación en la mayoría de los pacientes (22). Cuando se utiliza en niños con LLA de precursores B en primera recaída de alto riesgo, se recomienda la hospitalización durante los 3 primeros días del ciclo, en niños con historia o presencia de enfermedad del SNC este periodo debe prolongarse durante 14 días del primer ciclo; para el segundo ciclo, se recomienda la hospitalización como mínimo 2 días; la tolerancia a Blinatumomab durante el primer ciclo es el indicador para la toma de decisiones (31).

Fisiopatología. - El mecanismo preciso de neurotoxicidad por Blinatumomab no es claro; se ha reportado que más de dos tratamientos de rescate previos y la historia de cuadros neurológicos se asociaron con una mayor neurotoxicidad y que los niveles elevados de IL-6 y carga tumoral alta al inicio del tratamiento no tuvieron asociación con la gravedad (22). Sin embargo, es plausible que las alteraciones de la barrera hematoencefálica debidas al tratamiento o la enfermedad y la liberación de citoquinas al unirse a las células CD19 positivas en el SNC, puedan ser el mecanismo subyacente o al menos coadyuven a su presentación (22,27,33).

La acción del Blinatumomab (activación de células T biespecífico para CD3 y CD19) da como resultado lisis tumoral, la fusión de la *perforina* con la membrana de las células T y la consecuente liberación de gránulos citotóxicos que provocan la lisis de las células tumorales, lo que explica cuadros como el CRS y fenómenos neurológicos asociados a su uso (19). Jain y Litzow (33) en su revisión señalan que, la unión al anti-CD3 de las células T activa e induce lisis mediada por la entrada de *granzimas* a las células de LLA diana y la posterior apoptosis.

Cuadro clínico. - La historia de eventos neurológicos previos puede estar asociada con un mayor riesgo de neurotoxicidad por lo que es prudente considerar este grupo de pacientes como de riesgo alto; en tanto que, la carga de la enfermedad o el nivel de dosificación no parecen estar asociados con la aparición de sintomatología neurológica con Blinatumomab, desafortunadamente tampoco hay biomarcadores que predigan la su aparición o su presencia (22); el inicio de los síntomas es típicamente en la primera semana; pueden presentarse temblores, agrafia, cefalea, delirio, parestesias, disartria, afasia, encefalopatía, amnesia, crisis epilépticas u otros síntomas neuropsiquiátricos; consistentemente son más comunes en el primer ciclo (22,33,34).

Lee et al (24), observaron en una cohorte de 27 niños donde 14 fueron tratados con Blinatumomab, complicaciones en el 50%; CRS en 33.3% y fue grave en solo un paciente; neurotoxicidad en 22.2%. Los síntomas neurológicos graves grado 3 o 4 (potencialmente mortales) por Blinatumomab que incluyeron encefalopatía, crisis epilépticas, trastornos del lenguaje, alteraciones la conciencia (confusión y desorientación) y trastornos de la coordinación y del equilibrio, si bien se observaron casos durante las primeras 24 h, la mayoría ocurrió durante las 2 primeras semanas de tratamiento y revirtieron con la suspensión del mismo (24).

Los pacientes con historia de signos y síntomas neurológicos de cualquier causa, como se ha observado en otros estudios, como hipoestesia, hiporreflexia, temblores, disestesia, parestesia y alteración de la memoria mostraron mayor tasa de acontecimientos neurológicos, en la mayoría, se observaron durante el primer

ciclo de tratamiento; cabe señalar que pacientes con procesos neurológicos mayores como epilepsia, déficit motor, afasia, infarto cerebral, lesiones cerebrales graves, demencia, Enfermedad de Parkinson, Síndrome Cerebral Orgánico y psicosis, fueron excluidos de los estudios clínicos (31).

Stein et al (22), analizaron 98 enfermos con complicaciones neurológicas relacionadas con la administración de Blinatumomab, los diagnósticos más frecuentes fueron encefalopatía con alteración de la conciencia, confusión, mareos, cefalea y temblores en la mayoría los síntomas neurológicos fueron leves.

Tratamiento de neurotoxicidad por Blinatumomab. - La mayoría de los ensayos incorporaron la interrupción del fármaco para los eventos graves grado ≥ 3 y suspensión permanente para los eventos grado ≥ 4 . Se recomienda suspender el Blinatumomab para la toxicidad grado 3 hasta que se observe una mejoría a \leq grado 1 durante tres días consecutivos, momento en el que se puede reanudar a 9 $\mu\text{g}/\text{día}$ y escalar a 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer (19,35), sin embargo, si se presenta nuevamente neurotoxicidad con 9 $\mu\text{g}/\text{día}$, el fármaco debe suspenderse permanentemente (tabla 4) o si la toxicidad de grado 3 tarda más de 7 días en resolverse o se presentan crisis epilépticas (19).

Los esteroides son la piedra angular del tratamiento de la toxicidad neurológica, se recomiendan en cuadros graves. El tratamiento sintomático con fármacos anticrisis es apropiado pero no se recomiendan como profilácticos dada la baja incidencia de crisis epilépticas con Blinatumomab (33).

Leucoencefalopatía, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Se han observado cambios en la resonancia magnética cerebral de leucoencefalopatía en pacientes tratados con Blinatumomab, especialmente en pacientes habían recibido irradiación craneal y quimioterapia con metotrexato sistémico a dosis altas o citarabina intratecal; el significado de estas imágenes aún está por definirse, sin embargo, ante su presencia una vigilancia neurológica estrecha es obligada (31).

Tabla 3. Grados severos de toxicidad por Blinatumomab de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes de Eventos Adversos

Efecto adverso	Grado*	En pacientes con peso igual o más de 45 k	En pacientes con peso inferior a 45 k
Síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral	Grado 3	Interrumpir Blinatumomab una vez resuelto, reiniciar a 9 µg/día, escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no se presenta	Interrumpir Blinatumomab una vez resuelto, reiniciar 5 µg/m2/día, escalar a 15 µg/m2/día después de 7 días si la toxicidad no se presenta
	Grado 4	Discontinuar Blinatumomab permanentemente.	Discontinuar Blinatumomab permanentemente.
Toxicidad neurológica	Crisis epiléptica	Discontinuar Blinatumomab permanentemente si es más de una	Discontinuar Blinatumomab permanentemente si es más de una
	Grado 3	Para el reinicio, pre-medicar con 24 mg dexametasona. después reducir escalonadamente por 4 días. Si la toxicidad se produjo con 9 µg/día o si la toxicidad tarda más de 7 días discontinuar Permanentemente.	Interrumpir Blinatumomab hasta que revierta a grado 1 por al menos 3 días; después, reiniciar a 5 µg/día y escalar a 15 µg/m2/día después de 7 días, si la toxicidad no reaparece. Si la toxicidad se produjo con 5 µg/m2/día, o si la toxicidad tarda más de 7 días, discontinuar Blinatumomab permanentemente
	Grado 4	Discontinuar Blinatumomab permanentemente	Discontinuar Blinatumomab permanentemente
Niveles elevados de Enzimas hepáticas	Grado 3	Si es clínicamente relevante, interrumpir Blinatumomab hasta que revierta a grado 1; después, reiniciar a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve	Si es clínicamente relevante, interrumpir Blinatumomab hasta que revierta a grado 1, después, reiniciar a 5 µg/m2/día. Escalar a 15 µg/m2/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve
	Grado 4	Considerar discontinuar Blinatumomab permanentemente	Considerar discontinuar Blinatumomab permanentemente
Otras reacciones Adversas clínicamente Relevantes (determinadas por el médico especialista)	Grado 3	Interrumpir Blinatumomab hasta que revierta a grado 1, después, reiniciar a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve	Interrumpir Blinatumomab hasta que revierta a grado 1, después, reiniciar 5 µg/m2/día. Escalar a 15 µg/m2/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve
	Grado 4	Considerar discontinuar Blinatumomab permanentemente	Considerar discontinuar Blinatumomab permanentemente

* Basado en la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes de Eventos Adversos (CTCAE) del NCI. El grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal.

Tabla 3. Grados de toxicidad, tomado y adaptado de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_es.pdf revisado julio 18, 2023

III. Toxicidad no neurológica por anticuerpos específicos de redirección de células T

Síndrome de liberación de citoquinas (CRS). - Es observado con terapias que utilizan células T, es una respuesta inflamatoria sistémica probablemente mediada por citoquinas en altos niveles y otros mediadores inflamatorios (35). Se ha observado niveles elevados de interleucina IL-10, IL-6 e interferón (IFN)-gamma

después del primer ciclo de Blinatumomab que no se explica solo por las células T citotóxicas activadas, se ha planteado una linfocitosis hemofagocítica o un síndrome de activación de macrófagos como eventos subyacentes (36).

Clínicamente hay fiebre, cefalea y malestar general, hipotensión, hipoxia, disfunción hepática o renal en estadios avanzados hasta desarrollar edema pulmonar, fuga capilar, coagulopatía intravascular diseminada y linfocitosis hemofagocítica potencialmente mortales (26,29).

No se han definido factores predictores para su desarrollo, en un ensayo fase II con Blinatumomab, dos pacientes con una carga tumoral alta (88 % y 90 % de blastos en la médula ósea, respectivamente) desarrollaron CRS grado 4, en uno se interrumpió el tratamiento y el otro fue retratado con éxito; se ha propuesto manejo con dexametasona profiláctica, en pacientes con blastos en la médula ósea >50%, y en sangre periférica de $\geq 15,000$ células/ μ l o bien lactato deshidrogenasa elevada (24,33). La profilaxis con dexametasona al momento de iniciar la infusión y al momento de aumentar la dosis o si la dosis se interrumpe por más de 4 h. el Tocilizumab se ha ensayado en pacientes en estado crítico (8); como medida indispensable es el ajuste de dosis (19,21) de acuerdo la tabla 4.

Coagulación Intravascular Diseminada (CID). - La coagulación intravascular diseminada y el síndrome de fuga capilar (hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración) se han asociado frecuentemente con CRS. Los pacientes que experimentan síndrome de fuga capilar deben ser tratados sin demora. Los síntomas ocurren en las primeras 48 horas posteriores al inicio de la perfusión; algunos pacientes notificaron reacciones a la perfusión o en ciclos posteriores (24,31). Se recomienda el uso de antipiréticos durante las primeras 48 horas de cada ciclo, pero puede requerir la interrupción temporal o permanente de Blinatumomab (31).

Infecciones. - En pacientes tratados con Blinatumomab se han observado infecciones graves, incluida septicemia, neumonía bacteriemia, infecciones oportunistas e infecciones en el lugar del catéter, algunas mortales. La experiencia con Blinatumomab en pacientes con una infección activa no controlada es limitada y puede requerir la interrupción temporal o permanente de Blinatumomab (31).

Síndrome de lisis tumoral. - Puede ser potencialmente mortal en pacientes tratados con Blinatumomab por lo que instaurar medidas profilácticas como la hidratación intensiva y la terapia antihiperuricémica (alopurinol o rasburicasa) especialmente en pacientes con leucocitosis severa o elevada carga tumoral, vigilar estrechamente la función renal y el balance hídrico durante y 48 horas después de la primera perfusión (31).

Neutropenia y neutropenia febril. - Se deben controlar de manera rutinaria los parámetros celulares sanguíneos (que incluyen, el recuento leucocitario y de neutrófilos) durante la perfusión de Blinatumomab, especialmente durante los primeros 9 días del primer e implementar las medidas pertinentes (31).

Niveles elevados de enzimas hepáticas. - El Blinatumomab se asoció a elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas en la mayoría de los casos durante la primera semana tras el inicio del tratamiento Monitorizar enzimas hepática y bilirrubina total antes y durante el tratamiento con Blinatumomab, especialmente los 2 primeros ciclos (31).

Pancreatitis. - Se han notificado casos de pancreatitis graves por Blinatumomab; es probable que en algunos pacientes altas dosis de esteroides pudo contribuir a la pancreatitis (31). Ver tabla 3.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la NCH (National Cancer Institute) los Anticuerpos monoclonales son proteínas manufacturados en el laboratorio; de manera natural éstos se producen en el organismo para que el sistema inmunitario reconozca “blancos específicos”, los marque y sean destruidos. El uso de este grupo de medicamento se ha extendido en las últimas décadas y en diferentes disciplinas de la medicina, donde destacan aquellas que manejan enfermedades con sustrato autoinmune como neurología, reumatología, gastroenterología solo por citar algunas, sin embargo, con todo lo favorable de estos tratamientos no están exentos de efectos adversos a diferentes niveles, de ellos la afectación del Sistema Nervioso es frecuente y potencialmente grave por lo que deben medirse y analizarse ya que pueden variar en frecuencia e intensidad en diferentes poblaciones.

En oncología y hematología hay particularidades en los mecanismos como estos anticuerpos actúan en la célula neoplásica. Diferentes anticuerpos monoclonales se usan para tratar el cáncer, es una terapia denominada “dirigida al cáncer” constituida por anticuerpos *ex profeso* diseñados para interactuar con blancos específicos de células neoplásicas. Algunos anticuerpos monoclonales son también inmunoterapéuticos ya que coadyuvan con el sistema inmunitario marcando las células cancerosas para que éste las reconozca y destruya eficientemente; otro mecanismo es acercar las células T a las células neoplásicas para ser destruidas como es el caso del Blinatumomab, activador biespecífico de células T que se une a los antígenos CD3 de células T y CD19 de células B, aprobado para el tratamiento de la Leucemia Linfooblástica Aguda precursora de células B recidivante, refractaria y enfermedad residual mínima.

Así, los niños con LLA candidatos a uso Blinatumomab tienen enfermedad recidivante, refractaria o enfermedad residual mínima y hay evidencia científicas que lo postulan como una tratamiento puente en los niños candidatos a trasplante de células hematopoyéticas; en cualquier indicación estos niños comparten un perfil especial ya que, además de padecer una enfermedad devastadora ya fueron sometidos a los estragos de la quimioterapia inductora de remisión que incluye fármacos sistémicos e intratecales con efectos neurológicos secundarios frecuentes a saber: Daunorrubicina (cefalea, crisis epilépticas, letargia, confusión y visión

alterada), Vincristina (neuropatía, deterioro mental, cefalea, mareos y crisis epilépticas), L-asparaginasa (confusión, somnolencia, agitación, desorientación y coma), de administración intratecal: Ara C (mielopatía transversa, meningitis aséptica, encefalopatía) y Metotrexato (fiebre, cefalea y vómitos, crisis epilépticas, hemorragia parenquimatosa y paraplejía) que les confiere un riesgo mayor de desarrollar o exacerbar síntomas neurológicos y eventualmente difícil de definir si hubo un evento casual o varios, por lo que para fines de esta investigación se analizaran todos independientemente de su etiología (37).

Bajo este marco de referencia, el Blinatumomab ha irrumpido en el manejo de las LLA ofreciendo un nuevo modelo terapéutico de alta eficacia con un buen perfil de seguridad, pese a su “buen perfil de seguridad” se han reportado efectos adversos sistémicos y neurológicos, aunque medidos en otras poblaciones, que por otro lado son menores y menos graves que los producidos por la quimioterapia.

Dado que en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se empezó a utilizar Blinatumomab en 2018 en niños con LLA en recaída, además se interpuso una emergencia epidemiológica (COVID-19), aún no hemos medido su comportamiento en la esfera neurológica en nuestra población, tampoco tenemos bases de datos que determinen su frecuencia lo cual será un conocimiento que permitirá un diagnóstico neurológico oportuno e implementar medidas terapéuticas para evitar deterioro clínico y/o déficits neurológicos residuales.

Considerando todo lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las manifestaciones neurológicas en los niños con LLA en recaída tratados con Blinatumomab en comparación con las presentadas en aquellos tratados con quimioterapia estándar, en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”? ¿Cuál es su frecuencia en comparación con lo ya descrito en otros estudios?

JUSTIFICACIÓN

Científico- académica:

Las inmunoterapias novedosas se emplean cada vez más en los cánceres hematológicos pediátricos, tanto en entornos iniciales como en recaídas/refractarios. Sin embargo, su mecanismo de acción incluye la activación del sistema inmunitario que puede causar inflamación generalizada y específica del sitio de la enfermedad, lo que lleva a eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario. Uno de los efectos adversos más preocupantes es la neurotoxicidad, que puede manifestarse como un amplio espectro de toxicidad neurológica, que incluyen confusión, afasia, neuropatías, crisis epilépticas y/o muerte, con inicio y gravedad variables. La identificación y el tratamiento tempranos, generalmente con corticosteroides, siguen siendo el pilar del manejo de la neurotoxicidad para optimizar los resultados de los pacientes.

Actualmente el Blinatumomab es una de las inmunoterapias más utilizadas para el uso de LLA refractaria, sin embargo, son pocos años de uso en este Centro Médico, por lo que es importante conocer el comportamiento neurológico asociada a su uso y con ello su identificación y tratamiento oportuno. El beneficio potencial de esta investigación sería comprender mejor el comportamiento neurológico durante la administración del biológico, lo que permitiría que los médicos y especialistas podrían identificar de manera temprana las manifestaciones neurológicas que se han relacionado con su administración y tomar medidas para minimizar el riesgo de complicaciones graves. Esto garantizaría un tratamiento más seguro para los pacientes con LLA refractaria que reciben esta inmunoterapia. Así mismo, al manejar adecuadamente la neurotoxicidad, se optimizarían los resultados del tratamiento con Blinatumomab y se manejarían de manera oportuna los efectos adversos neurológicos.

El estudio de los efectos neurológicos de esta inmunoterapia en el contexto específico de este Centro Médico contribuiría al conocimiento científico general sobre la seguridad y eficacia de Blinatumomab en el tratamiento de LLA en recaída, lo que puede ser relevante para futuros estudios y mejoras en el campo de las inmunoterapias. Además, al comprender mejor los síntomas neurológicos asociados al Blinatumomab en niños con recaída, los médicos podrían seleccionar de manera más certera los pacientes idóneos para recibir esta terapia, considerando los riesgos y beneficios individuales de cada uno.

En resumen, el beneficio potencial de esta investigación es mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento con Blinatumomab en pacientes con LLA en recaída lo que lleva a una atención más informada y cuidadosa, mejores resultados de tratamiento y una contribución al conocimiento científico en el campo de las inmunoterapias para cánceres hematológicos pediátricos.

Político-administrativa:

Si bien han surgido estas nuevas opciones para el manejo y aumento de la sobrevida en paciente con LLA, es imperativo comprender los aspectos prácticos de la administración de estas terapias, especialmente en lo que respecta a la toxicidad y el manejo de estas.

El presente trabajo pretende aportar una base de datos y tener datos confiables sobre los principales síntomas neurológicos en paciente pediátricos con diagnóstico de LLA en recaída en los que se ha utilizado inmunoterapia con Blinatumomab vs. el tratamiento convencional, en este Centro Médico.

HIPÓTESIS

La presencia de manifestaciones neurológicas asociada al uso de Blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA en recaída es menor que quienes reciben quimioterapia convencional.

OBJETIVOS

1. Objetivo general:

- Describir las manifestaciones neurológicas que se han presentado en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda en recaída a quienes se les administró Blinatumomab en comparación con quimioterapia estándar en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

2. Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas de los pacientes con LLA en recaída que han presentado manifestaciones neurológicas con y sin la administración de Blinatumomab en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.
- Conocer los sitios de recaída en ambos grupos.
- Conocer la letalidad de la LLA en recaída por grupos.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

- **Diseño y tipo de estudio**

Se diseñó un estudio de tipo comparativo (dos grupos), analítico, retrospectivo y transversal (Cohorte histórica).

- **Población de estudio**

Niños con diagnóstico de LLA en recaída tratados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

- **Universo de trabajo**

Niños LLA en recaída tratados con quimioterapia convencional y en quienes recibieron tratamiento con Blinatumomab.

- **Periodo de estudio**

Periodo de casos atendidos del 01 de mayo de 2018 a 30 de abril de 2022, el tiempo de realización será de seis meses a partir de la fecha de aprobación.

Esquema de selección:

- **Definición del grupo control**

Pacientes pertenecientes al servicio de Hematología Pediátrica con LLA en recaída y sin tratamiento con Blinatumomab.

- **Definición del grupo de estudio**

Pacientes pertenecientes al servicio de Hematología Pediátrica con LLA en recaída y tratamiento con Blinatumomab.

- **Criterios de inclusión**

Expedientes de niños en el CMN “20 de Noviembre” ISSSTE a cargo del servicio de Hematología Pediátrica con diagnóstico confirmado de LLA en recaída confirmada por el Servicio de Hematología Pediátrica.

Ambos sexos.

Edad de 0 a 17 años.

- **Criterios de exclusión**

Pacientes con LLA más otra patología neoplásica.

- Pacientes en quienes se desconozca su estado en el momento del periodo de estudio (supervivencia con o libre de enfermedad, muerte, curación, enfermedad mínima residual).
- **Criterios de eliminación**
Expedientes con información incompleta requerida para el presente estudio.

Tipo de muestreo:

- **Muestreo probabilístico**

No aplica.

- **Muestreo no probabilístico**

Muestreo a conveniencia.

- **Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra**

Se obtuvo un total de 303 expedientes de pacientes pertenecientes al servicio de Hematología Pediátrica con diagnóstico de leucemia aguda en el periodo de estudio. De ellos se seleccionarán todos los niños que hubieran presentado LLA con recaída.

Descripción operacional de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Edad	Edad cronológica en años cumplidos.	Edad del paciente a su ingreso.	Años.	Numérica discreta.
Sexo	Características biológicas de un varón y una mujer.	Características fenotípicas del niño	Femenino. Masculino.	Nominal dicotómica.
Grupo etario	Grupo de personas que comparten edad o momento vital.	Grupo etario de acuerdo con la edad al momento del diagnóstico hematológico.	Lactante: <24 meses. Preescolar: 2 - 5 años. Escolar: 6 - 11 años. Adolescente: 12 – 17 años.	Nominal.
Síntomas neurológicos	Alteraciones funcionales, estructurales, bioquímicas del SN y que conllevan a la manifestación clínicas.	Cuadro clínico compatible con participación del SN	Cefalea, confusión, trastornos del lenguaje, neuropatías, crisis epilépticas, encefalopatía y/o muerte.	Cualitativa nominal.
Desenlace del cuadro de neurológico	Estado final en que se resuelve o acaba el cuadro de neurológico.	Resolución de la sintomatología.	Mantenimiento, Reinducción, Remisión, Vigilancia,	Cualitativa ordinal.

			Paliativo, PTCH, Defunción	
Antecedente de infiltración a SNC	Visualización mediante microscopía de células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por citología convencional.	Infiltración de células de LLA al SNC.	Presente/ ausente.	Nominal dicotómica.
Tratamiento con Blinatumomab	Uso terapéutico de Blinatumomab para la LLA en recaída.	Administración o no de Blinatumomab.	Si/no.	Nominal dicotómica.
Historia de radiación a SNC	Uso terapéutico de la radiación a SNC como tratamiento para la LLA.	Irradiación al SNC.	Si/no.	Nominal dicotómica.
Recaída de LLA	Aparición de células leucémicas en algún compartimento anatómico posterior a una remisión completa o fracaso de la terapia de inducción inicial o después de dos o más ciclos de tratamiento.	Presencia de células leucémicas.	Si/no.	Nominal dicotómica.

Técnicas y procedimientos por emplear

1. Búsqueda y revisión de los expedientes electrónicos para identificar pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA durante el periodo estipulado.
2. Se seleccionaron aquellos niños con LLA en recaída confirmada los cuales se dividieron en dos grupos: uno en los que se haya administrado Blinatumomab, “grupo tratado” el otro grupo aquellos sometidos a tratamiento convencional, “grupo control”.
3. Se identificación de las características clínicas y manifestaciones neurológicas en ambos grupos.
4. Se Identificó el desenlace de cada paciente en ambos grupos.
5. Se creó una base de datos en sistema electrónico.
6. Se realizó el análisis de los datos obtenidos y el manuscrito del estudio.

Procesamiento y análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para las variables numéricas, previa verificación de la distribución de los datos. En el caso de contar con más de 50 datos, se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov; mientras que, si se contaba con menos de 50 datos, se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk. Para dichas variables, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión. En el caso de aquellas con distribución normal, se empleó la media y la desviación estándar, mientras que para las que no tenían distribución normal, se utilizaron la mediana y el rango (Min-Max). Para las variables cualitativas, se reportaron los resultados mediante frecuencias y porcentajes.

Dentro de la estadística inferencial, se realizaron pruebas específicas para analizar las variables cualitativas. Para las variables nominales dicotómicas, se utilizó la prueba de chi cuadrada y la razón de momios, con un intervalo de confianza del 95%. En el caso de las variables nominales ordinales, se empleó únicamente la prueba de chi cuadrada. Para las variables numéricas que presentaron una distribución normal, se aplicó la prueba T de Student. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software SPSS para Mac, versión 25.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental riesgo menor al mínimo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Consentimiento informado

El presente es un estudio documental sin riesgo, no requiere Consentimiento Escrito Bajo Información.

Conflicto de intereses

Los investigadores manifiestan no tener ningún conflicto de interés.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplica debido a que el presente estudio es estudio documental, no implica riesgos para la seguridad del paciente no del equipo médico.

RECURSOS

Financieros

Propios.

Recursos humanos (investigadores)

Los Investigadores realizaron la revisión de la literatura, la estructuración del protocolo y su sometimiento a los comités locales, posteriormente se generó en base a un listado estructurado y detallado de variables una base de datos (BD) de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA en recaída con y sin el uso de Blinatumomab durante el periodo determinado para el estudio, los datos fueron obtenidos en el sistema electrónico de expediente clínico, se codificó la BD y se realizó su análisis estadístico y finalmente la redacción del manuscrito.

Recursos materiales

- MacBook Air M1 2020.
- SPSS para Mac versión 25.
- Sistema operativo Catalina OS.
- Software SIAH Gráfico (ISSSTE).
- Expediente clínico (físico y electrónico) del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO

El determinar los principales efectos adversos neurológicos en paciente pediátricos con diagnóstico de LLA en recaída en los que se ha utilizado inmunoterapia con Blinatumomab vs. el tratamiento convencional ofrecerá información confiable lo que permitirá la optimización de Blinatumomab y ofrecer a estos niños mejores oportunidades de curación y/o sobrevida.

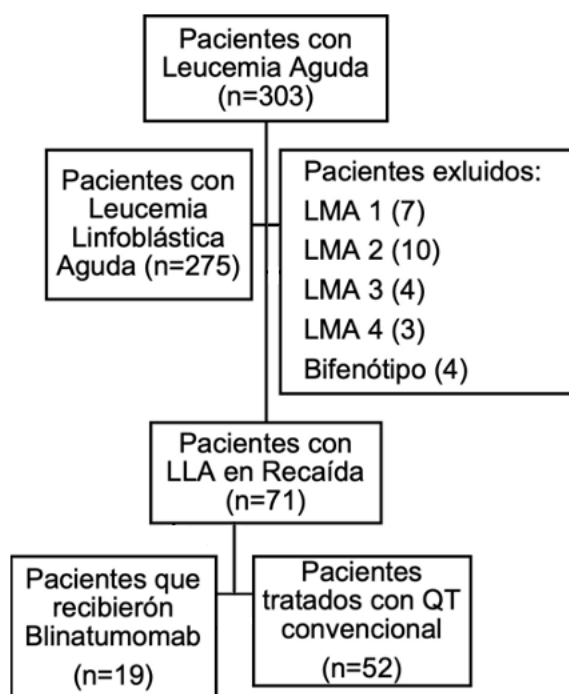
PERSPECTIVAS

El grupo de investigadores tenemos el interés de conocer los efectos neurológicos de los anticuerpos monoclonales que se utilizan en diferentes áreas de la medicina en la edad pediátrica, este estudio nos permitirá observar en relación con otros medicamentos nocivos para el Sistema Nervioso en una enfermedad grave. Nuestros hallazgos podrían sentar las bases para estudios ulteriores prospectivos.

RESULTADOS

Se identificó un total de 303 expedientes de niños con diagnóstico de leucemia aguda atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE, durante el periodo de 1 mayo de 2018 a 30 abril de 2022 (ver figura 1).

Figura 1. Proceso de selección de pacientes



De los 303 expedientes que correspondieron al mismo número de pacientes, hubo un predominio de hombres ($n=173$, 57,1%) y 130 (42.9%) niñas (relación H/M 1.33/1), cuya edad al diagnóstico fue 7.26 ± 4.15 años; con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda hubo 24 niños (7.92%) y 4 (1.32%) clasificada como Leucemia mixta (bifenotipo).

Un total de 275 (90.75%) niños tenían el diagnóstico de LLA cuya edad de inicio de la enfermedad fue a los 7.06 ± 4.06 años; de acuerdo con la clasificación de FAB:

133 (48.36%) pacientes tuvieron LLA tipo 1, 75 (56.4%) niños y 58 (43.6%) niñas con media de edad de 5.59 ± 3.77 años; la LLA tipo 2 se observó en 141 (51.27%) pacientes, 83 (58.9%) niños y 58 (41.1%) niñas, con una media de edad de 8.46 ± 0.84 años ($p < 0.0001$) y con LLA tipo 3 en un niño de 5 años.

Del total de niños con LLA ($n=275$) hubo recaída en 71 con media de edad al inicio de la enfermedad de 8.20 ± 4.67 años vs. 6.55 ± 3.74 de quienes no recayeron ($p < 0.0001$). De los 71 niños que recayeron, 40 (56.3%) eran varones con edad de 8.78 ± 4.79 años vs niños sin recaída con edad de 6.34 ± 3.66 años ($p < 0.0001$); 31 (43.7%) fueron niñas con edad de 7.45 ± 4.49 años vs niñas sin recaída 7.1 ± 3.86 años ($p < 0.192$).

El 57.7% ($n=41$) de niños con recaída tenían el diagnóstico de LLA tipo 2, 29 (40.8%) LLA tipo 1 $p < 0.202$ y solo 1 niño LLA tipo 3 (figura 2). El momento de la recaída, fue temprana en 38 de 71 pacientes (53.5%) y 30/38 niños eran tipo LLA tipo 2 ($p < 0.0001$) RM 2.744 IC_{95%} (1.474 - 5.109); mientras que 33 pacientes de 71 (42.3%) tuvieron recaída tardía y 21/33 niños con LLA tipo 1 ($p < 0.001$) RM de 2.534 IC_{95%} (1.494-4.299). tabla 4, figura 2.

Tabla 4. Relación de tipo de LLA y recaía temprana y tardía

Diagnóstico hematológico	Temprana	Tardía	Total
LLA1	8	21	29
LLA2	30	11	41
LLA3	0	1	1
Total	38	33	71

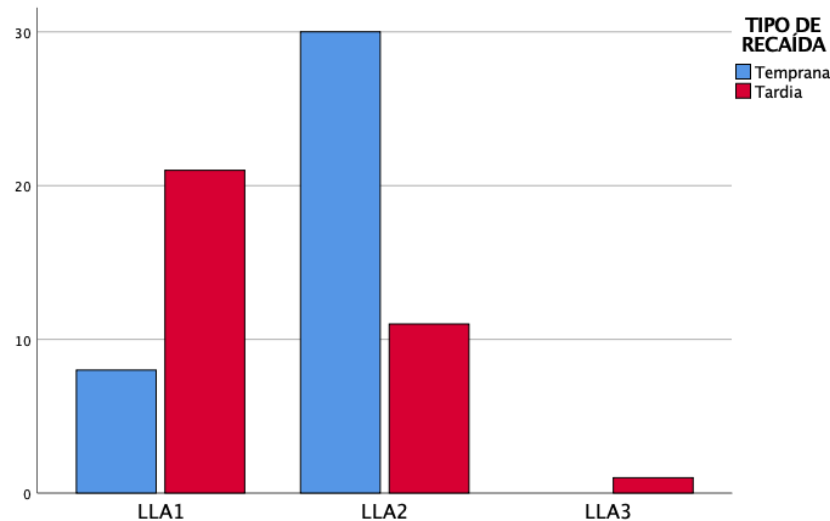


Figura 2. Pacientes con recaída temprana y tardía de acuerdo con su diagnóstico hematológico

De los 71 niños con LLA que recayeron, 52 (73.2%) recibieron tratamiento estándar (grupo control) y en 19 (26.8%) se les aplicó Blinatumomab (grupo de estudio). Del grupo control, eran 52 niños que tenían una media de edad al inicio de la enfermedad de 8.38 ± 4.66 años vs el grupo tratado con Blinatumomab cuya edad era de 7.68 ± 4.808 años $p < 0.58$. Del grupo control 27/52 (51.9%) eran niños y 25/52 (48.1%) niñas, mientras que en el grupo que recibió Blinatumomab hubo 13 niños (68.4%) y 6 niñas (31.6%), $p < 0.215$.

En el grupo con Blinatumomab el 94.7% (n=18) tenían LLA tipo 2 y solo 1 niño LLA tipo 1; en el grupo con tratamiento estándar hubo 28 (48.07%) de 52 niños con LLA1, 23/52 (44.23%) niños con LLA2 y un niño con LLA3 (1.92%) $p < 0.001$. De los 71 niños con recaída en 28 (39.4%) fue a SNC, del grupo control 22/52 (42.3%) de ellos 10 niños tenían LLA tipo 1, 11 niños con LLA2 y 1 niño con LLA3; en el grupo tratado 6/19 niños con LLA2 presentaron recaída a SNC.

La recaída en Médula Ósea (MO) se observó en 31/71 (43.66%) niños; del grupo control 13 tenían diagnóstico de LLA tipo 1, 10 niños con LLA tipo 2; en tanto que en el grupo con Blinatumomab 1 niño con LLA tipo 1 y con LLA tipo 2 fueron 7 niños; en 7 (9.9%) niños hubo recaída simultánea en SNC y MO, en el grupo control 4

niños, 2 con LLA tipo 1 y 2 con LLA tipo 2; mientras que en el grupo tratado con Blinatumomab se observó en 3 niños con LLA tipo 2. Tres niños de grupo control, todos con LLA tipo 1, tuvieron recaída en Nervio Óptico (NO), en tanto que el grupo tratado con Blinatumomab ocurrió en un niño con LLA tipo 2. En un paciente del grupo tratado y con LLA tipo 2 hubo recaída simultánea en SNC y NO.

Considerando que el NO es parte del SNC, la participación neurológica fue en total de 40/71 (57.74%) pacientes; 29/52 (55.76%) niños en el grupo control y 11/19 (57.89%) en el grupo tratado; en tanto que la recaída en MO sola o con participación del SNC fueron 38/71 (53.52%), 11/19 (57.89%) niños del grupo tratado y 27/52 (51.92%) niños del grupo control (tabla 5).

Tabla 5. Sitios de recaída LLA por sitio y por grupo

Tratamiento	SNC	MO	SNC+MO	NO	SNC+NO	Total
Blinatumomab						
(n=19)						
LLA1	0	1 (5.3%)	0	0	0	1 (5.3%)
LLA2	6 (31.6%)	7 (36.8)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	18 (94.7%)
LLA3	0	0	0	0	0	0
Estándar						
(n=52)						
LLA1	10 (19.2%)	13 (25%)	2 (3.8%)	3 (5.8%)	0	28 (53.8%)
LLA2	11 (21.2%)	10 (19.2%)	2 (3.8%)	0	0	23 (44.2%)
LLA3	1 (1.9%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
Total	28 (39.4%)	31 (43.7%)	7 (9.9%)	4 (5.6%)	1 (1.4%)	71 (100%)

Los pacientes que recibieron radioterapia por LLA de alto riesgo fueron 30 niños de los cuales 18 (60%) niños recayeron, 14 tenía diagnóstico hematológico de LLA tipo 2 (77.8%) y 4 LLA tipo 1 (22.2%). Haber recibido radioterapia se asoció a un incremento en la probabilidad de recaer en comparación con aquellos que no la recibieron, con una RM del 2.774 IC_{95%} (1.902-4.044, p<0.0001), lo cual tiene todo el sentido biológico ya que era una enfermedad de alto riesgo. Ver figura 3.

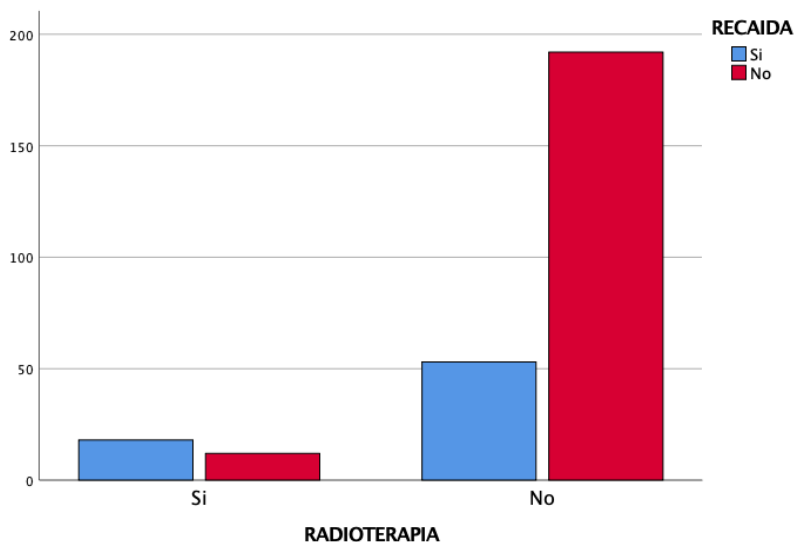


Figura 3. Pacientes con LLA con y sin recaída que recibieron radioterapia

El 52.1% (n=37) de los niños con recaída tuvieron algún tipo de MN; 28/52 (53.8%) del grupo control vs 9/19 (47.4%) del grupo con Blinatumomab ($p < 0.629$), en este grupo 3 niños las presentaron durante su administración, sin embargo, las MN se observaron en cualquier momento de la enfermedad. Los niños que habían recaído tuvieron 3.669, IC_{95%} (2.493-5.399, $p < 0.001$) más posibilidades de presentar MN.

La MN más frecuentes en el grupo control fue deterioro del estado de alerta en el 30.8% (n=16), seguido de cefalea (n=4, 7.7%) y crisis epilépticas (n=3, 5.7%) y en el grupo tratado con Blinatumomab fueron crisis epilépticas en el 21.1% (n=4), cefalea y síndrome neuropático con 2 pacientes cada uno (10.5%) y por último temblor en 1 paciente (5.3%) (Ver Tabla 6). En términos globales el comportamiento fue similar ($p < 0.629$) a excepción del deterioro del estado de alerta que fue la MN más frecuente en el grupo control en 16 /52 niños mientras que en el grupo tratado con Blinatumomab no se reportó ningún caso ($p < 0.006$), Tabla 6.

Tabla 6. Tipo de síntomas neurológicos por grupos

Tipo de MN	Blinatumomab (n=19)	Estándar (n=52)	Valor de p
Cefalea*	2	4	0.704
Crisis epiléptica generalizada**	1	2	0.793
Crisis epiléptica focal	3	1	0.025
Síndrome neuropático	2	1	0.111
Deterioro del estado de alerta	0	16	0.006
Disminución de la agudeza visual	0	2	0.386
Parálisis facial periférica	0	1	0.543
Síndrome cerebeloso	0	1	0.543
Temblor**	1	0	0.096
Total (n=37)	9	28	0.629

*1 paciente presentó cefalea durante la administración de Blinatumomab. **MN presentada durante la administración de Blinatumomab.

Considerando únicamente a los pacientes tratados con Blinatumomab, 4 (21%) niños tenían recaída tardía y 15 (78.9%) recaída temprana $p < 0.009$, OR 3.25 (IC_{95%} 1.19-8.84), figura 4.

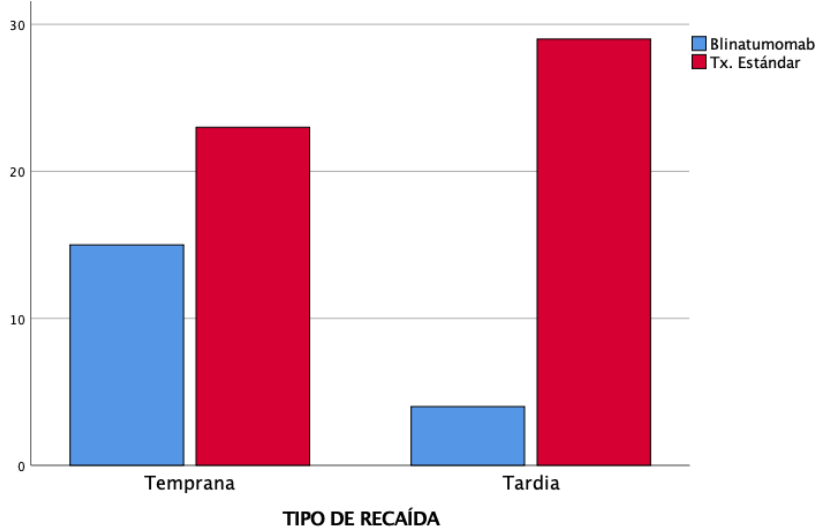


Figura 4. Pacientes con recaída temprana y tardía en el grupo con Blinatumomab y QT estándar

El 52.6% (n=10) de los pacientes que recibió Blinatumomab habían recibido radioterapia por enfermedad de alto riesgo; RM 3.27 (IC_{95%} 1.585-6.752 $p < 0.001$) para la asociación de radioterapia y la administración de Blinatumomab.

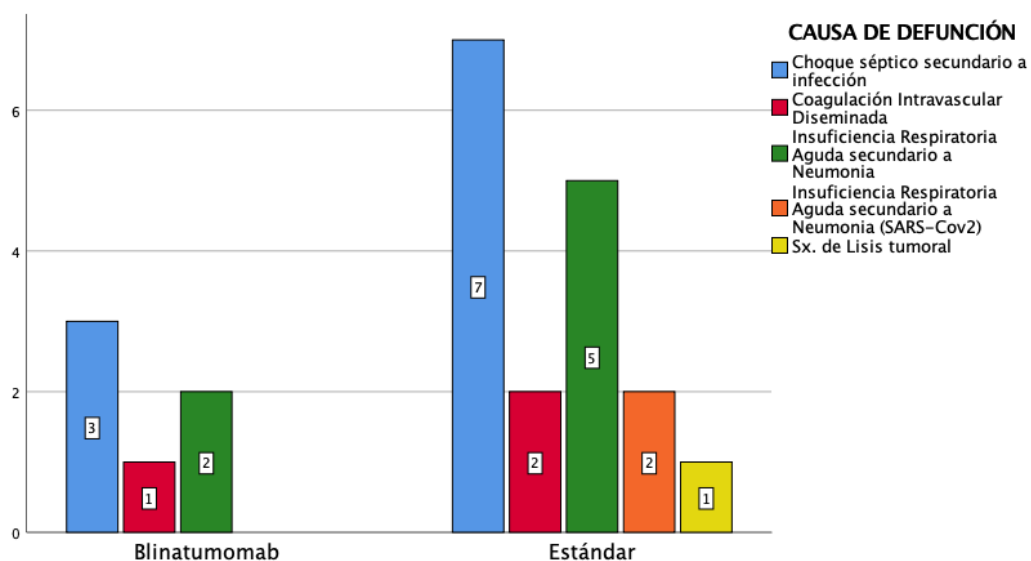
Las MN de los 3 pacientes que ocurrieron durante la infusión de Blinatumomab fueron: cefalea, crisis epiléptica generalizada y temblor; la cefalea y el temblor se presentaron a los 3 días posteriores al inicio del esquema y no requirieron la suspensión de tratamiento, mientras que la crisis epiléptica ocurrió al séptimo día después de iniciar el tratamiento y hubo que suspenderlo temporalmente, se manejó con dexametasona más fármaco anticrisis (levetiracetam); la cefalea se manejó de manera sintomática y el temblor no requirió de tratamiento y se mantuvo durante la administración de todo el ciclo de Blinatumomab (25 días) revirtió al suspenderlo. En la tabla 7 se resumen las principales características clínicas del grupo con LLA R/R tanto los que recibieron terapia estándar como Blinatumomab.

Tabla 7. Características de los pacientes con LLA R/R con Blinatumomab y tratamiento estándar

Características	Blinatumomab n=19	Valor-p	Control n=52	Total, n=71
	n (%)		n (%)	n (%)
Sexo		0.215		
Hombre	13 (68.4)		27 (52)	40 (56.3)
Mujer	6 (31.6)		25 (48)	31 (43.7)
Edad de diagnóstico de LLA		0.522		
Promedio, años	7.68±4.808		8.38±4.662	8.2±4.67
<24 meses	2 (10.5)		6 (11.5)	8 (11.3)
2 - 5 años	5 (26.3)	0.846	13 (25)	18 (25.4)
6 - 11 años	9 (47.4)		20 (38.5)	29 (40.8)
12 – 17 años	3 (15.8)		13 (25)	16 (22.5)
Diagnóstico hematológico		0.001		
LLA1	1 (5.3)		28 (53.9)	29 (40.9)
LLA2	18 (94.7)		23 (44.2)	41 (57.7)
LLA3	0		1 (1.9)	1 (1.4)
Recaída		0.009		
Temprana	15 (79)		23 (44.3)	38 (53.5)
Tardía	4 (21)		29 (55.8)	33 (46.5)
Sitio de infiltración		0.699		
SNC	6 (31.6)		22 (42.3)	28 (39.4)
Médula ósea	8 (42.1)		23 (44.2)	31 (43.7)
Nervio óptico	1 (5.3)		3 (5.8)	4 (5.6)
SNC+MO	3 (15.7)		4 (7.7)	7 (9.9)
SNC+NO	1 (5.3)		0	1 (1.4)
Radioterapia	10 (52.6)	0.001	9 (17.3)	19 (26.7)
MN	9 (47.4)	0.629	28(53.8)	37(52.1)
Cefalea	2 (10.5)		4 (7.7)	6 (8.5)
Crisis epiléptica bilateral	1 (5.3)		2 (3.8)	3 (4.2)
Crisis epiléptica focal	3 (15.8)		1 (1.9)	4 (5.6)
Síndrome neuropático	2 (10.5)		1 (1.9)	3 (4.2)
Deterioro del estado de alerta	0		16 (30.7)	16 (22.5)
Disminución de la agudeza visual	0		2 (7.7)	2 (2.8)
Parálisis facial periférica	0		1 (1.9)	1 (1.4)
Síndrome cerebeloso	0		1 (1.9)	1 (1.4)
Temblor	1 (5.3)		0	1 (1.4)

En cuanto al tipo de desenlace, definido como la condición clínica del paciente al concluir esta revisión; 14 (19.7%) niños se encontraban en fase de mantenimiento, 7 (9.9%) fueron sometidos a TCH alogénico, de los cuales 3 habían recibido Blinatumomab y 4 el tratamiento estándar ($p < 0.31$). Seis (31.57%) niños del grupo tratado habían fallecido y 17 (32.69%) del grupo control $p < 0.23$. La principal causa de muerte fue choque séptico en el 50% ($n=3$) seguido de insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía en el 33.3% ($n=2$) y coagulación extravascular diseminada en el 16.7% ($n=1$), ver figura 5.

Figura 5. Principales causas de muerte en LLA en R/R.



DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue describir las MN que se han presentado en pacientes pediátricos con LLA en recaída a quienes se les administró Blinatumomab vs quimioterapia estándar. Se identificaron 303 niños con diagnóstico de leucemia aguda, predominó en niños en consonancia con lo publicado por Teachey et al (38) que encontró una relación de 1.32 a favor de niños con LLA (35) y Brown et al quienes reportaron predominio del sexo masculino (3). El tipo más común de leucemia de acuerdo con la clasificación de la FAB fue la LLA (90.8%) que coincidirá con Brown et al (3) quienes han observado que la LLA constituye del 75 al 80% de todas las leucemias agudas en la edad pediátrica.

En esta cohorte el 51.7% de los pacientes tuvo LLA tipo 2 y la edad de inicio de la enfermedad fue en promedio a los 7 años lo que contrasta con otros estudios donde el mayor número de casos se encuentra en niños más pequeños de entre 2 y 5 años (39), esta discrepancia podría explicarse por un diagnóstico más tardío o quizá una particularidad poblacional, otra posible explicación es que niños de zonas rurales no alcancen a recibir un diagnóstico.

La recaída ocurrió en el 25.8% de los niños con LLA, Coccaro et al (2) y Pérez et al (4), lo observaron en 15 al 20%, si bien es muy cercano a lo que se observó en esta investigación donde encontramos un porcentaje ligeramente mayor, aunque no de manera significativa lo cual posiblemente sea debido a que la población estudiada tenía una edad mayor. En este sentido, los pacientes que recayeron tenían edad mayor al momento del diagnóstico hematológico lo que concuerda con lo reportado por Zhang et al (40), quienes reportaron tasas de recaída significativamente más altas en niños con edades mayores y LLA. Fue también significativo que niños recayeron más que las niñas; sin embargo, Zhang et al (39) no encontraron diferencias por sexo y Stolpa et al (41) reportaron más niñas con recaída, en este punto no hay consenso.

Del total de niños con recaída los pacientes con LLA tipo 2 representaron el 57.7%%, seguido de la LLA tipo 1 con el 40.8% de los niños con recaída, en concordancia con lo publicado (1); el sitio más frecuente de recaída aislada fue a MO y el sitio de recaída extramedular más común fue a SNC, lo cual concuerda con el comportamiento conocido de la enfermedad (9).

El 25.4% de los pacientes con LLA en recaída habían recibido radioterapia al neuroeje por enfermedad hematológica de alto riesgo y el 52.6% de los pacientes con recaída tratados con Blinatumomab recibieron radioterapia, el cual es un manejo de rutina para este grupo de niños por lo que esta asociación era esperable (14).

La presencia de MN es frecuente en niños con LLA, diversos autores como Parasole et al (42), Lo Nigro et al (43), Aytaç et al (44), Millan et al (45), han reportado prevalencia de MN del 3.6 al 11% en pacientes con LLA, este estudio lo documentó en 13.5% de los pacientes, discretamente más que otras series cuya causa no es clara lo que abre una oportunidad de investigación.

En el 52.1% de los niños que tuvieron recaída de LLA hubo algún tipo de manifestación neurológica. Las MN fueron similares entre el grupo control y el tratado con Blinatumomab a excepción del deterioro del estado de alerta que fue significativamente más frecuente en el grupo control y dado que este evento puede representar una etapa de gravedad, el perfil de seguridad del grupo control fue menor al tratado con Blinatumomab; al respecto los informes en la literatura son de grupos muy heterogéneos por lo que la comparación es difícil (46) y este dato debe ser objeto de estudios ulteriores.

Del total de pacientes a quienes se les aplicó Blinatumomab solo un niño tuvo una crisis epiléptica generalizada y fue clasificado como evento adverso severo (grado 3), que ocurrió tras una semana de iniciada la administración del fármaco y requirió la interrupción temporal de Blinatumomab, cuyo ciclo pudo ser concluido; similar a lo notificado por Lee et al (24), en una cohorte de 27 niños quienes documentaron

un adecuado perfil de seguridad, sin embargo, los síntomas neurológicos graves grado 3 o 4 (potencialmente mortales) incluyeron encefalopatía, crisis epilépticas, trastornos del lenguaje, alteraciones la conciencia (confusión y desorientación) y trastornos de la coordinación y del equilibrio (24).

Otros investigadores como Queudeville et al (47), informaron MN en 7 de 38 pacientes (18%), de los cuales 2 suspendieron la terapia por crisis epilépticas generalizadas. Stein y cols. (22) analizaron 98 enfermos con complicaciones neurológicas relacionadas con la administración de Blinatumomab, los diagnósticos más frecuentes fueron encefalopatía con alteración de la conciencia, confusión, mareos, cefalea y temblores en la mayoría los síntomas neurológicos fueron leves.

Contreras et al (48), reportaron complicaciones neurológicas en el 22% de los pacientes (4/18), de los cuales solo 1 tuvo evento adverso grado 4. El grupo SEHOP (49) describió que de 15 pacientes en uno hubo neurotoxicidad de grado 3 (disartria, parestesia y somnolencia) que se recuperó tras la suspensión de Blinatumomab. Ampatzidou et al (47), reportaron 9 pacientes, 3 desarrollaron neurotoxicidad y 2 requirieron su interrupción transitoria. Beneduce et al (6), reportaron mayor número de eventos neurológicos (14/39 pacientes, 36%), la mayoría de grado leves, en 2 pacientes con crisis epilépticas que requirieron la suspensión transitoria del fármaco. Locatelli et al (30), analizaron 108 pacientes con una mediana de edad de 5 años; 51.9% niñas; tras una mediana de 22.4 meses de seguimiento la incidencia de eventos en los grupos de Blinatumomab frente a quimioterapia fue del 31% vs 57% respectivamente; no se informaron eventos adversos fatales; 3 pacientes en el grupo de Blinatumomab y 1 en el grupo de quimioterapia tuvieron eventos neurológicos graves (crisis epilépticas); 8 pacientes (14.8%) en el grupo de Blinatumomab y 16 (29.6%) en el grupo de quimioterapia. En cuanto a los efectos adversos no neurológicos se presentaron en el 57.9% de los casos, duraron entre 1 y 2 días y no requirieron la interrupción del ciclo al igual que lo observado por otros investigadores (24, 30, 47, 48, 49, 50).

La ocurrencia de eventos neurológicos que se presentaron durante la administración de Blinatumomab fue la esperada y coinciden con lo reportado en otros estudios observacionales y ensayos clínicos. Cuando se presentaron MN durante la infusión del fármaco en su mayoría fueron de intensidad leve-moderada (grado 1 y 2) y tuvieron una buena respuesta a la suspensión parcial de la infusión y la administración de dexametasona, sin embargo, fue muy relevante que el deterioro del estado de alerta fue significativamente mayor entre los niños del grupo control y no encontramos un informe similar.

En cuanto al TCH y mortalidad no hubo diferencia entre ambos grupos, lo cual obliga, como hemos reiterado, a realizar un ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Limitaciones

Dentro de las limitaciones en nuestro estudio son: el pequeño número de pacientes a quienes se les administro el fármaco, lo cual se explica por la selección minuciosa que se debe realizar, su alto costo y sobre todo por la pandemia por SARS-Cov2 en el año 2020-2021. Otra importante limitación es que se trata de un estudio retrospectivo con un seguimiento limitado, no se estudió la evolución de los pacientes a mediano y largo lo cual reviste importancia ya que se han reportado la presencia de encefalopatía meses posteriores a la infusión del fármaco y o en el segundo ciclo de administración.

Fortalezas

Dentro de las fortalezas, al tratarse de un hospital de tercer nivel y concentración, tenemos representación de pacientes de todo el país, además contamos con el Blinatumomab que no está disponible aún en una gran parte de hospitales del país, por lo mismo, se cuenta con pocos estudios en poblaciones pediátricas mexicanas, este estudio es uno de los primeros y cuyos datos obtenidos son una base para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes en los niños con LLA y recaída fueron: cefalea y crisis epilépticas sin diferencia entre grupos y deterioro el estado de alerta que se observó en la tercera parte del grupo control y en ningún niño del grupo tratado, este dato apoya un probablemente mejor perfil de seguridad al Blinatumomab vs. la quimioterapia estándar. El 15.7% del grupo tratado (Blinatumomab) presentaron las MN durante su aplicación.

- Los niños estudiados en su mayoría estaban en edad escolar, hombres con edades mayores tuvieron mayor probabilidad de recaer, aquellos con LLA tipo 2 tuvieron tres veces más probabilidad de presentar recaída temprana y ser tratados con Blinatumomab y en quienes recibieron radioterapia se observó asociación mayor de presentar recaída.
- Los sitios más frecuentes de recaída fueron Médula Ósea y Sistema Nervioso Central.
- El 26.3% (37/71) del total niños con LLA y recaída tuvieron manifestaciones neurológicas; en el grupo tratado 47.37% (9/19) y del grupo control 53.84% (28/52).
- El 32.4% de los pacientes con recaída fallecieron, sin diferencias entre ambos grupos.

Perspectivas

Es necesario la continuación del seguimiento de estos niños y documentar la MN en los ciclos subsecuentes y conocer el desenlace a largo plazo.

Un estudio clínico, controlado y aleatorizado permitiría tener información más robusta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ajithkumar T, Hatcher H. Cancers of the haematopoietic system. In: Specialist Training in Oncology [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2023 Jul 30]. p. 298–319. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780723434580000269>
2. Coccaro N, Anelli L, Zagaria A, Specchia G, Albano F. Next-Generation Sequencing in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 15;20(12):2929.
3. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Jan;18(1):81–112.
4. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011 Dec;11(1):355.
5. Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jun;12(6):344–57.
6. Beneduce G, De Matteo A, Stellato P, Testi AM, Bertorello N, Colombini A, et al. Blinatumomab in Children and Adolescents with Relapsed/Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Real-Life Multicenter Retrospective Study in Seven AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica) Centers. *Cancers*. 2022 Jan 15;14(2):426.
7. Schmid C. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):1092–9.
8. Paul S, Rausch CR, Nasnas PE, Kantarjian H, Jabbour EJ. Treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. 2019 Mar;17(3):166–75.
9. Jain R, Trehan A, Singh R, Srinivasan R, Dogra M, Bansal D, et al. Unusual Sites of Relapse in Pre-B Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Nov;36(8):e506–8.
10. Mengxuan S, Fen Z, Runming J. Novel Treatments for Pediatric Relapsed or Refractory Acute B-Cell Lineage Lymphoblastic Leukemia: Precision Medicine Era. *Front Pediatr*. 2022 Jun 23;10:923419.
11. Maffini E, Saraceni F, Lanza F. Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Philadelphia-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Hematol Int [Internet]*. 2019 [cited 2023 Jul 28]; Available from: <https://www.atlantis-press.com/article/125907080>
12. Wang S, Liu A, Wang N, Wang Y, Zhang A, Wang L, et al. Use of blinatumomab and CAR T-cell therapy in children with relapsed/refractory leukemia: A case series study. *Front Pediatr*. 2023 Jan 16;10:1100404.
13. Blinatumomab as a bridge to trasplantation in refractory Philadelphia chromosome negative b-cell acute lymphoblastic leukemia: a case report. *An Sist Sanit Navar*. 2019 Apr 25;42(1):75–8.
14. Chang JH, Poppe MM, Hua C, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. 2021 May [cited 2023 Aug 7];68(S2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28371>
15. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan;15(1):47–62.
16. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2019 Jun;54(6):798–809.

17. Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, Yang J, Pei D, Gan K, et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood*. 2012 Jul 12;120(2):468–72.
18. Roth P, Winklhofer S, Müller AMS, Dummer R, Mair MJ, Gramatzki D, et al. Neurological complications of cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2021 Jun;97:102189.
19. Jain T, Litzow MR. Management of toxicities associated with novel immunotherapy agents in acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2020 Jan;11:204062071989989.
20. Hefazi M, Litzow MR. Recent advances in the biology and treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther*. 2018;8:47–61.
21. Bassan R, Bourquin JP, DeAngelo DJ, Chiaretti S. New Approaches to the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018 Dec 10;36(35):3504–19.
22. Stein AS, Schiller G, Benjamin R, Jia C, Zhang A, Zhu M, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol*. 2019 Jan;98(1):159–67.
23. Shukla N, Sulis ML. Blinatumomab for Treatment of Children With High-risk Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):830.
24. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr;25(4):625–38.
25. Schmidts A, Wehrli M, Maus MV. Toward Better Understanding and Management of CAR-T Cell–Associated Toxicity. *Annu Rev Med*. 2021 Jan 27;72(1):365–82.
26. Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov*. 2018 Aug 1;8(8):958–71.
27. Josep-Maria Ribera JM, Ferrer A, Ribera J, Genesca E. Profile of blinatumomab and its potential in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *OncoTargets Ther*. 2015 Jun;1567.
28. Goebeler ME, Bargou RC. T cell-engaging therapies — BiTEs and beyond. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jul;17(7):418–34.
29. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood–Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov*. 2017 Dec 1;7(12):1404–19.
30. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Author Correction: Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 1;11(2):28.
31. Annex I summary of product characteristics Blincyto, INN-Blinatumomab. European Medicines Agency. 1-71.pdf.
32. Klinger M, Zugmaier G, Nägele V, Goebeler ME, Brandl C, Stelljes M, et al. Adhesion of T Cells to Endothelial Cells Facilitates Blinatumomab-Associated Neurologic Adverse Events. *Cancer Res*. 2020 Jan 1;80(1):91–101.
33. Jain T, Litzow MR. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial. *Hematology*. 2018 Nov 30;2018(1):25–34.
34. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell–Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 20;32(36):4134–40.
35. Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood*. 2013;121(26):5154-5157. *Blood*. 2016 Sep 8;128(10):1441–1441.
36. Śliwa-Tytka P, Kaczmarek A, Lejman M, Zawitkowska J. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *Int J Mol*

- Sci. 2022 May 15;23(10):5515.
37. Diaz CIE, Peñafiel LV, Herrera MH. Leucemia linfoblástica aguda aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(6):762–71.
 38. Teachey DT, Pui CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):e142–54.
 39. Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia--acute lymphoblastic leukemia. *MedGenMed Medscape Gen Med.* 2005 Mar 7;7(1):23.
 40. Zhang R, Zhu H, Yuan Y, Zhao J, Yang X, Tian Z. Risk Factors for Relapse of Childhood B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med Sci Monit [Internet].* 2020 Jul 3 [cited 2023 Aug 6];26. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/923271>
 41. Stolpa W, Zapala M, Zwiernik B, Mizia-Malarz A. Relapses Children's Acute Lymphoblastic Leukemia, Single Center Experience. *Children.* 2022 Nov 30;9(12):1874.
 42. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, Mangione A, Cianciulli E, Buffardi S, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma.* 2010 Jun;51(6):1063–71.
 43. Lo Nigro L, Di Cataldo A, Schiliro G. Acute neurotoxicity in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) treated with intermediate risk protocols. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Nov 1;35(5):449–55.
 44. Aytaç S, Yetgin S, Tavil B. Acute and long-term neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr.* 2006;48(1):1–7.
 45. Millan NC, Pastrana A, Gutter MR, Zubizarreta PA, Monges MS, Felice MS. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2018 Feb;65:86–93.
 46. Rahiman EA, Rajendran A, Sankhyan N, Singh P, Muralidharan J, Bansal D, et al. Acute neurological complications during acute lymphoblastic leukemia therapy: A single-center experience over 10 years. *Indian J Cancer.* 2021;58(4):545–52.
 47. Queudeville M, Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia—From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). *J Clin Med.* 2021 Jun 8;10(12):2544.
 48. Contreras CF, Higham CS, Behnert A, Kim K, Stieglitz E, Tasian SK. Clinical utilization of blinatumomab and inotuzumab immunotherapy in children with relapsed or refractory B-acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer [Internet].* 2021 Jan [cited 2023 Jul 27];68(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28718>
 49. Fuster JL, Molinos-Quintana A, Fuentes C, Fernández JM, Velasco P, Pascual T, et al. Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). *Br J Haematol.* 2020 Sep;190(5):764–71.
 50. Marrapodi MM, Mascolo A, Di Mauro G, Mondillo G, Pota E, Rossi F. The safety of blinatumomab in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2022 Jul 22;10:929122.