

“Leucemia linfocítica aguda (LLA)”

(Kantarjian H, Pui C-H, Jabbour E. Acute lymphocytic leukaemia. *The Lancet*. 2025;406:950–962. Publicado en línea el 1 de agosto de 2025.)

Introducción

La **leucemia linfocítica aguda (LLA)** es una neoplasia hematológica causada por la **proliferación clonal de progenitores linfoides en la médula ósea**, que con frecuencia se asocia a compromiso **extramedular**.

En términos epidemiológicos, en **2019** se registraron más de **150.000 casos** a nivel mundial, con un incremento anual de **1,61% en la tasa de incidencia ajustada por edad** desde 1990. La enfermedad muestra una **distribución etaria bimodal**, con un **primer pico en torno a los 5 años** y un **segundo pico alrededor de los 50 años**. La **mediana de edad al diagnóstico es de 14 años**:

- **60%** de los pacientes son menores de 20 años.
- **25%** se encuentran entre los 20 y 60 años.
- **11%** superan los 60 años.

Los **estudios genéticos** han identificado variantes hereditarias que confieren susceptibilidad a la enfermedad, con frecuencias variables según la etnia, lo que explica diferencias en la incidencia observada entre poblaciones.

El **tratamiento de la LLA** requiere un esquema prolongado de **2,5 a 3 años de quimioterapia intensiva**, dividido en fases de inducción, consolidación, intensificación y mantención, junto con profilaxis del sistema nervioso central.

Resultados terapéuticos:

En centros especializados pediátricos: **tasas de curación de 80–90%**. A nivel global: cifras menores, alrededor de **60–70%**, debido a toxicidad, abandono terapéutico y desigualdad en recursos.

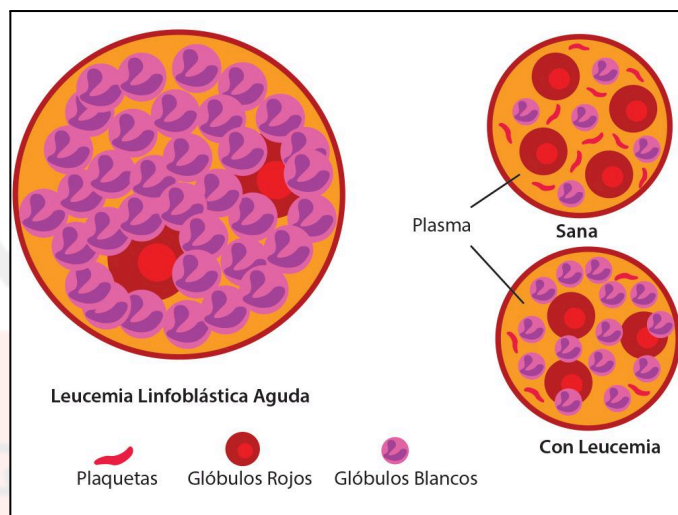
En adultos, la supervivencia global a 5 años se reduce con la edad:

- **60%** en el grupo de 20–39 años.
- **40%** entre 40–59 años.
- **<30%** en mayores de 60 años.

Estas diferencias se atribuyen a la **mayor frecuencia de subtipos genéticos de mal pronóstico en adultos** y a la **menor tolerancia a la quimioterapia intensiva** en pacientes de edad avanzada, que obliga a reducciones de dosis o suspensión de fármacos.

Durante la última década, se han logrado avances significativos gracias a:

- Mejor comprensión de la **fisiopatología** de la enfermedad.
- Uso de la **enfermedad mínima residual (EMR)** como marcador pronóstico.
- Incorporación de **terapias dirigidas**, tales como: **Inhibidores de tirosina cinasa (TKI) frente a BCR::ABL1**. **Anticuerpos monoclonales anti-CD19 y anti-CD22**.



Estas innovaciones han mejorado las tasas de supervivencia y reducido la necesidad de trasplante alogénico, que actualmente se reserva para pacientes con enfermedad de **alto riesgo**.

Manifestaciones clínicas

La **presentación de la LLA** se relaciona con la **infiltración medular por linfoblastos** y la **supresión de la hematopoyesis normal**, además de la posible infiltración en órganos extramedulares.

Los **síntomas más frecuentes** son inespecíficos y reflejan las alteraciones hematológicas:

- **Anemia:** fatiga, disnea, palidez.
- **Trombocitopenia:** equimosis, petequias, sangrado mucoso.
- **Neutropenia:** fiebre e infecciones recurrentes.
- **Síntomas constitucionales:** fiebre persistente, pérdida de peso, sudoración nocturna.

A diferencia de la leucemia mieloide aguda, la **leucostasis grave es infrecuente en la LLA**, debido al menor tamaño y viscosidad de los linfoblastos.

En la población pediátrica es frecuente el **dolor óseo y articular**, vinculado a la infiltración de sinovio y líquido sinovial.

Las **manifestaciones extramedulares** incluyen:

- **Hepatomegalia y esplenomegalia:** presentes en hasta **20% de los pacientes**.
- **Afectación testicular:** aumento de volumen indoloro en varones pediátricos.
- **Compromiso del sistema nervioso central (SNC):** ocurre en **5–8% al diagnóstico**, con cefalea, vómitos, neuropatías craneanas o infiltración meníngea.
- **Masa mediastínica:** característica de la LLA de estirpe T, que puede generar síndrome de vena cava superior.
- **Compromiso cutáneo, pulmonar o renal**, menos habitual.

Un hallazgo particular de la variante **Burkitt-like LLA** es la **hipoestesia del mentón**, secundaria a la expansión medular en mandíbula que comprime el nervio alveolar inferior, reportada en **40–50% de los casos**.

En el laboratorio, la LLA suele acompañarse de **leucocitosis variable** (desde leucopenia hasta $>100.000/\mu\text{L}$), anemia, trombocitopenia y la presencia de linfoblastos en sangre periférica, aunque en algunos casos pueden no observarse inicialmente.

Diagnóstico

Los pacientes con **LLA** pueden presentar **alteraciones hematológicas variables**, que van desde **pancitopenia** hasta **hiperleucocitosis**. El diagnóstico requiere una **evaluación integral**, que combina la historia clínica, el examen físico y un conjunto de pruebas complementarias orientadas a confirmar la enfermedad, clasificarla y establecer el pronóstico.

Evaluación inicial

La valoración diagnóstica debe incluir:

- **Hemograma completo con recuento diferencial.**
- **Perfil bioquímico** con ácido úrico, creatinina, nitrógeno ureico, electrolitos (potasio, fosfato, calcio), bilirrubina y transaminasas hepáticas.
- **Pruebas de coagulación y fibrinógeno**, como parte del despistaje de **coagulación intravascular diseminada (CID)**.
- **Examen dirigido a infecciones activas**, dada la frecuente inmunosupresión.

Evaluación medular y molecular

- **Biopsia y aspirado de médula ósea:** procedimiento estándar para confirmar el diagnóstico y evaluar la extensión del compromiso medular, incluso en **LLA de estirpe T**.
- **Citogenética convencional:** permite identificar alteraciones de relevancia pronóstica, como la **t(9;22)/BCR::ABL1 (Ph positivo)**, los **reordenamientos de MYC** (leucemia de Burkitt) y las **alteraciones en KMT2A**.
- **Citometría de flujo:** fundamental para caracterizar el inmunofenotipo, definir la estirpe (B o T) y subclasificar la LLA.
- **RT-PCR y FISH en LLA-B:** recomendados para confirmar el gen de fusión **BCR::ABL1**, cuyo diagnóstico oportuno cambia de manera significativa la estrategia terapéutica.

Exámenes de rutina:
➤ Hemograma/VHS
➤ Perfil bioquímico, función hepática y renal
➤ Marcadores de lisis tumoral (LDH, calcemia, ácido úrico, kalemia, fosfemia)
➤ Marcadores de CID (dímero D, fibrinógeno, TP, TTPA)
➤ Imágenes (Rx, CT) en busca de compromiso tumoral secundario
➤ Microbiológico: viral (VIH, HTLV-1, EBV, VHC, HBsAg, CMV), bacteriano (hemocultivos, urocultivos, cultivo de secreciones) u hongos (βD glucano, galactomanana, cultivo de hongos), éstos últimos en caso de presentarse el paciente con neutropenia febril
➤ Estudio de LCR completo (citoquímico, citológico, inmunofenotipo, LDH), asociado a imágenes del SNC si amerita
Exámenes especiales:
➤ Estudio de HLA en pacientes que son candidatos a trasplante de células hematopoyéticas
➤ Estudio de función cardíaca en pacientes con patología cardiovascular
➤ Evaluación odontológica completa
➤ Consejería de fertilidad en pacientes jóvenes en edad fértil

Diagnóstico diferencial

Debe establecerse frente a otras neoplasias hematológicas que comparten características morfológicas, en particular:

- **Leucemia mieloide aguda (LMA)**, incluyendo los subtipos M0 y M7.
- **Leucemia de células pilosas.**
- **Linfoma maligno** con compromiso medular.

El **análisis inmunofenotípico** resulta esencial para distinguir entre LLA y LMA, especialmente en leucemias sin expresión de mieloperoxidasa.

Importancia del especialista

La interpretación de aspirados y biopsias de médula ósea debe ser realizada por **hematólogos, oncólogos, hematopatólogos o patólogos expertos**, capaces de reconocer tanto la morfología convencional como los hallazgos en tinciones específicas.

Biología de la LLA

Los avances en **genómica** han permitido identificar más de **23 subtipos de LLA de estirpe B** y **17 subtipos de LLA de estirpe T**, cada uno con alteraciones genéticas y perfiles clínicos característicos.

Los **hallazgos principales** incluyen:

- **Variantes germinales:** influyen en la susceptibilidad a desarrollar LLA y en la respuesta al tratamiento.
 - Hasta **4% de los casos esporádicos** presentan mutaciones heredadas en genes como **TP53, IKZF1, ETV6 y PAX5**.
 - Algunos síndromes predisponentes: **TP53 en LLA hipodiploide, ETV6 en LLA hiperdiploide**.
 - Variantes de **IKZF1** se asocian a **resistencia farmacológica**.

- **LLA de estirpe B:**

Subtipos de **buen pronóstico:**

- **Hiperdiploidía alta**, con ganancias cromosómicas (particularmente de los cromosomas 4, 10 y 17).
- **ETV6::RUNX1**, originada frecuentemente in utero, común en niños.
- **DUX4-reordenada** y **NUTM1-reordenada** en lactantes.

Subtipos de **mal pronóstico:**

- **Hipodiploidía baja**, ligada a mutaciones en **TP53**.
- **Near-haploid**.
- **KMT2A-reordenada**, frecuente en lactantes <1 año.
- **BCR::ABL1-like**, genómicamente heterogénea y más común en adolescentes y adultos jóvenes (hasta **25–30%** en 21–39 años).

- **LLA de estirpe T:** Sus características clínicas y biológicas están menos definidas, debido a menor frecuencia.

La sensibilidad farmacológica depende del **grado de diferenciación T:**

- **Subtipos inmaduros** (ej. **early T-precursor, ETP-ALL**) muestran alta actividad de **BCL2**, lo que los hace sensibles a **venetoclax**.
- **Subtipos más maduros** presentan mayor actividad de **BCL-XL** y **LCK**, respondiendo mejor a **dasatinib**.

El subtipo **ETP-ALL** representa hasta **18% de las LLA-T** y se asocia a **peor pronóstico**.

LLA línea B	LLA estirpe T
Pro-B: CD19+, CD22+, CD79a+	Pro-timocito: CD7+, CD2-, CD5-
Pre-B: CD19+, CD22+, CD79a+, CD10+, clg+	Inmadura: CD7+, CD2 o CD5+, CD3-
Pre-B común: TdT+, HLA-DR+, CD19+, CD79a+, CD10+, Ig- (s y c)	Tímica cortical: CD3c+, CD3s+, CD7+, CD1a+, TdT+, CD2+, CD5±, CD4 y CD8±
Madura: slg+, CD19+, CD22+, CD79a+, CD20+/-	Madura: CD7+, CD2+, CD5±, CD3c+, CD3s+, CD y CD8±

En conjunto, la caracterización genómica de la LLA ha permitido comprender sus **mecanismos oncogénicos**, identificar **factores de riesgo hereditarios**, y guiar la **estratificación pronóstica y terapéutica**, abriendo el camino hacia esquemas de tratamiento cada vez más personalizados.

Evaluación diagnóstica y pronóstico

El diagnóstico de **leucemia linfocítica aguda (LLA)** requiere una **evaluación integral de médula ósea**, complementada con estudios **morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares**. La confirmación diagnóstica se establece cuando la **médula ósea contiene más de 20% de linfoblastos**.

Inmunofenotipo

La **citometría de flujo** es esencial para clasificar la enfermedad:

- **LLA de estirpe B (≈80% de los casos):**
 - Expresión de **CD19, CD22, CD79a, PAX5**.
 - Presencia de marcadores de inmadurez (**TdT, CD34**).
 - Ausencia de inmunoglobulina de superficie.
 - Subclasificación según madurez: **precursor B** o **maduro B**.
- **LLA de estirpe T (≈20%):** Expresión de **CD3 (citoplasmático o de superficie), CD5, CD7**, junto a otros marcadores T (**CD2, CD4, CD8**). Marcadores de inmadurez: **TdT, CD34**. Subtipos reconocidos por la OMS: **T-LLA clásica** y **LLA del precursor T temprano (ETP-ALL)**.
- **ETP-ALL (early T-precursor ALL):**
 - Ausencia o baja expresión de **CD5**.
 - Negatividad para **CD1a y CD8**.
 - Positividad para marcadores mieloides o de célula madre (**CD11b, CD13, CD33, CD65, CD117**).
 - Subtipo de mal pronóstico, que representa hasta **18% de las LLA-T**.
- **Leucemias agudas de fenotipo mixto:** los blastos expresan marcadores de más de un linaje (B, T o mieloide), clasificándose como **leucemia aguda de linaje ambiguo**.

Alteraciones citogenéticas y moleculares

El estudio citogenético convencional y la hibridación in situ fluorescente (**FISH**) permiten identificar reordenamientos cromosómicos con relevancia pronóstica y terapéutica.

Subtipos principales de LLA-B:

- **Favorable pronóstico:**
 - **Hiperdiploidía alta (>50 cromosomas)**, con ganancias en los cromosomas **4, 10 y 17**.
 - **ETV6::RUNX1**, frecuente en la infancia, originada in utero y rara en adultos.
 - **DUX4-reordenada**, con buena respuesta a terapia dirigida pese a resistencia inicial a prednisona, vincristina y asparaginasa.
 - **NUTM1-reordenada**, descrita en lactantes.
- **Desfavorable pronóstico:**
 - **Hipodiploidía baja (<44 cromosomas)**, asociada a mutaciones germinales en **TP53** en hasta la mitad de los casos pediátricos.
 - **Near-haploid**.
 - **KMT2A-reordenada**, especialmente en lactantes <1 año.
 - **BCR::ABL1-like**, subtipo heterogéneo que incrementa con la edad.
 - **PAX5** y otras alteraciones de genes reguladores de la linfopoyesis.

Subtipo BCR::ABL1 (Philadelphia positivo):

Producto de la translocación **t(9;22)** → fusión **BCR::ABL1**, con variantes **p190** o **p210** según el punto de ruptura.

Su identificación es esencial para diferenciar entre **LLA Ph+ de novo** y **crisis blástica linfoide de leucemia mieloide crónica**.

Frecuencia del subtipo BCR::ABL1-like según edad:

- **10–15%** en niños (<18 años).
- **20%** en adolescentes (16–20 años).

- **25–30%** en adultos jóvenes (21–39 años).
- **10%** en adultos mayores (>60 años).

En EE. UU., es más común en **pacientes hispanos**, asociado a polimorfismos en **GATA3** y a un mayor riesgo de recaída.

Subtipo especial: leucemia de Burkitt

Alteración **t(8;14)** → reordenamiento de **MYC**, con sobreexpresión constitutiva. Variante agresiva y de manejo específico.

Estratificación pronóstico

El diagnóstico morfológico, inmunofenotípico y genómico no solo confirma la enfermedad, sino que permite:

- Clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.
- Determinar la indicación de **terapias dirigidas** (ej. TKIs, anticuerpos monoclonales).
- Seleccionar candidatos a **trasplante alogénico**.

La incorporación de **enfermedad mínima residual (EMR)** mediante **citometría multiparamétrica, RT-PCR y NGS** constituye un pilar en la **evaluación pronóstica dinámica**, ya que permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaída y ajustar la intensidad terapéutica en consecuencia.

Tratamiento de la LLA pediátrica

La **LLA es el cáncer más frecuente en la infancia**, y en este grupo se han alcanzado los mejores resultados terapéuticos, con tasas de **supervivencia global a 5 años superiores al 90% en centros especializados**. El tratamiento es complejo, prolongado y se estructura en **múltiples fases**, adaptadas al riesgo.

Esquema convencional

La terapia estándar abarca aproximadamente **2,5 a 3 años**, incluyendo:

- **Inducción de la remisión.**
- **Consolidación.**
- **Intensificación diferida.**
- **Profilaxis del sistema nervioso central (SNC).**
- **Terapia de mantención.**

Los **pacientes de bajo riesgo** (ej. LLA-B, edad entre 1–10 años, leucocitos $<50 \times 10^9/L$, presencia de ETV6::RUNX1 o hiperdiploidía alta con buena respuesta de EMR) suelen recibir un esquema con cinco fármacos:

- Glucocorticoide.
- Vincristina.
- Asparaginasa.
- Mercaptopurina.
- Metotrexato.

Los **pacientes de riesgo intermedio y alto** requieren esquemas intensificados que añaden:

- Antraciclina.
- Ciclofosfamida.
- Citarabina.

El uso de **terapia adaptada a EMR** ha sido fundamental para mejorar los resultados, reduciendo recaídas y toxicidad innecesaria.

Profilaxis del SNC

La radioterapia craneal profiláctica fue abandonada de forma rutinaria. Actualmente se emplea **quimioterapia intratecal optimizada**, lo que ha reducido la tasa de recaídas en el SNC a menos del **2%**.

Avances recientes

- **LLA Ph+ pediátrica:** La incorporación de **inhibidores de tirosina cinasa (TKI)**, como **imatinib** y posteriormente **dasatinib**, ha transformado el pronóstico. Ensayos aleatorizados muestran que **dasatinib** ofrece mejor control del SNC y mayor supervivencia libre de eventos que imatinib. Esto ha permitido reducir la necesidad de trasplante alogénico en primera remisión.
- **Inmunoterapia en recaídas y diagnóstico reciente:**
 - **Blinatumomab (BiTE anti-CD19/CD3):** demostró eficacia en LLA-B recaída y en pacientes de riesgo estándar al inicio, logrando **tasas de supervivencia libre de enfermedad de 78–82% en lactantes con reordenamientos de KMT2A**.
 - **Inotuzumab ozogamicina (anti-CD22 conjugado con caliqueamicina):** ha alcanzado tasas de remisión >50% en recaídas, permitiendo el acceso a trasplante.
 - **CAR-T anti-CD19/CD22:** han mostrado respuestas completas superiores al **90%**, con negativización de EMR en la mayoría de los casos y supervivencia libre de eventos al año entre **50–70%**.

Terapias emergentes en LLA-T pediátrica

- **Nelarabina:** mejor control de recaídas en SNC.
- **Venetoclax (BH3-mimético)** y combinaciones con **navitoclax:** muestran actividad prometedora en ensayos clínicos.
- **CAR-T dirigidos contra CD7:** recientemente desarrollados para superar el problema de “fratricidio” en células T, con resultados alentadores en LLA-T refractaria.

Tratamiento de la LLA en adultos

El manejo de la **LLA en adultos** ha cambiado radicalmente en la última década con la incorporación de **terapias dirigidas e inmunoterapias**, alcanzando resultados antes reservados casi exclusivamente a población pediátrica. Las tasas actuales de supervivencia global (SG) se aproximan a **80% en LLA-B precursora, 80–90% en LLA Ph+**, y **60–70% en LLA-T**, siempre que se logre aplicar un enfoque integral y adaptado al riesgo.

Principios terapéuticos

- **Quimioterapia intensiva:** el esquema *hyper-CVAD* (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternando con altas dosis de citarabina y metotrexato) es la base histórica, aunque los protocolos **pediátricos adaptados** han mostrado superioridad, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes.
- **Inmunoterapia:** incorporación de anticuerpos monoclonales y conjugados (rituximab, inotuzumab ozogamicina, blinatumomab) como parte de la terapia de inducción y consolidación.
- **Terapias dirigidas:** TKIs en LLA Ph+, y en investigación para alteraciones específicas en Ph-like ALL.

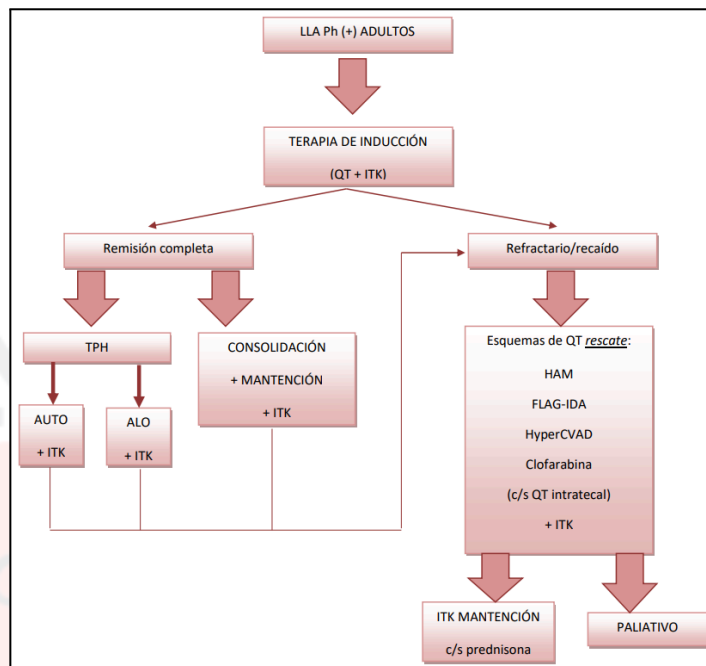
- **Trasplante alogénico (HSCT):** reservado para pacientes de alto riesgo o con enfermedad refractaria/recidivante; su rol en primera remisión se está replanteando en la era de las terapias dirigidas.

LLA Philadelphia positiva (Ph+, BCR::ABL1)

Representa **20–25% de los adultos** y más del **50% en mayores de 60 años**. Era considerada de muy mal pronóstico hasta la introducción de los TKIs.

Evidencia clave:

- **Hyper-CVAD + imatinib/dasatinib/nilotinib:** tasas de SG a 5 años de **40–65%**, pero con recaídas por mutación T315I en ABL1.
- **Ponatinib + hyper-CVAD:** SG a 6 años del **70%**.
- **Ponatinib + blinatumomab (ensayo D-ALBA y otros):**
 - **83% remisión molecular completa.**
 - **98% MRD negativa por NGS.**
 - **SG a 3 años de 91%.**



Solo una minoría requirió trasplante en primera remisión.

Ensayo **PhALLCON:** ponatinib vs imatinib en combinación con quimioterapia de baja intensidad:

- Tasa de remisión completa MRD negativa al final de inducción: **34% vs 17%** (p=0,002).
- Estas evidencias respaldaron la aprobación de **ponatinib como terapia de primera línea** en 2024.

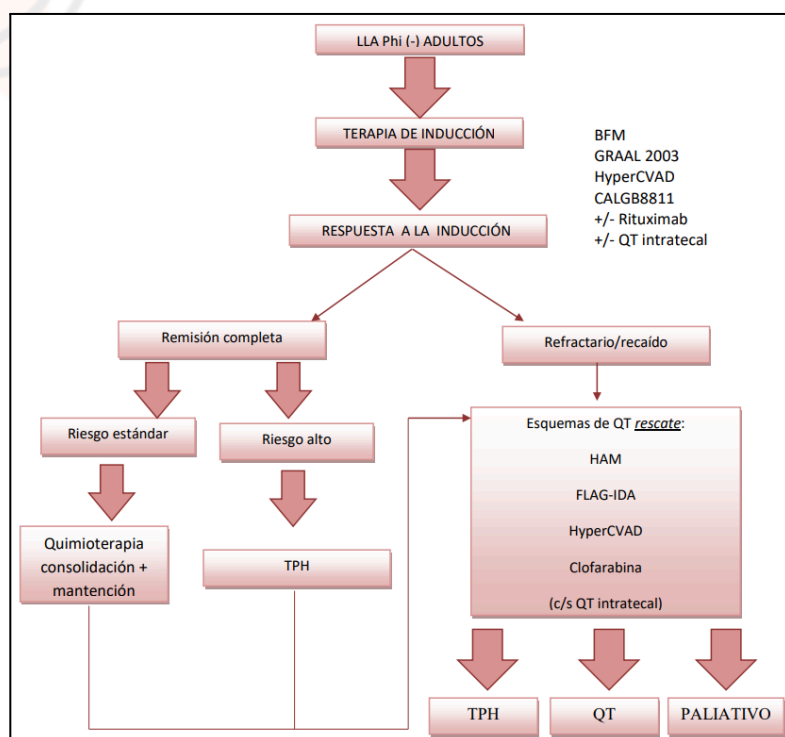
Conclusión: la combinación de **TKIs potentes con inmunoterapia** (blinatumomab ± quimioterapia mínima) está reemplazando a la quimioterapia intensiva y al trasplante en la mayoría de los pacientes Ph+.

LLA Ph negativa de estirpe B (pre-B)

Tradicionalmente, los protocolos adultos eran menos intensivos que los pediátricos, con mayor dependencia de HSCT. Hoy se sabe que los **protocolos inspirados en pediatría** mejoran la supervivencia en adolescentes y adultos jóvenes (SG a 5 años ~**65%**).

El esquema **hyper-CVAD** sigue siendo útil, pero las adaptaciones pediátricas logran menos toxicidad mielosupresora y más uso de asparaginasa.

Incorporación de **anticuerpos monoclonales:**



- **Rituximab (anti-CD20):** mejoría en SG y EFS en CD20+.
- **Inotuzumab ozogamicina (anti-CD22 conjugado):** mostró mejor SG en recaídas y hoy se incorpora en primera línea combinada.
- **Blinatumomab (BiTE anti-CD19):**
 - Ensayo **E1910:** en pacientes MRD negativos tras quimioterapia, el uso de blinatumomab como consolidación elevó la SG a 3 años de **85% vs 68%** con quimioterapia estándar.
 - Esquemas secuenciales de hyper-CVAD + blinatumomab ± inotuzumab han alcanzado **100% de remisiones completas**, con **73% MRD negativas** y SG a 4 años de **89%**.

LLA en adultos mayores (≥60 años)

La quimioterapia intensiva se asocia a **altas tasas de mortalidad por toxicidad**.

Estrategias actuales:

- **Mini-hyper-CVD** (dosis reducidas de ciclofosfamida, vincristina y dexametasona, omitiendo antraciclina) + **inotuzumab** seguido de **blinatumomab**. Ensayos muestran: **99% de respuesta global**, SG a 5 años de **46%**.
- Estudio Alliance A041703: inotuzumab + blinatumomab con mínima quimioterapia → **97% de respuestas completas**, SG a 1 año **74%**.

Estas combinaciones permiten ofrecer resultados muy superiores al histórico **<20% de SG** en este grupo etario.

LLA de estirpe T en adultos

Manejo más desafiante por la escasez de terapias dirigidas específicas.

Estrategias:

- Quimioterapia intensiva con altas dosis de **citarabina, metotrexato y asparaginasa**.
- **Nelarabina:** ha demostrado mejorar el control del SNC y se integra en protocolos actuales (ej. COG AALL0434).
- **BH3-miméticos (venetoclax ± navitoclax):** respuestas prometedoras, actualmente en ensayos clínicos.
- **CAR-T anti-CD7:** recientemente desarrollados, logrando **96% de remisiones MRD negativas** y SG a 2 años de **63%** en series iniciales.

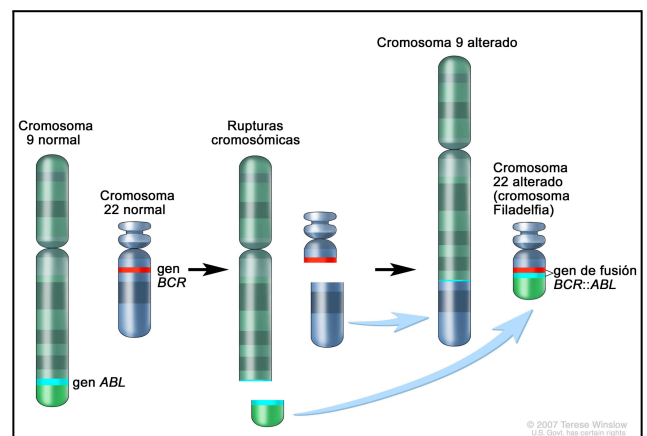
Consideraciones clave en adultos

- El **monitoreo de enfermedad mínima residual (EMR)** mediante **citometría, PCR o NGS** es determinante para definir la intensidad terapéutica y la necesidad de HSCT.
- Las combinaciones de **inmunoterapia y TKIs** están reduciendo la dependencia de quimioterapia intensiva y trasplante, incluso en subgrupos de alto riesgo.
- La **edad, comorbilidades y características genómicas** siguen siendo factores centrales para personalizar el tratamiento.

Consideraciones especiales en LLA

LLA tipo Philadelphia-like (Ph-like ALL)

La **LLA Ph-like** es un subtipo recientemente reconocido, con **perfil genómico heterogéneo y mal pronóstico**, que se caracteriza por una **firma de expresión similar a BCR::ABL1**, pero sin la fusión clásica.



Frecuencia:

- **10–15%** en niños.
- **20%** en adolescentes (16–20 años).
- **25–30%** en adultos jóvenes (21–39 años).
- **10%** en adultos mayores.

Más común en **pacientes hispanos** en EE. UU., vinculado a variantes en **GATA3**.

Alteraciones genómicas predominantes:

- **Reordenamientos de CRLF2**, en 70–80% de los casos, asociados a mutaciones de **JAK1/2/3** o **IL7R**.
- **ABL-class fusions** (ABL1, ABL2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1), presentes en 20–30% de los pacientes.
- Mutaciones en **IKZF1**, que confieren resistencia terapéutica.

Pronóstico: SG global con quimioterapia convencional ~**20–30%**.

Terapias dirigidas y estrategias actuales:

- **TKIs** (ej. dasatinib, ponatinib) eficaces en fusiones ABL-class.
- **Ruxolitinib** en casos con mutaciones JAK-STAT, en investigación.
- **Blinatumomab** ha mostrado actividad significativa en recaídas Ph-like.

La mayoría de los pacientes con este subtipo requieren **trasplante alogénico en primera remisión**.

Compromiso del sistema nervioso central (SNC)

El **SNC constituye un reservorio biológico** donde los linfoblastos pueden persistir pese a la quimioterapia sistémica.

Prevalencia:

- Infiltración al diagnóstico en **<10% de los pacientes**.
- Sin profilaxis, las recaídas en SNC alcanzan hasta **75%**.
- Con profilaxis moderna, la incidencia cae a **<10%**.

Factores de riesgo de recaída en SNC:

- LLA Ph+.
- Pacientes que alcanzan buena respuesta sistémica con TKIs, pero sin adecuada profilaxis meníngea (riesgo de recaídas tardías 10–15%).
- Leucocitosis al diagnóstico.
- LLA de estirpe T con masa mediastínica.

Estrategias profilácticas y terapéuticas:

- **Quimioterapia intratecal** (metotrexato, citarabina, o terapia triple con hidrocortisona).
 - Protocolos pediátricos incluyen **8–12 dosis profilácticas**.
 - Protocolos adultos: **12–17 dosis**.
- **Quimioterapia sistémica penetrante al SNC:** altas dosis de metotrexato y citarabina.
- **Radioterapia craneal profiláctica:** actualmente evitada por toxicidad neurocognitiva y endocrina a largo plazo; reservada a recaídas o compromiso meníngeo refractario.
- **Tratamiento de enfermedad activa en SNC:** quimioterapia intratecal intensificada (2 veces/semana hasta aclaramiento de LCR, luego dosis adicionales).
- En casos refractarios: radioterapia craneal o irradiación holocraneal.
- **CAR-T anti-CD19** ha demostrado eficacia en LLA con compromiso meníngeo, con respuestas completas en **85%** y riesgo de recaída en SNC de solo **11%** al año.

Enfermedad mínima residual (EMR)

La **EMR es el factor pronóstico más relevante en la era moderna**, superando al recuento leucocitario inicial o la morfología.

Métodos de detección:

- **Citometría de flujo multiparamétrica (MFC):** sensibilidad de 10^{-4} .
- **RT-PCR:** sensibilidad de 10^{-4} a 10^{-5} .
- **NGS (secuenciación de nueva generación):** sensibilidad de hasta 10^{-6} , más precisa y reproducible.

Impacto pronóstico:

Pacientes con **EMR negativa** alcanzan SG a 10 años de **60%**, versus **15%** en quienes persisten con EMR positiva.

La **EMR negativa por NGS** se correlaciona con riesgo de recaída casi nulo y SG a 5 años de **90%**. La persistencia de EMR, incluso en pacientes en remisión completa morfológica, indica alto riesgo de recaída y mortalidad.

Relevancia terapéutica:

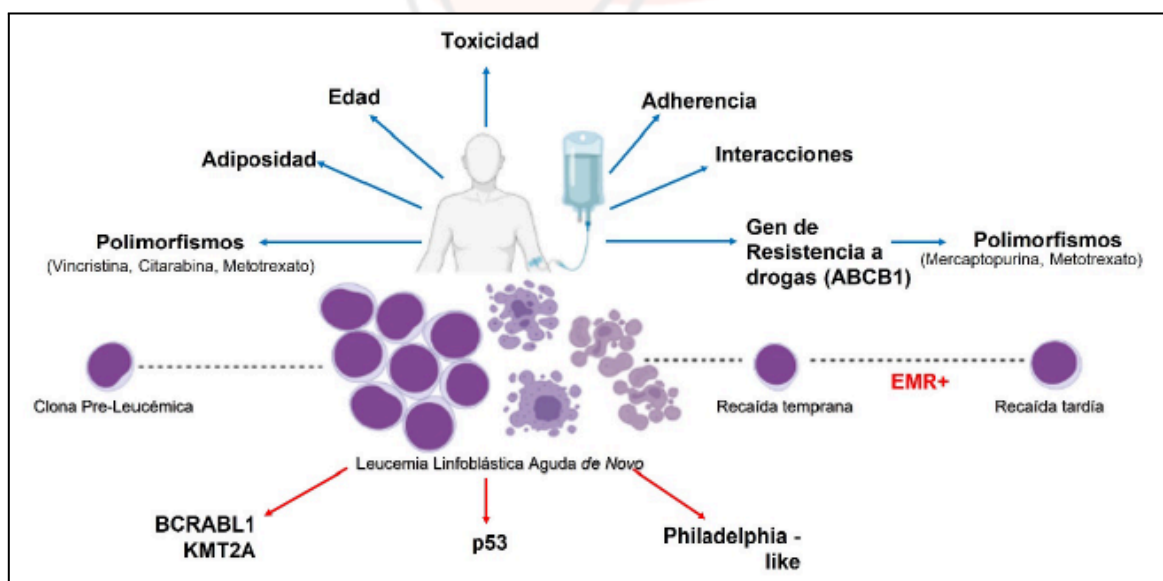
Blinatumomab convierte a **78%** de pacientes con EMR positiva a EMR negativa, mejorando significativamente la supervivencia libre de recaída.

Hoy el estatus de **EMR (idealmente por NGS)** es el principal criterio para definir la necesidad de **trasplante alogénico** en primera remisión, más que la clasificación citogenética aislada.

Terapias de rescate en LLA

La **recaída en LLA** continúa siendo un desafío clínico mayor. Representa la **principal causa de fracaso terapéutico** en pediatría y la norma en adultos con enfermedad refractaria. La estrategia de rescate se basa en la combinación de **quimioterapia, inmunoterapia, terapia celular y trasplante alogénico**, adaptada según biología, respuesta y edad del paciente.

Factores de riesgo asociados a fracaso de tratamiento:



Quimioterapia de rescate

En la era pre-inmunoterapia, los regímenes basados en **citarabina, ciclofosfamida, antraciclinas y asparaginasa** lograban tasas de remisión completa del **30–40%**, con supervivencia global a 5 años **<10%** en adultos.

Actualmente, su rol es principalmente de **punto de puente a terapias dirigidas o trasplante**, más que de rescate definitivo.

Inmunoterapia

Ha revolucionado el pronóstico de la LLA R/R, logrando respuestas superiores al 70%.

- **Blinatumomab (BiTE anti-CD19/CD3)**: Induce **remisión completa en 40–50% de pacientes adultos R/R**, con conversión de EMR positiva a negativa en la mayoría de los casos. Ensayo TOWER: mejoró la **supervivencia global mediana a 7,7 meses vs 4,0 con quimioterapia estándar**. Puede administrarse como puente a HSCT o como terapia definitiva en algunos subgrupos.
- **Inotuzumab ozogamicina (anti-CD22 conjugado con caliqueamicina)**: Tasa de remisión completa del **80%** en pacientes con recaída tardía. Alta eficacia como terapia puente al trasplante. Limitación: riesgo de **enfermedad veno-oclusiva hepática (VOD)** post-HSCT, especialmente en pacientes con trasplantes previos o con exposición repetida al fármaco.
- **Rituximab (anti-CD20)**: Beneficio en pacientes con LLA B precursor CD20+, generalmente en combinación con quimioterapia.

Terapia con células CAR-T

La **terapia celular con linfocitos T modificados con receptores de antígeno quimérico (CAR-T)** ha marcado un cambio de paradigma.

- **CAR-T anti-CD19 (tisagenlecleucel)**: En pediatría y adultos jóvenes con LLA-B R/R, logra **tasas de respuesta completa de 81–93%**, con **SG a 12 meses de 76%**. En pacientes con compromiso del SNC, mantiene eficacia con tasas de respuesta de **85%**. Limitaciones: recaídas por pérdida de CD19 o escape clonal.
- **CAR-T biespecíficos (anti-CD19/CD22)**: Diseñados para evitar recaídas por pérdida de CD19. Han alcanzado tasas de **respuesta completa >90%** en estudios iniciales.
- **CAR-T en LLA-T**: Desarrollo más complejo por el fenómeno de “fratricidio”. Nuevos CAR-T anti-CD7 muestran **tasas de remisión MRD negativa del 96%** y SG a 2 años del **63%**.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (HSCT)

Continúa siendo el **tratamiento consolidante estándar** en pacientes jóvenes con LLA R/R que logran segunda remisión completa.

El beneficio depende del estatus de **EMR pre-trasplante**: Pacientes con EMR negativa alcanzan **SG >60%**. Con EMR positiva, la SG cae **<20%**.

Con la irrupción de inmunoterapia y CAR-T, el rol del HSCT está en revisión, reservándose para subgrupos de alto riesgo o recaídas tempranas.