Leucemias

B. González-Martínez*, V. Galán-Gómez**, I. Martínez-Romera***

Hospital Universitario La Paz. Unidad de Investigación Clínica de Oncohematología Pediátrica IdiPAZ-CNIO. Madrid

*https://orcid.org/0000-0002-7174-5451
**https://orcid.org/0000-0002-2682-9664
***https://orcid.org/0000-0001-6632-4866

Resumen

Las leucemias agudas constituyen el cáncer más frecuente en la infancia (30 % de las neoplasias pediátricas). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) supone alrededor del 80-85 % de los casos, mientras que la leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 15-20 %. Su presentación clínica deriva de la infiltración medular y extramedular por blastos. El reconocimiento precoz de estos signos en Atención Primaria es fundamental para evitar retrasos diagnósticos y detectar complicaciones potencialmente mortales como el síndrome de lisis tumoral, la hiperleucocitosis o la compresión mediastínica. El diagnóstico requiere la demostración de infiltración blástica medular, complementándose con estudios inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares que permiten la clasificación biológica y la estratificación pronóstica. Los avances en genética molecular, secuenciación masiva y monitorización de la enfermedad medible residual han favorecido una medicina más personalizada. Paralelamente, la incorporación de inmunoterapias, terapias celulares CAR-T y fármacos dirigidos está mejorando los resultados, especialmente en pacientes con enfermedad de alto riesgo o recaída. Gracias a estos avances y a la optimización del tratamiento de soporte, la supervivencia global a 5 años alcanza actualmente cifras cercanas al 90 % en la LLA y del 70-80 % en la LMA pediátrica.

Abstract

Acute leukemias are the most common childhood malignancies, accounting for approximately 30 % of all pediatric cancers. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents 80-85 % of cases, whereas acute myeloid leukemia (AML) accounts for 15-20 %. Clinical manifestations result from blast infiltration of the bone marrow and extramedullary tissues. Early recognition of these signs in primary care is essential to prevent diagnostic delays and identify potentially life-threatening complications, including tumor lysis syndrome, hyperleukocytosis, and mediastinal compression. Diagnosis requires the demonstration of bone marrow blast infiltration and is complemented by immunophenotypic, cytogenetic, and molecular studies that enable biological classification and risk stratification. Advances in molecular genetics, next-generation sequencing, and measurable residual disease monitoring have facilitated a more personalized approach to treatment. In parallel, the incorporation of immunotherapies, chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and targeted agents has improved outcomes, particularly in patients with high-risk or relapsed disease. Owing to these advances, together with improvements in supportive care, current 5-year overall survival rates approach 90 % for pediatric ALL and 70-80% for pediatric AML.

Palabras clave: Leucemia aguda pediátrica; Leucemia linfoblástica aguda; Leucemia mieloblástica aguda; Diagnóstico genético; Quimioterapia; Nuevas terapias.

Key words: *Pediatric acute leukemia; Acute lymphoblastic leukemia; Acute myeloblastic leukemia; Genetic diagnosis; Chemotherapy; New therapies.*

Autor de correspondencia: berta.gonzalez@salud.madrid.org

Generalidades de las leucemias agudas

El origen de las leucemias tiene lugar en los precursores hematopoyéticos.

Introducción

Las leucemias se originan por una proliferación clonal de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea, pudiendo localizarse en otros órganos de forma secundaria. Según la línea celular proliferante, se diferencian dos tipos básicos de leucemias agudas: la linfoblástica (LLA), originada en los progenitores linfoides; y la mieloblástica (LMA), originada en los progenitores mieloides. De forma muy infrecuente (<4 % de todas las leucemias), no existe una diferenciación clara del origen, clasificándose entonces como leucemias de linaje ambiguo. Dentro de estas podemos encontrar las leucemias indiferenciadas (sin antígeno específico

OBJETIVOS

- Comprender la patogenia e incidencia de los principales tipos de leucemia aguda pediátrica.
- Conocer su presentación clínica y obtener una visión global de las principales técnicas diagnósticas.
- Comprender de forma general las líneas convencionales de tratamiento.
- Conocer algunas de las nuevas terapias empleadas en el tratamiento de estas enfermedades.

de linaje), las bifenotípicas (expresión de más de un linaje en el mismo blasto) y las bilineales (clones de blastos con expresión de antígenos de distintos linajes en el mismo paciente).

Dentro de los factores conocidos que pueden contribuir al desarrollo de una leucemia aguda encontramos la predisposición genética, de forma aislada o dentro de un síndrome específico, ciertos agentes infecciosos, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y el tratamiento recibido por los pacientes supervivientes de neoplasias previas (quimioterapia, radioterapia).

Epidemiología

Las leucemias agudas pediátricas son el tipo de cáncer infantil más frecuente (aproximadamente un 30 %).

Las leucemias agudas son las neoplasias más frecuentes de la infancia.

En nuestro medio suponen el 30 % de los cánceres infantiles, siendo el 80 % linfoblásticas (22 % del total de tumores) y el 20 % mieloblásticas.

La leucemia aguda linfoblástica presenta un pico de incidencia entre los 1 y 4 años, y presenta globalmente mejor pronóstico que la mieloblástica, aunque este empeora a mayor edad.

Fisiopatología

El origen de estas enfermedades, en la mayoría de las ocasiones, se fundamenta entre la genética y las causas ambientales.

La leucemia se origina en un precursor hematopoyético que, tras adquirir una serie de alteraciones en genes implicados en los procesos de diferenciación, maduración y/o regulación de la apoptosis, se transforma en una célula maligna inmadura. Su origen viene determinado por factores genéticos personales a los que se añade la influencia de los factores ambientales, del exposoma, a través de modificaciones genéticas y epigenéticas.

Clínica

La presentación clínica es variada y depende de la infiltración medular por las células leucémicas.

La presentación clínica de las leucemias agudas viene determinada por la infiltración blástica de la médula y de otros órganos y tejidos.

La infiltración medular produce, por un lado, un desplazamiento de la hematopoyesis normal, pudiendo provocar anemia, trombopenia y neutropenia en diferente grado. Ello puede manifestarse como palidez, astenia, sangrado, fiebre y síntomas de infección. Por otro lado, puede desencadenar artralgias y dolores óseos secundarios a dicha infiltración[1,2].

Además, los blastos pueden infiltrar cualquier tejido del organismo, siendo lo más habitual encontrar hepatoesplenomegalia (60-70 %) y adenopatías (50 %). La masa mediastínica puede aparecer hasta en el 10 % de los casos, siendo más frecuente en las leucemias linfoblásticas agudas de estirpe T. Otros órganos y tejidos blandos que típicamente pueden verse afectados son los testículos, el sistema nervioso central (SNC), la piel y los huesos[1-3].

Es importante destacar que en aquellos pacientes que presentan citopenias y organomegalias no asociadas a un proceso infeccioso, debe descartarse un proceso linfoproliferativo.

Complicaciones frecuentes al debut

En el momento del debut, el paciente con leucemia aguda puede presentar una serie de complicaciones potencialmente mortales.

El debut de una leucemia aguda puede presentarse con complicaciones que precisan de un tratamiento urgente por el riesgo vital que conllevan:

- **Síndrome de lisis tumoral:** la rotura de las células tumorales puede producir ciertas alteraciones metabólicas (elevación de potasio, fósforo y ácido úrico, descenso de calcio) que conllevan riesgo de daño orgánico (riñón, cerebro y corazón) y requieren un tratamiento específico urgente.
- **Hiperleucocitosis:** aproximadamente la mitad de las leucemias debutan con una cifra de leucocitos totales mayor a 20.000/mcL, y cifras por encima de 100.000/mcL pueden encontrarse en el 10 % de los pacientes con LLA B, en el 50 % de los pacientes con LLA T y en un 30 % de las LMA. Esta situación puede llevar a una clínica de leucostasis por acúmulo de los blastos en los vasos de pequeño calibre del SNC y/o del pulmón, dando lugar a síntomas neurológicos, como confusión, cefalea o coma, o manifestaciones pulmonares, como dificultad respiratoria, edema o hemorragia pulmonar[4].
- **Obstrucción aérea y/o de la vena cava superior** por adenopatías o ensanchamiento mediastínico, que puede desencadenar edema, congestión facial y dificultad respiratoria (frecuente en LLA de estirpe T).
- **Clínica neurológica** secundaria a infiltración blástica del sistema nervioso central (presente en menos del 5 % de los pacientes).
- **La hemorragia, la trombosis o la coagulación intravascular diseminada** son más habituales en el caso de la LMA, especialmente en la leucemia promielocítica aguda, como consecuencia de la liberación de factores procoagulantes por parte de los blastos.

Diagnóstico

El diagnóstico requiere la realización de pruebas en médula ósea, así como la realización de un estudio de extensión.

Para realizar el diagnóstico de leucemia aguda, es necesario demostrar la existencia de más de un 25 % de blastos en médula ósea. Dentro del diagnóstico inicial, será necesaria la realización de una punción lumbar diagnóstica para poder establecer la afectación del SNC. En ciertos pacientes con riesgo elevado de sangrado al debut, se recomienda posponer este estudio hasta que el riesgo de hemorragia haya pasado.

Los estudios necesarios al diagnóstico, para tipificar la leucemia y definir el grupo de riesgo y tratamiento iniciales, son:

- En médula ósea, fundamentalmente citomorfología, citometría de flujo (es la prueba *gold* estándar para la clasificación del linaje y es de utilidad para el seguimiento de la respuesta al tratamiento), citogenética convencional (cariotipo, hibridación *in situ* fluorescente [FISH] y estudios de array), así como técnicas de biología molecular.
- En líquido cefalorraquídeo (LCR): estudio citoquímico (permite detectar células nucleadas) y citología (confirma la presencia de células malignas).

Otros estudios relevantes para realizar, una vez hecho el diagnóstico, son: radiografía de tórax, ecocardiograma, ecografía abdominal, fondo de ojo y,

en función de la clínica, resonancia magnética craneal y espinal.

Diagnóstico diferencial

Ante un paciente con sospecha de leucemia aguda, deben descartarse otras causas hemato-oncológicas, reumatológicas o infecciosas.

La clínica de fiebre prolongada y/o dolor osteoarticular con la que se presenta inicialmente un porcentaje elevado de pacientes puede orientar inicialmente a patología reumatológica, siendo muy relevante ese diagnóstico diferencial.

Las adenopatías y organomegalias pueden confundirse con diferentes procesos víricos sistémicos, como el síndrome mononucleósico originado por el VEB o el CMV.

En los pacientes que debutan con citopenias aisladas o pancitopenia, es preciso realizar un diagnóstico diferencial con los cuadros de fallo medular, las infecciones sistémicas con potencial afectación del sistema hematopoyético, fenómenos autoinmunes, la infiltración por ciertos tumores sólidos y la linfohistiocitosis hemofagocítica.

La afectación extramedular puede plantear problemas de diagnóstico diferencial en función de la localización con otros procesos linfoproliferativos, como los linfomas, o con tumores sólidos, como el neuroblastoma, tumores germinales o distintos tipos de sarcomas.

Tratamiento

Los avances en las líneas de tratamiento y las terapias de soporte han incrementado la supervivencia en estas enfermedades.

El esfuerzo en la colaboración de diferentes grupos cooperativos internacionales está permitiendo un enfoque de manejo más homogéneo, con tratamientos más dirigidos y personalizados e intentando disminuir la toxicidad a corto y largo plazo[2].

La estratificación de los pacientes en diferentes grupos de riesgo en función de una serie de características clínicas y de respuesta al tratamiento permite adaptar la intensidad del tratamiento en cada uno de ellos. El avance de la genética molecular ha permitido mejorar todavía más esa clasificación de los pacientes, con la consecuente adaptación y optimización del tratamiento en cada grupo.

Sumado a todo ello, las mejoras en el tratamiento de soporte, la inmunoterapia y el tratamiento dirigido, entre otros avances, han permitido que en la actualidad se alcancen tasas de supervivencia global a los 5 años cercanas al 90 % en la LLA y de un 70-80 % en la LMA[2].

Es importante señalar que, en los pacientes con síndrome de Down u otros síndromes con riesgo elevado de toxicidad, es necesario adaptar la intensidad del tratamiento.

Leucemia linfoblástica aguda

Las leucemias linfoblásticas agudas son el tipo de leucemia aguda más frecuente.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye la neoplasia hematológica infantil de aparición más común, representando el 85 % de los casos de leucemias agudas en población pediátrica, mientras que las leucemias mieloblásticas agudas corresponden al 15 % restante[5].

Dentro de esta enfermedad, los subtipos originados a partir de precursores de células B (LLA-B) predominan con una frecuencia del 80-85 %, seguidos por las formas derivadas de precursores T (LLA-T), que abarcan entre un 10 y un 15 %. Por otro lado, los casos de fenotipo mixto o linaje ambiguo (LLA-LA) presentan una incidencia inferior al 5 %[6].

Diagnóstico

Las técnicas de caracterización molecular han mejorado la clasificación de estas enfermedades, permitiendo seleccionar perfiles de alto riesgo.

Para llevar a cabo el diagnóstico de LLA es necesaria la realización de un aspirado de médula ósea donde se llevarán a cabo una serie de estudios, permitiendo establecer el diagnóstico de los diferentes tipos de enfermedad acorde a la última clasificación de la OMS[7]:

Tabla I. Alteraciones citogenéticas más frecuentes en leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (LLA-B)

Alteración	*Frecuencia*	*Asociado a*	*Pronóstico*
Alta hiperdiploidía (ganancia de más de 5 cromosomas)	– 25 % niños – 3 % AYA y adultos	Alteraciones vía *RAS*	Favorable
Casi-haploidía (24-31 cromosomas)	– 3 % niños – <1 % AYA y adultos	Mutaciones activadoras en *RAS* e *IKZF3*	Desfavorable
Baja hipodiploidía (32-39 cromosomas)	– <1 % niños – 5 % AYA – >10 % adultos	Alteraciones germinales *TP53*, alteraciones somáticas en *IKZF2* y *RB1*	Muy desfavorable
Reordenamientos en *KMT2A*	– 80 % lactantes – <1 niños – 4 % AYA – 15 % adultos	Alteraciones vía *RAS*	Muy desfavorable
ETV6::RUNX1 t(12;21)(q13;q22)	– 30 % niños – <5 % AYA y adultos	No	Favorable
TFC3::PBX1 t(1;19)(q23;p13)	– 5 % niños, AYA y adultos	No	Favorable
BCR::ABL t(9;22)(q34;q11)	– 2-5 % niños – 6 % AYA – >25 % adultos	Deleciones *IKZF1*, *CDKN2A/B* y *PAX5*	Desfavorable

AYA: Adolescent and Young Adult (adolescentes y adultos jóvenes).

Tabla II. Alteraciones citogenéticas más frecuentes en leucemia linfoblástica aguda de precursores de células T (LLA-T)

Alteración citogenética	*Frecuencia*	*Genes implicados*
Reordenamientos del receptor de células T (TCR)	– 35 %	– *HOX11, HOX11L2, TAL1, TAL2, LYL1, BHLHB1, LMO1, LMO2, LCK, NOTCH1* y *ciclina D2*
Genes de fusión	– 9-30 % – 10 % – 4-8 % – 6 % – <5 %	– *SIL::TAL* – *CALM::AF10* – *KMT2A::r* – *ABL1::r* – *NUP98::r*
Deleciones	– 65 % – 20-30 %	– *P15* y *P16* – 6q
Mutaciones activadoras	– 50-60 %	– *NOTCH1, FLT3* y *NRAS*
Duplicaciones	– 30 %	– *MYB*

- **Citología:** se realizarán extensiones adecuadas de médula ósea y se realizará el recuento de, al menos, 500 células nucleadas; indicar el porcentaje de blastos (superior al 25 %).
- **Citometría:** el estudio de la enfermedad mediante inmunofenotipo permite la clasificación diagnóstica en función de la presencia de los marcadores de la serie correspondiente. El estudio del inmunofenotipo es clave no solo para el diagnóstico de la leucemia, sino también para monitorizar la respuesta al tratamiento mediante la cuantificación de la enfermedad medible residual (EMR).
- **Citogenética:** los estudios de cariotipo e hibridación fluorescente *in situ* (FISH) permiten identificar alteraciones en el número de cromosomas (aneuploidías) y alteraciones estructurales (fundamentalmente traslocaciones y genes de fusión), mejorando así la caracterización de las leucemias a nivel genético. Las tablas I y II resumen las principales alteraciones citogenéticas en LLA pediátrica, su frecuencia e implicación pronóstica[8,9].
- **Genética molecular:** las técnicas de PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) y PCR digital (ddPCR) permiten el estudio y seguimiento de genes de fusión con una sensibilidad superior a la de la técnica FISH. Además, la PCR clonoespecífica se ha consolidado como una herramienta prometedora para la monitorización de la enfermedad medible residual (EMR), basada en la detección de reordenamientos únicos de inmunoglobulinas y del receptor de células T (TCR), actuando como marcadores específicos del clon tumoral y alcanzando mayores sensibilidades.
- **Secuenciación masiva:** las técnicas de secuenciación masiva o NGS permiten identificar múltiples alteraciones genéticas, incluyendo mutaciones puntuales, *indels*, alteraciones en el número de copias y reordenamientos estructurales, con una sensibilidad variable según el abordaje empleado. Entre las estrategias disponibles destacan los paneles dirigidos, el exoma y el genoma completos, siendo los paneles de genes el abordaje más utilizado en oncología pediátrica por su aplicabilidad clínica, rapidez y enfoque sobre genes de relevancia diagnóstica y pronóstica. Además, la secuenciación de RNA (RNA-Seq) ha adquirido gran relevancia al permitir el análisis del transcriptoma y la identificación de perfiles de expresión génica. Estas técnicas han sido fundamentales para descubrir nuevos subtipos moleculares de leucemia, como las denominadas LLA B-*other*, algunos recogidos en la tabla III[8,10,11].

Recaídas

Las recaídas continúan suponiendo la principal causa de fracaso terapéutico, incrementando la mortalidad en estos pacientes.

Las recaídas constituyen la principal causa de fracaso terapéutico en las LLA pediátricas. Aunque variable según las series, aproximadamente un 15-20 % de los pacientes diagnosticados de LLA sufrirán una recaída, disminuyendo así de manera drástica su supervivencia, que oscilará entre un 30-60 %, especialmente en los grupos de alto riesgo. Esta supervivencia será incluso menor en pacientes que presenten segundas o posteriores recaídas, donde la supervivencia reportada es de aproximadamente un 20 %[12].

Tratamiento

La quimioterapia, el trasplante de progenitores hematopoyéticos y las nuevas terapias forman parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de estas enfermedades.

En la actualidad, el tratamiento de la LLA se basa principalmente en regímenes de poliquimioterapia ajustados según el grupo de riesgo del paciente. Esta clasificación depende de factores demográficos, clínicos, analíticos y biológicos, así como de la respuesta al tratamiento determinada mediante la enfermedad medible residual (EMR). En algunos pacientes seleccionados se establece la consolidación mediante la realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH).

No obstante, los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída continúan presentando una baja supervivencia y escasas opciones terapéuticas, a pesar del empleo de segundas líneas de quimioterapia y de TPH, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas especialmente a los grupos de alto riesgo.

Entre las terapias más innovadoras destaca la inmunoterapia, basada en el uso de anticuerpos como blinatumomab (anti-CD3/CD19) o inotuzumab-ozogamicina (anti-CD22). Asimismo, la terapia celular CAR-T (del inglés *Chimeric Antigen Receptor*), especialmente tisagenlecleucel, dirigido frente a CD19, ha supuesto un avance significativo en el manejo de estos pacientes, ofreciendo nuevas posibilidades terapéuticas a casos previamente sin alternativas curativas[13]. Sin embargo, a pesar de los resultados favorables, continúan produciéndose recaídas, lo que mantiene la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos.

Paralelamente, el desarrollo de tecnologías genéticas avanzadas ha favorecido la consolidación de la medicina de precisión, permitiendo una caracterización

Tabla III. Clasificación de las LLA *B-other* más frecuentes

Alteración	*Rango de edad*	*Asociación con*	*Pronóstico*	*Implicación terapéutica*
Amplificación intracromosómica del 21 (iAMP21)	Niño mayor	– Alteraciones complejas en el cromosoma 21	Desfavorable	Esquemas de tratamiento de alta intensidad
ETV6::RUNX1-like	Niño	– Ausencia del gen de fusión *ETV6::RUNX1* – Mutaciones en *ETV6* e *IKZF1*	Desconocido	Esquemas de tratamiento de intensidad reducida
BCR::ABL1-like	Adolescente y adulto (10-30 %)	– Reordenamientos heterogéneos y complejos distintos a t(9;22) (q34;q11.2)	Desfavorable	Inhibidores de *ABL1, JAK, PI3K* y *BCL2*.
Reordenamientos *CRLF2* (*IGH, P2RY8*)	Adolescente y adulto (5-7 %)	– Asociados a deleciones en *IKZF1* y mutaciones en *JAK* – Común en pacientes con síndrome de Down	Desfavorable	Inhibidores de *JAK* y *BCL2*
Reordenamientos *KMT2A*	Lactante y niño pequeño	– Diferentes *partners* – A menudo coexiste con mutaciones vía *RAS/MAPK*	Desfavorable	Inhibidores de *DOTIL, HDA* y *BCL2*
Reordenamientos *DUX4* y desregulación de *ERG*	Niño y adulto (5-10 %)	– Deleciones en *ERG*, algunas alteraciones en *IKZF1*	Favorable (excepto alteraciones en *IKZF1*)	Esquemas de tratamiento de intensidad reducida
Reordenamientos *MEF2D*	Niño y adulto (4-7 %)	– Desconocido	Desconocido	Inhibidores de *HDAC*
Reordenamientos *ZNF384*	Niño (5-10 %)	– Incremento de expresión de *FLT3* – Relación con expresión de marcadores mieloides	Desfavorable	Inhibidores de *FLT3*
Alteraciones en *PAX5*	Niño	– Fusiones, mutaciones puntuales, amplificaciones	Intermedio	Desconocido
***PAX5* P80R**	Adulto	– Desconocido	Desconocido	Inhibidores de tirosín kinasa
***IKZF1* N159Y**	Niño y adulto	– Desconocido	Desconocido	Desconocido
Reordenamientos *NUTM1*	Niño	– Desconocido	Desconocido	Inhibidores de tirosín kinasa
t(17;19) *TCF3::HLF*	Niño y adulto	– Reordenamiento t(17;19) (q22;p13)	Desfavorable	Inhibidores de *BCL2*
Reordenamientos *BCL2/MYC*	Adulto	– Desconocido	Desfavorable	Desconocido

molecular más completa de la enfermedad y la aplicación de terapias dirigidas específicas. Entre ellas destacan los inhibidores de la tirosín quinasa, como imatinib, dasatinib y ponatinib, utilizados en leucemias Philadelphia positivas o Ph-like, además de inhibidores de MEK como selumetinib, inhibidores JAK/STAT como ruxolitinib, inhibidores de ciclinas como ribociclib o palbociclib y los inhibidores de meninas en casos con reordenamiento *KMT2A*. En la LLA-T, también resultan prometedoras las terapias dirigidas frente a la vía NOTCH, aunque todavía no forman parte de la práctica clínica habitual[14,15].

En el contexto de la medicina de precisión, el Molecular Tumor Board (MTB) desempeña un papel fundamental al integrar a especialistas de diferentes áreas (pediatría, genética, bioinformática, farmacia y ensayos clínicos, entre otras) para optimizar la interpretación de resultados clínicos y moleculares. Este enfoque multidisciplinar permite mejorar el diagnóstico, el pronóstico y la selección terapéutica, así como valorar el acceso a ensayos clínicos[16].

Además, se han desarrollado ensayos funcionales *in vitro* capaces de evaluar la sensibilidad de los blastos leucémicos frente a diferentes fármacos, como el Dynamic BH3 Profiling (DBP), contribuyendo a una selección terapéutica más individualizada[17].

Finalmente, a nivel nacional, destaca la creación en 2021 de la red ReALLNet, enfocada específicamente en la LLA en recaída. Esta iniciativa tiene como objetivo generar un registro nacional único y mejorar el diagnóstico y tratamiento mediante estudios genéticos, funcionales

y asesoramiento especializado para todos los casos de LLA en recaída[18].

Leucemia mieloblástica aguda

Las leucemias mieloblásticas agudas presentan una frecuencia menor (20 %) y un pronóstico más desfavorable comparadas con las linfoblásticas.

La leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica es una enfermedad rara y heterogénea. Representa aproximadamente el 20 % de los casos de leucemia aguda en niños y adolescentes. En los últimos años, la supervivencia global a 5 años de estos pacientes ha mejorado, alcanzando el 70 % o incluso más en algunos ensayos clínicos[19].

La leucemia en sí misma causa la mayoría de las complicaciones, como hemorragias, dificultad respiratoria por síndrome de la vena cava superior, obstrucción de las vías respiratorias superiores, infiltración pulmonar y alteraciones renales y metabólicas. Por lo tanto, es crucial iniciar la quimioterapia de inmediato. Además, dado que con frecuencia se requieren ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI), los pacientes pediátricos con LMA deben ser tratados en centros de oncología pediátrica, preferiblemente de alto volumen, dada la baja frecuencia de los casos y su agresividad[20].

A pesar de las mejoras en el tratamiento de soporte, las infecciones y la muerte relacionada con el tratamiento siguen siendo causas importantes de fracaso del tratamiento en la LMA, ocurriendo en el 5 % al 10 % de los pacientes[21].

Grupos de riesgo

Las características genéticas de la enfermedad permitirán determinar su riesgo de recaída.

La estratificación de los pacientes en grupos de riesgo se basa en las alteraciones citogenéticas/moleculares de la leucemia y en la respuesta al tratamiento de inducción, evaluada mediante citometría de flujo identificando el inmunofenotipo concreto asociado a la leucemia (LAIP). Se consideran alteraciones genéticas de pronóstico desfavorable: las mutaciones *FLT3*-ITD, reordenamientos *NUP98*, la fusión *CBFA2T3::GLIS2*, algunos reordenamientos de *KMT2A*, las monosomías y los cariotipos complejos. En cambio, la traslocación t(8;21) (*RUNX1::RUNX1T1*) y la inv(16) (p13q22) se consideran de buen pronóstico[22].

El tratamiento se basa en ciclos de quimioterapia intensiva (basados en antraciclinas y citarabinas) de inducción y posteriormente de consolidación. El número de ciclos de quimioterapia necesarios para minimizar el riesgo de recaída sin aumentar la toxicidad sigue siendo un tema controvertido[23]. En LMA, el tratamiento de mantenimiento no ha demostrado utilidad. Los pacientes de alto riesgo precisan consolidar el tratamiento con un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Todos los pacientes con LMA reciben quimioterapia intratecal como profilaxis o tratamiento, según la evaluación neurológica, que incluye una punción lumbar (PL) diagnóstica inicial y una prueba de imagen si hay clínica neurológica asociada.

El tratamiento de soporte es esencial en el tratamiento de los pacientes con LMA: el manejo de la hiperleucocitosis, del síndrome de lisis tumoral y de la coagulación intravascular diseminada (CID), junto con la profilaxis infecciosa, tienen un papel importantísimo en la mejora de la supervivencia de los pacientes.

Nuevas terapias

El empleo de nuevas terapias junto con la quimioterapia convencional puede ayudar a conseguir mejores cifras de supervivencia.

Durante la última década, múltiples estudios han sugerido que, en algunos grupos de pacientes pediátricos, la adición de gemtuzumab-ozogamicina, un anticuerpo monoclonal conjugado humanizado anti-CD33, al esquema de quimioterapia puede mejorar los resultados en términos de supervivencia libre de enfermedad. Actualmente, España participa en un ensayo en fase III (CHIP-AML22 *master protocol*) que trata de esclarecer el beneficio de este fármaco.

La aparición de terapias moleculares constituye uno de los avances más importantes de los últimos años, particularmente los inhibidores de *FLT3* (quizartinib, midostaurina, gilteritinib, sorafenib…) para aquellos pacientes con mutaciones *FLT3*, actualmente en fase de ensayos clínicos.

Grupos especiales

Existen algunos grupos de leucemias mieloblásticas agudas que requieren consideraciones especiales en su manejo.

Los niños con síndrome de Down (SD) tienen un riesgo entre 10 y 20 veces mayor de desarrollar LMA en comparación con los niños sin SD.

Los niños con leucemia mieloide asociada al SD (LM-SD) no toleran los efectos tóxicos de los regímenes intensivos pediátricos, presentando altas tasas de infecciones y cardiotoxicidad, por lo que deben recibir tratamientos específicos de intensidad reducida. Sin embargo, la LM-SD en general es de buen pronóstico, presentando mejores resultados que los pacientes sin SD.

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo poco frecuente de LMA (M3) que se caracteriza por una detención de la maduración en la etapa de promielocitos y una traslocación cromosómica t(15;17)(q22;q21) que conlleva un reordenamiento *PML::RARA*. Muchos pacientes con LPA presentan CID, lo que requiere un tratamiento urgente y agresivo. La incorporación a los tratamientos del ácido transretinoico (ATRA) y el trióxido de arsénico (ATO) ha mejorado sustancialmente el pronóstico de estos pacientes.

Existe un grupo de LMA que son secundarias a síndromes mielodisplásicos, a tratamientos antineoplásicos o a síndromes hereditarios; todas ellas requieren una evaluación y manejo específicos.

Función del pediatra de Atención Primaria

Ante un niño con fiebre prolongada, palidez, sangrado, dolor osteoarticular persistente, adenopatías o hepatoesplenomegalia no explicados por una causa infecciosa evidente, debe considerarse la posibilidad de una leucemia aguda. La sospecha precoz y la derivación urgente a un centro especializado son esenciales para reducir retrasos diagnósticos y mejorar el pronóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación específica.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1.*** Guerrero-Fernández J. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 7ª ed. 2025. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2025.

2.*** Velasco Puyó P, Murillo Sanjuán L. Leucemia aguda en Pediatría. Pediatr Integral. 2021; 6: 296-307. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-09/leucemia-aguda-en-pediatria/.

3.** Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pui CH, ed. Childhood Leukemias. Cambridge University Press; 2012. p. 332-66. Disponible en: https://doi.org/10.1017/CBO9780511977633.014.

4.*** Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7e. Lippincott Williams & Wilkins; 2016.

5. Registro Español de Tumores Infantiles RETI-SEHOP. Disponible en: https://www.uv.es/rnti/.

6. Chang JH, Poppe MM, Hua C-H, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2021; 68: e28371. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pbc.28371.

7. Li W. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors. En: Li W, ed. Leukemia. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. Disponible en: https://doi.org/10.36255/exon-publications-leukemia-who-5th-edition-hematolymphoid-tumors.

8.** Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020; 395: 1146-62. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1.

9. Aifantis I, Raetz E, Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. Nat Rev Immunol. 2008; 8: 380-90. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nri2304.

10. Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. Nat Rev Clin Oncol. 2015; 12: 344-57. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.38.

11.** Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020; 105: 2524-39. Disponible en: https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031.

12. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. Haematologica. 2016; 101: 68-76. Disponible en: https://doi.org/10.3324/haematol.2015.131680.

13. Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cancer Metastasis Rev. 2019; 38: 595-610. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10555-019-09834-0.

14. Brivio E, Baruchel A, Beishuizen A, Bourquin JP, Brown PA, Cooper T, et al. Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: Novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma. Eur J Cancer. 2022; 164: 1-17. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.029.

15. Cordo' V, van der Zwet JCG, Canté-Barrett K, Pieters R, Meijerink JPP. T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Roadmap to Targeted Therapies. Blood Cancer Discov. 2021; 2: 19-31. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0093.

16. Russo A, Incorvaia L, Capoluongo E, Tagliaferri P, Galvano A, Del Re M, et al. The challenge of the Molecular Tumor Board empowerment in clinical oncology practice: A Position Paper on behalf of the AIOM-SIAPEC/IAP-SIBioC-SIC-SIF-SIGU-SIRM Italian Scientific Societies. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2022; 169: 103567. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103567.

17. Manzano-Muñoz A, Yeste J, Ortega MA, Martín F, López A, Rosell J, et al. Microfluidic-based dynamic BH3 profiling predicts anticancer treatment efficacy. NPJ Precis Oncol. 2022; 6: 90. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41698-022-00333-0.

18. Velasco P, Bautista F, Rubio A, Aguilar Y, Rives S, Dapena JL, et al. The relapsed acute lymphoblastic leukemia network (ReALLNet): a multidisciplinary project from the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). Front Pediatr. 2023; 11: 1269560. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fped.2023.1269560.

19. Tierens A, Bjørklund E, Siitonen S, Marquart HV, Wulff-Juergensen G, Pelliniemi T-T, et al. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. Br J Haematol. 2016; 174: 600-9. Disponible en: https://doi.org/10.1111/bjh.14093.

20. Arad-Cohen N, Zeller B, Abrahamsson J, Fernández Navarro JM, Cheuk D, Palmu S, et al. Supportive care in pediatric acute myeloid leukemia: Expert-based recommendations of the NOPHO-DB-SHIP consortium. Expert Rev Anticancer Ther. 2022; 22: 1183-96. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2131544.

21.** Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. Blood. 2021; 138: 1009-18. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.2021011694.

22. Quessada J, Cuccuini W, Saultier P, Loosveld M, Harrison CJ, Lafage-Pochitaloff M. Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge. Genes (Basel). 2021; 12: 924. Disponible en: https://doi.org/10.3390/genes12060924.

23. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the Medical Research Council AML15 trial. J Clin Oncol. 2013; 31: 3360-8. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4874.

Bibliografía recomendada

– Guerrero-Fernández J. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 7ª ed. 2025. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2025.

Manual de Pediatría general en el que se abordan de manera sencilla los aspectos fundamentales de la Hemato-Oncología Pediátrica. De gran utilidad como libro de consulta en Atención Primaria.

– Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pui CH, ed. Childhood Leukemias. Cambridge University Press; 2012. p. 332-66. Disponible en: https://doi.org/10.1017/CBO9780511977633.014.

Libro de consulta especializado en leucemias pediátricas, cuyo autor es una de las mayores referencias en la Hemato-Oncología Pediátrica del momento. Ideal para profundizar en aspectos específicos sobre estas enfermedades.

– Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020; 395: 1146-62. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1.

Artículo de revisión sobre leucemias linfoblásticas agudas donde se recalcan aspectos relacionados con la patogenia de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento, haciendo referencia a las nuevas terapias y a las recaídas.

– Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020; 105: 2524-39. Disponible en: https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031.

Artículo de revisión sobre leucemias linfoblásticas agudas centrado, además de en lo anteriormente citado, en los distintos subtipos de leucemia linfoblástica aguda que han sido descritos gracias a las técnicas de caracterización molecular avanzada.

– Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. Blood. 2021; 138: 1009-18. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.2021011694.

Artículo muy interesante en el que se detalla el manejo de pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda a través del desarrollo de casos clínicos, resaltando la importancia del desarrollo de ensayos clínicos para la población pediátrica.

Caso clínico

Anamnesis: adolescente de 15 años que acude a su centro de salud por febrícula de hasta 37,6ºC de dos días de evolución. Asocia palidez y astenia desde hace aproximadamente 3 semanas. En los últimos días, ha notado la aparición de unas lesiones en la mucosa oral sin asociarlas a traumatismos previos. No ha presentado sangrados. No presenta antecedentes personales ni familiares de interés. La familia vive en la ciudad, alejada de entornos rurales.

Exploración física: buen estado general, pálida, ojerosa. Buen relleno capilar. Se palpan conglomerados adenopáticos cervicales bilaterales. No se palpan adenopatías supraclaviculares, axilares ni inguinales. ORL: lesiones equimóticas y petequiales en mucosa yugal. AC: rítmica, sin soplos. AP: buena entrada de aire bilateral, no ruidos añadidos. Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación; se palpa esplenomegalia de 3 traveses de dedo por debajo del reborde costal izquierdo. Neurológico: sin alteraciones.

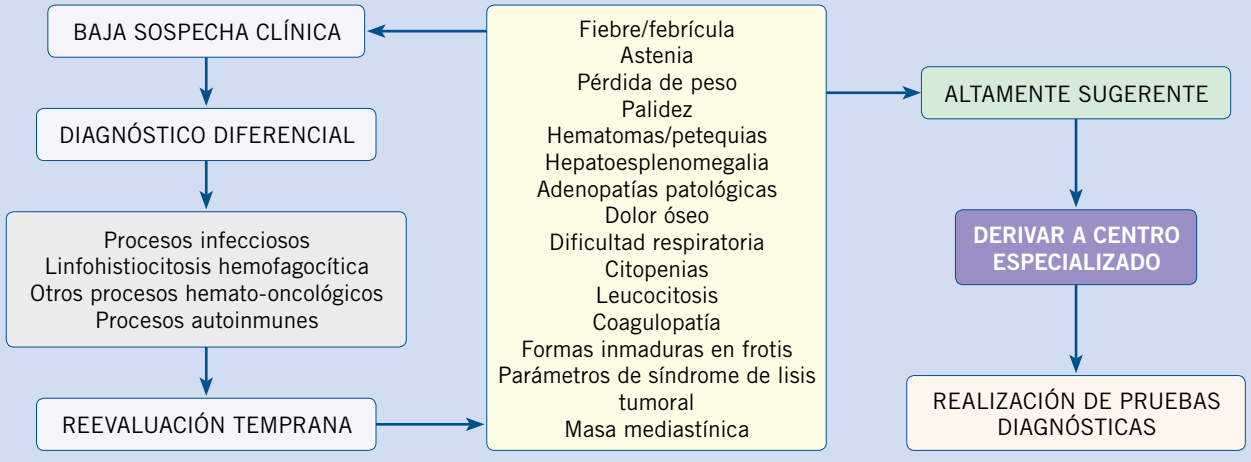
Pruebas complementarias: ante la información proporcionada por la anamnesis y los hallazgos de la exploración física de la paciente, su pediatra realiza analítica sanguínea básica con los siguientes resultados. ***Hemograma:*** hematíes: 2,89 x 10^6/µL (3,90-5,15); hemoglobina: 8,8 g/dL (12,0-15,4); hematocrito: 25,3 % (35,5-45,0); volumen corpuscular medio (VCM): 87,7 fL (78,0-96,0); hemoglobina corpuscular media (HCM): 30,3 pg (26,0-33,0); concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): 34,6 g/dL (31,5-36,0); índice de distribución eritrocitaria (RDW): 21,7 % (11,5-14,7); morfología de serie roja: anisocitosis: ++; microcitosis: + %; macrocitosis: + %; hipocromía: +; plaquetas: 32 x 10^3/µL (160-400); volumen plaquetar medio (VPM): 9,0 fL (5,9-9,9); leucocitos: 50,90 x 10^3/µL (4,20-11,40); blastos (%): 93 %; neutrófilos: 2,04 x 10^3/µL (1,70-7,90); linfocitos: 12,23 x 10^3/uL (1,20-5); monocitos: 2,04 x 10^3/µL (0,10-0,95). ***Bioquímica:*** glucosa: 86 mg/dL (74-106); creatinina: 0,53 mg/dL (0,50-1); filtrado glomerular creatinina (CKD-EPI 2009): >90 mL/min/1,73 m^2 (>75); urato: 6,8 mg/dL (2,3-6,6); sodio: 140 mmol/L (136-145); potasio: 4,4 mmol/L (3,5-5,1); cloro: 105 mmol/L (99-109); calcio total: 9,7 mg/dL (9,1-10,2); calcio ajustado por albúmina: 9,5 mg/dL (9,1-10,2); fosfato: 4,8 mg/dL (3,0-5,3); proteínas totales: 6,5 g/dL (6,4-8,3); albúmina: 4,3 g/dL (2,9-5,2); aspartato aminotransferasa (AST): 24 UI/L (<40); alanina aminotransferasa (ALT): 30 UI/L (<35); gamma-glutamil transferasa (GGT): 12 UI/L (<38); lactato deshidrogenasa (LD): 650 UI/L (146-279); bilirrubina total: 0,44 mg/dL (0,30-1,20); bilirrubina directa: 0,14 mg/dL (<0,30); proteína C reactiva: <3,0 mg/L (<5). ***Ecografía abdominal:*** ligera hepatomegalia de ecogenicidad homogénea, sin lesiones ocupantes de espacio (LOES) ni dilatación biliar. Vena porta con velocidad de 31,5 cm/s. Arteria hepática con velocidad de 73 cm/s e IR (índice de resistividad) 0,55. Venas suprahepáticas permeables, con morfología de onda trifásica. Cava retrohepática permeable. Vesícula de tamaño y morfología normal, sin contenido patológico. Se identifican pequeños ganglios en hilio hepático de hasta 11,5 mm. Páncreas de tamaño, morfología y ecogenicidad normales. Riñones y vejiga sin alteraciones. Esplenomegalia de 15,7 cm. Se visualizan numerosos ganglios mesentéricos y retroperitoneales (paraaórticos e inter-aortocava), que son de pequeño tamaño. No se observa líquido libre intraabdominal.

Conclusión: ligera hepatomegalia. Esplenomegalia. Ganglios en hilio hepático, mesentérico y retroperitoneales de pequeño tamaño, inespecíficos. Ante los hallazgos y la sospecha de un proceso hematológico, es derivada a un hospital terciario con unidad de hematología.

Se realiza **aspirado de médula ósea** donde informan de los siguientes hallazgos: *citología y citometría de flujo:* presencia de una población celular aberrante que supone el 85 % de los eventos analizados y que presenta el siguiente inmunofenotipo: CD45+m, CD19+, CD22+sup (91 %), CD22+cy, CD20+het-, CD79acy+, CD38+m (55 %), CD10+m, CD34+het-, CD58+, CD81+, Tdtn+, CD9+, CD123+m, IgMcy- con IgSup- y CD25-D compatible con leucemia linfoblástica aguda de células B; *cariotipo:* 47,XX,+X[10]/46,XX[10]. El 50 % (10/20) de las células analizadas portan un cariotipo de 47 cromosomas con trisomía X; *array:* el estudio de array confirma la existencia de una copia extra del cromosoma X, sin otras alteraciones; *FISH:* descartados los reordenamientos específicos *PBX1::TCF3*, *BCR::ABL1* y *ETV6::RUNX1*, así como reordenamientos en *ABL2*, *PDGFRB* y *MYC*, así como alteraciones en el número de copias de las regiones analizadas, incluido (iAMP21); *MLPA:* deleción de los genes *IKZF1*, *PAX5* y *EBF1*. Perfil IKZF1plus. Duplicación del gen *CRLF2; NGS:* presencia de reordenamiento *IGH::CRLF2*. Variantes patogénicas en *JAK2* p.(Arg683Gly), p.(Arg683Ser) y p.(Thr875Asn); estudio de LCR: no se evidencian células tumorales (SNC-1).

Inicia tratamiento según el protocolo de poliquimioterapia vigente, teniendo indicación de realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante idéntico no emparentado (depleción linfocitaria TCR alfa/beta, acondicionamiento con irradiación linfoide total, fludarabina, tiotepa, melfalán) tras la administración de un ciclo de blinatumomab.

Algoritmo diagnóstico del paciente con clínica y parámetros analíticos sugestivos de leucemia



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de Formación Continuada se realizarán "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para la obtención de los créditos de formación médica continuada (CEP-DPC/ECMECs) avalados por SEAFORMEC, los participantes deberán ser socios de SEPEAP, cumplir con el ***100 % del tiempo mínimo establecido, superar el 80 % del test de evaluación y cumplimentar la encuesta de satisfacción dentro del plazo establecido por la entidad acreditadora****. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line". Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud.*

Leucemias

1. **Señale la opción CORRECTA de las siguientes generalidades sobre las leucemias agudas pediátricas:**
   a. Las leucemias agudas son el segundo tipo de cáncer pediátrico más frecuente, por detrás de los tumores del sistema nervioso central.
   b. Su origen es multifactorial, determinado por factores genéticos y ambientales (exposoma), a través de modificaciones genéticas y epigenéticas.
   c. La hepatoesplenomegalia es un hallazgo inusual en la exploración física de un niño con leucemia aguda.
   d. Alteraciones analíticas, como: hipouricemia, hipofosforemia, hipopotasemia e hipercalcemia, definen el síndrome de lisis tumoral.
   e. Solamente es necesario realizar un aspirado de médula ósea como parte del estudio inicial de un paciente con sospecha de leucemia aguda.

2. **En relación con las leucemias agudas linfoblásticas, señale la opción INCORRECTA:**
   a. Son las leucemias agudas más frecuentes, con una frecuencia estimada del 85 %.
   b. La presentación clínica es variable y los signos y síntomas derivan de la infiltración medular, así como de la hematopoyesis ineficaz.
   c. Para su diagnóstico se requiere la realización de diferentes técnicas complementarias entre sí, entre las que se encuentran estudios de citología, citometría y técnicas genéticas.
   d. El tratamiento de primera línea, en la mayoría de los casos, consiste en la combinación de quimioterapia con inmunoterapia.
   e. Las nuevas técnicas de caracterización molecular han permitido el desarrollo de la medicina de precisión y la posibilidad de nuevas terapias, idealmente en ensayos clínicos.

3. **Respecto a las técnicas de diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), señale la opción CORRECTA:**
   a. Para realizar el diagnóstico de LLA es necesaria la presencia de, al menos, un 15 % de blastos en el frotis de médula ósea.
   b. La citometría de flujo es una técnica que presenta una baja sensibilidad y que no es de utilidad para la realización del seguimiento de la enfermedad medible residual (EMR).
   c. Las técnicas de diagnóstico genético (citología convencional, biología molecular y técnicas de NGS) son complementarias entre sí y han permitido la identificación y clasificación de nuevos subtipos de leucemia en los últimos años.
   d. Los estudios de secuenciación masiva son pruebas económicas, sencillas y disponibles en todos los centros.
   e. La PCR clonoespecífica tiene una sensibilidad similar a la citometría de flujo para la monitorización de la EMR.

4. **Respecto al tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda (LMA), señale la opción CORRECTA:**
   a. Dado el mal pronóstico de esta entidad, todos los pacientes requieren trasplante de progenitores hematopoyéticos.
   b. En el tratamiento de la LMA, la adición de ácido transretinoico (ATRA) ha supuesto una gran mejora de la supervivencia de todos los pacientes.
   c. La radioterapia es parte fundamental del tratamiento en la LMA.
   d. Los esquemas de quimioterapia en LMA son de baja intensidad.
   e. El tratamiento de soporte es esencial en el manejo del paciente con LMA.

5. **Respecto a la leucemia mieloblástica aguda (LMA), ¿cuál de estas opciones es INCORRECTA?**
   a. Los pacientes con síndrome de Down tienen más riesgo de LMA que la población general.
   b. Los pacientes con síndrome de Down y LMA requieren regímenes de quimioterapia adaptados.
   c. La estratificación del riesgo de LMA se basa en la edad, el número de leucocitos y el % de blastos al diagnóstico.
   d. La citarabina es un agente antineoplásico fundamental en el tratamiento de la LMA.
   e. Las alteraciones genéticas y la respuesta al tratamiento nos permiten clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo.

Caso clínico

6. **Respecto a la presentación clínica de la paciente, señale la opción CORRECTA:**
   a. No existen datos de alarma en la exploración física de la paciente.
   b. La anamnesis es anodina y en ningún caso debería hacernos sospechar de una patología grave subyacente.
   c. En una leucemia aguda siempre existe una exploración física anómala.
   d. En ocasiones, manifestaciones subagudas junto con los hallazgos de una exploración física detallada por aparatos pueden ser de gran ayuda a la hora de diagnosticar procesos hematológicos graves.
   e. Un criterio clínico diagnóstico imprescindible para el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda es la presencia de fiebre.

7. **Respecto a las pruebas complementarias realizadas a la paciente, señale la opción INCORRECTA:**
   a. Para establecer el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se requiere la presencia de, al menos, una infiltración del 25 % en médula ósea.
   b. Los diferentes estudios genéticos realizados son complementarios entre sí y son de gran utilidad para establecer la clasificación molecular de la enfermedad.
   c. La presencia de citopenias es un criterio analítico imprescindible para la realización del diagnóstico.
   d. La presencia del reordenamiento *CRLF2::IGH* clasifica a la leucemia dentro del grupo de leucemias *Philadelphia-like* y se relaciona con pronóstico desfavorable.
   e. En el debut de la enfermedad, es habitual encontrar hepato-esplenomegalia confirmada mediante ecografía.

8. **Señale la opción INCORRECTA en lo referente al tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría:**
   a. Las curvas de supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se han visto incrementadas en las últimas décadas gracias a los avances en los tratamientos administrados, la disminución de toxicidades y la mejoría de las terapias de soporte.
   b. El tratamiento de primera línea de la leucemia linfoblástica aguda consiste exclusivamente en el empleo de esquemas de poliquimioterapia.
   c. Algunos pacientes con mala respuesta a los tratamientos convencionales, con enfermedades refractarias o en recaída, son candidatos a otros tratamientos como la inmunoterapia o la terapia celular.
   d. El reordenamiento *CRLF2::IGH* podría ser una potencial diana terapéutica mediante inhibidores de JAK como el ruxolitinib.
   e. El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una estrategia de consolidación que puede aplicarse a pacientes con alto riesgo de recaída en primera línea de tratamiento.

sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de Formación Continuada se realizarán "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para la obtención de los créditos de formación médica continuada (CEP-DPC/ECMECs) avalados por SEAFORMEC, los participantes deberán ser socios de SEPEAP, cumplir con el ***100 % del tiempo mínimo establecido, superar el 80 % del test de evaluación y cumplimentar la encuesta de satisfacción dentro del plazo establecido por la entidad acreditadora****. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line". Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud.*