

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia
Linfoblástica Aguda

Evidencias y Recomendaciones

Número de Registro: **IMSS-142-08**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

Av. Paseo de la Reforma No. 450 piso 13, Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600 México, DF.
Página Web: www.cenetec.salud.gob.mx
Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta Guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Deberá ser citado como: GPC de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda, México: Secretaria de Salud; 2009.

Esta Guía puede ser descargada de Internet en:
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

ISBN en trámite

C91.0 Leucemia linfoblástica aguda

Guía de Práctica Clínica
Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda

Autores:			
Dr. Eduardo Terreros Muñoz	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital de Especialidades del CMN, S.XXI
Rosa Elva De León Cantú	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE 25 Monterrey Nuevo León
Evelia Sánchez Cortés	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital de Especialidades del CMN, La Raza
Lilia Beatriz Aguilar López	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE HE CMNO Guadalajara Jal.
Laura Olivia Guzmán Chores	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR N.1 Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro
Carlos Martínez-Murillo	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	División de Excelencia Clínica, Coordinación UMAE
Validación Interna:			
Fernando Pérez Rocha	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital de Especialidades del CMN, S.XXI
Jorge Vela Ojeda	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital de Especialidades del CMN, La Raza
Jaime García Chávez	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital de Especialidades del CMN, La Raza
Jorge Cruz Rico	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital de Especialidades del CMN, La Raza
Enrique Baez de la Fuente.	Médico Gineco-obstetra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de División de Hemato-Oncología de la UMAE 25 Monterrey Nuevo León
Validación Externa:			
José Luis Delgado Lamas	Médico Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE HE CMNO Guadalajara Jal.
Manuel López Hernández	Médico Hematólogo	ISSSTE	CMN 20 de Noviembre
David Gómez Almaguer	Médico Hematólogo	Universidad Autónoma de Nuevo León	Jefe del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Nuevo León.
Raúl Cano Castellanos	Médico Hematólogo	Secretaría de Salud del estado de Chiapas	Hospital Civil de Tapachula Chiapas.

ÍNDICE

1. Clasificación.....	5
2. Preguntas a responder por esta Guía.....	6
3. Aspectos Generales.....	7
3.1 Justificación.....	7
3.2 Objetivo de esta Guía.....	7
3.3 Definición.....	8
4. Evidencias y Recomendaciones.....	10
4.1 Prevención primaria.....	11
4.1.1 Promoción a la salud.....	11
4.1.1.1 Estilo de vida, definición y clasificación.....	11
4.2 Prevención Secundaria.....	12
4.2.1 Detección.....	12
4.2.1.1 Factores de Riesgo.....	12
4.2.2 Diagnóstico.....	13
4.2.1 Clínico.....	13
4.2.2 Diagnóstico.....	13
4.2.1 Pruebas Diagnósticas.....	13
4.2.3 Tratamiento.....	14
4.2.3.1 Tratamiento Farmacológico.....	14
4.2.3.2 ¿Cuáles son las mejores opciones de tratamiento de consolidación (intensificación)?.....	17
4.2.3.3 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LLA para el mantenimiento?.....	17
4.2.3.4 ¿Cuál es el tratamiento actual de Leucemia Linfoblástica Aguda Filadelfia positivo?.....	18
4.2.3.5 ¿Cuál es el tratamiento de soporte mas adecuado en este tipo de pacientes con LLA?.....	18
4.3.3 Criterios de Referencia y Contrarreferencia.....	19
4.3.1 Criterios técnico médicos de Referencia.....	19
4.3.1.1 Referencia al segundo nivel de Atención.....	19
4.3.1.2 Referencia al tercer nivel de Atención.....	19
4.3.2.1 Referencia del segundo al tercer nivel de Atención.....	20
4.4 Vigilancia y Seguimiento.....	20
Algoritmos.....	21
5.- Definiciones Operativas.....	24
6.1 Sistemas de niveles de evidencias y gradación de recomendaciones.....	25
6. Anexos.....	25
6.2 Anexos Clínicos.....	26
6.3 Medicamentos.....	34
7. Bibliografía.....	37
8. Agradecimientos.....	39
9. Comité Académico.....	40
10. Directorio.....	41
11. Comité Nacional Guías de Práctica Clínica.....	42

1. CLASIFICACIÓN

Registro IMSS-142-08	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médico Familiar, Médico Internista, Hematólogo, Radioterapeuta, Enfermería, Trabajo Social, Psicología, Genetista y Químicos.
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	CIE10: C91.0 Leucemia linfoblástica aguda
CATEGORÍA DE GPC	Primero, Segundo o Tercer Nivel de Atención Diagnóstico Tratamiento
USUARIOS POTENCIALES	Médico Familiar, Médico Internista, Hematólogo y Psicólogo, Radioterapeuta, Enfermería, Trabajo Social, Genetista y Químicos.
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Instituto Mexicano del Seguro Social Delegaciones o UMAE participantes: División de Excelencia Clínica, Coordinación de UMAE. UMAE Hospital de Especialidades CMN, S.XXI, UMAE Hospital de Especialidades CMN, La Raza, UMAE Hospital de Especialidades CM Occidente, Guadalajara, Jal, UMAE Hospital de Especialidades Monterrey, Nuevo León. HGR 1 Carlos Navarro Sánchez Mc Gregor.
POBLACIÓN BLANCO	Hombres y Mujeres > 16 años.
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/PATROCINADOR	Instituto Mexicano del Seguro Social División de Excelencia Clínica, Coordinación de UMAE. UMAE Hospital de Especialidades CMN, S.XXI, UMAE Hospital de Especialidades CMN, La Raza, UMAE Hospital de Especialidades CM Occidente, Guadalajara, Jal, UMAE Hospital de Especialidades Monterrey, Nuevo León. HGR 1 Carlos Navarro Sánchez Mc Gregor.
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Orientación y Educación para la salud Evaluación clínica Diagnóstico. Tratamiento quimioterapéutico. Terapia de soporte. Apoyo psicosocial: grupos de apoyo, técnicas de relajación Fármacos: analgésicos, antibioticoterapia, antifúngicos, antidepressivos
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Diagnóstico temprano y oportuno Tratamiento médico óptimo Mejorar los porcentajes de remisión completa y de supervivencia libre de enfermedad. Mejora de la calidad de la atención médica. Disminución en la mala utilización de recursos innecesarios para su diagnóstico y manejo
METODOLOGÍA	Definición el enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas:75 Guías seleccionadas: 4 del período 2003 y 2006 Revisiones sistemáticas y Metaanálisis:20Ensayos Clínicos 32Estudios de Cohorte 2Estudios de Casos y Controles 7Estudios de Casos 23 Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones *
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Revisión externa : Academia Nacional de Medicina.
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	Catálogo Maestro: IMSS-142-08 Fecha de Publicación: 2009, Fecha de actualización: de 3 a 5 años a partir de la fecha de publicación

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía, puede contactar al CENETEC a través del portal: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

Las preguntas son el punto de partida para la integración de una GPC, se elaboran para contribuir a llenar vacíos de conocimiento sobre un problema de salud o condición clínica específica, su adecuada construcción facilita la búsqueda de información que permitirá obtener respuestas precisas, objetivas y reproducibles.

- ¿CÓMO SE DEFINE, SE DIAGNOSTICA Y SE CLASIFICA LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA?
- ¿CUÁLES SON LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA?
- ¿CUÁLES ES EL MEJOR ESQUEMA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN?
- ¿CUÁLES SON LAS MEJORES OPCIONES DE TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN (INTENSIFICACIÓN)?
- ¿QUÉ ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEBEN RECIBIR LOS PACIENTES CON LLA PARA EL MANTENIMIENTO?
- ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ACTUAL DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVO?
- ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE SOPORTE MAS ADECUADO DE LOS PACIENTES CON LLA?
- ¿CUALES SON LOS CRITERIOS DE REFERENCIA PARA EL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN DE UN PACIENTE CON LLA?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 JUSTIFICACIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal (Pui CH 1998).

Su expresión clínica es variable, ya que se reconocen diferentes subtipos de acuerdo a las características biológicas, marcadores moleculares, lo que le ha permitido el desarrollo de una clasificación de riesgo. La clasificación en subgrupos de riesgo ha permitido instituir diferentes tratamientos. Desafortunadamente en nuestro país no se tienen cifras estadísticas en cuando a la incidencia. De acuerdo al *Registro Epidemiológico de las Neoplasias Hemato-Oncológicas* realizado en el 2002, se registraron alrededor de 10,400 casos nuevos, correspondiendo las LLA al 9.6% del total de cánceres diagnosticados en ese año (Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2002. <http://www.epi.org.mx>).

Tiene una incidencia entre 4-5 por 100,000 habitantes entre los 2 a 4 años de edad, disminuye durante la infancia tardía, la adolescencia y adultos jóvenes, para hacer un pequeño pico después de los 50 años (1/100,000 habitantes). Predomina en el sexo masculino (Faderi S 2003).

En México la tasa de mortalidad reportada en el 2002 fue de 6.1 por 100,000 habitantes. A partir de los 35 años la tasa de mortalidad se duplica tanto en hombres (4.5) como en mujeres (3.8) y alcanza su nivel máximo en el grupo de 65 años (Tirado y Mohar).

3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Practica Clínica “**Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**” forma parte de las Guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Sectorial de Salud 2007-2012.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del Primero y Segundo nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Definir el abordaje de diagnóstico del paciente adulto con *Leucemia Linfoblástica Aguda* en el primer o segundo nivel de atención.
2. Identificar los factores de riesgo en los pacientes adultos con *Leucemia Linfoblástica Aguda*.
3. Proporcionar recomendaciones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia científica disponible sobre el tratamiento de soporte y farmacológico del paciente adulto con *Leucemia Linfoblástica Aguda*.
4. Unificar criterios de diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica en el manejo del paciente adulto con *Leucemia Linfoblástica Aguda*.
5. Establecer los criterios de referencia y contrareferencia oportuna al segundo y tercer nivel de atención de un paciente adulto con *Leucemia Linfoblástica Aguda*.
6. Formular recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica sobre el seguimiento del paciente adulto con *Leucemia Linfoblástica Aguda*.

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 DEFINICIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal.

A pesar de que la presentación clínica es variable, la manifestación inicial es insidiosa, generalmente en un lapso menor de 4 semanas. Los síntomas generalmente reflejan la falla medular condicionada por la invasión de células leucémicas (anemia, trombocitopenia, neutropenia). Cerca de la mitad de los pacientes al cursan con procesos infecciosos al diagnóstico. En la población del Hospital General de México, se registró el síndrome anémico en alrededor del 78% de todos los pacientes, síndrome febril en un 43% y manifestaciones hemorrágicas en un 35%.

La infiltración masiva (síndrome infiltrativo) de los blastos puede producir dolor óseo y artralgias. Cerca de la mitad de los pacientes presenta hepatomegalia y esplenomegalia.

Diagnóstico. En el estudio de las leucemias agudas, la morfología y las tinciones citoquímicas son esenciales en la caracterización inicial de la enfermedad. La clasificación Franco-Británico-Americana (FAB) distingue 3 grupos basado en los criterios morfológicos (L1,L2,L3). La distinción morfológica entre la variedad L1 y L2 ha perdido un valor pronóstico (Jabbour E 2005). La morfología L3 se ha asociado con la variedad B-madura. **Cuadro 1**

Inmunofenotipo. El inmunofenotipo permite establecer con certeza si se trata de una leucemia aguda, incluso si es de origen T, B, etc. De acuerdo a las clasificaciones de la OMS, aproximadamente el 70% de los pacientes cuentan con una LLA-B, 25% cuenta con LLA de precursores T y 5% son de células B madura (Burkitt).

Factores Pronóstico: existen diversos factores intrínsecos al paciente y a la enfermedad que hay que tomar en consideración para el tipo de tratamiento que se le brindará al paciente. Se han establecido criterios para considerar el riesgo estándar o de alto riesgo, esto de acuerdo a variables que presente el enfermo, ejem: edad, leucocitosis, inmunofenotipo, alteraciones genéticas, etc.

Cuadro 2.

Tratamiento. Las mejorías en los regímenes de tratamiento ha modificado el pronóstico de los pacientes. A pesar de los avances en el tratamiento de la LLA en niños, donde se obtienen porcentajes del 90% de remisión y sobrevida global, la terapia actual del adulto no logra mejorar los porcentajes de sobrevida global. Por lo que se requiere implementar diferentes estrategias de tratamiento con el objetivo de reconstituir la hematopoyesis normal, prevenir el desarrollo de subclonas resistentes ,proveer una protección adecuada a diversos sitios denominados santuarios (eg SNC, testículos) y eliminar la enfermedad mínima residual (EMR).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de éstos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.1.



4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

4.1.1 PROMOCIÓN A LA SALUD

4.1.1.1 ESTILO DE VIDA, DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



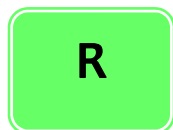
La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal.

IV
[E. Shekelle]
Ching Hon Pui, 2008



Factores predisponentes para desarrollar Leucemia Linfoblástica Aguda son: Genéticos, por alteraciones en el DNA como en el síndrome de Down, síndrome Bloom, ataxia telangettasia, exposición a benceno, radiación ionizante, tabaquismo.

IV
[E. Shekelle]
Ching Hon Pui 2008
Williams 2006



Se recomienda que la población conozca los factores que predisponen a LLA a efecto de impactar sobre su frecuencia.

C
[E. Shekelle]
Ching Hon Pui 2008
Williams 2006

4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.2.1 DETECCIÓN

4.2.1.1 FACTORES DE RIESGO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

La edad es un factor de riesgo independiente, varía de 20 a 60 años aunque la mayoría de los estudios clínicos han elegido en forma arbitraria la edad mayor 30 a 35 años como un punto de corte de peor pronóstico.

IA
[E. Shekelle]

Larson1995
Appelbaum Fr. 2005
D.Hoelzer 2007

E

La cifra de leucocitos al diagnóstico es un factor pronóstico variable, el incremento en las cuentas confiere mal pronóstico especialmente mayor de 30×10^9 WBCs/l para linaje B y mayor de 100,000 (Hiperleucocitosis) para linaje T, esto es asociado con un mayor porcentaje de recaída a sistema nervioso central.

IIA
[E. Shekelle]

Kantarjian 2004
Rowe JM 2005

E

Los pacientes con Hiperleucocitosis extrema mayor de 400,000 son de alto riesgo para complicaciones graves como hemorragia a sistema nervioso central y leucostasis.

IIA
[E. Shekelle]

Kantarjian 2004
Rowe JM 2005

E

Cariotipos de alto riesgo: t(9;22), t(4,11),t(8;14), cariotipo complejo (5 o mas anormalidades cromosómicas) o hipodiploidia cercana a triploidia (Ho-Tr). Los pacientes con hiperdiploidia o delección del 9p tienen una mejor respuesta.

IIA
[E. Shekelle]

Mancini, 2005
Mormann, 2007

E

Los pacientes con LLA deben ser estratificados en diferentes grupos pronósticos basados en las características biológicas y clínicas de la enfermedad al momento de la presentación. Uno de los factores pronósticos mas significativos es lograr la respuesta inicial al tratamiento,

IA
[E. Shekelle]

Larson,1995.
Appelbaum Fr. 2005
D.Hoelzer, 2007

R

Estratificar por riesgo a todos los pacientes con leucemia aguda linfoblástica al diagnóstico.

B
[E. Shekelle]
Mancini, 2005
Mormann, 2007

R

Realizar aspirado de medula ósea al día 14 de haber iniciado su esquema de tratamiento para valorar respuesta inicial.

B
[E. Shekelle]
Mancini, 2005
Mormann, 2007

4.2.2 DIAGNÓSTICO

4.2.1 CLÍNICO

Evidencia / Recomendación

E

El diagnóstico clínico se basa en la presencia de síndrome anémico, purpúrico y hemorrágico, infiltrativo, febril y consuntivo.

Nivel / Grado

IV
[E. Shekelle]
Henderson S 2006
Williams Hematology 2006.

R

En los pacientes que presenten sintomatología integrada en los síndromes; anémico (fatiga fácil, palidez, disnea, palpitations, pica), hemorrágico (púrpura sicca y húmeda), infiltrativo (adenomegalias y visceromegalias), febril (temperatura > 38°C), consuntivo (pérdida de peso, adinamia, hiporexia), doloroso (dolor óseo), se recomienda sospechar la presencia de Leucemia.

D
[E. Shekelle]
Henderson S 2006
Williams Hematology 2006.

4.2.2 DIAGNÓSTICO

4.2.1 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Evidencia / Recomendación

E

Los exámenes de laboratorio que deberán de ser realizados son: Biometría hemática completa que incluya la adecuada lectura morfológica para identificación de células inmaduras (blastos), química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos y exámen general de orina.

Los exámenes de gabinete necesarios para el diagnóstico son: Radiografía de tórax.

Nivel / Grado

IV
[E. Shekelle]
Henderson S 2006.
Williams 2006..

E

El aspirado de médula ósea es el instrumento fundamental para establecer el diagnóstico morfológico de leucemia aguda linfoblástica de acuerdo a la clasificación de la FAB.

III
[E. Shekelle]
Bennet JM, 1976

R

Se recomienda hacer biometría hemática completa y aspirado de médula ósea para establecer el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.

D
[E. Shekelle]
Henderson S., 2006
Williams Hematology.2006.

✓/R

Es recomendable al paciente tomar muestras para estudios de: cariotipo, citogenética, citometría de flujo y citoquímica

✓
Buena Practica

4.2.3 TRATAMIENTO

4.2.3.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

(¿CUÁLES ES EL MEJOR ESQUEMA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN?)

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

El objetivo del tratamiento de inducción a la remisión es erradicar más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal.

IA
[E. Shekelle]
Ching Hon Pui, 2006

E

Las drogas que deben ser incluidas en los esquemas de inducción a la remisión son: **glucocorticoides (prednisona o dexametasona), vincristina, antraciclina, L-asparaginasa.** La adición de ciclofosfamida en pacientes de alto riesgo como parte de una terapia intensiva.

IA
[E. Shekelle]
Larson 1995.
Kantarjian.

E

Los esquemas que han demostrado mejores tasas de remisión completa son aquellos que han empleado dosis altas de quimioterapia combinada diferentes agentes, un ejemplo de ello: **Hyper CVAD, UKALL XII/ECOG E2993, Larson (CALGB), BFM** etc.

IIB
[E. Shekelle]
Kantarjian 2000
Jacob M Rowe 2005

E

El esquema de **Hyper CVAD** consiste en 8 cursos de quimioterapia intensiva alternante; es un esquema que ha demostrado tasa de remisión completa del 93 % a 97% y tasa de supervivencia libre de enfermedad a tres años de 40%. Este en particular utiliza dosis hiperfraccionadas de ciclofosfamida combinando dosis altas de citarabina y metrotexate, considerando la aplicación de dos quimioterapias intratecales en cada fase del tratamiento.

IIB
[E. Shekelle]
Kantarjian 2000

E

El esquema desarrollado por el grupo cooperativo oncológico del este de EUA. (**ECOG**) y el consejo Británico de investigación medica en leucemia (**UKALL**) ha publicado remisiones completas 91% con supervivencia a 5 años del 41%. La quimioterapia se basa en el empleo de L-asparaginasa, daunorrubicina, vincristina, prednisona y profilaxis a sistema nervioso central, en la fase I. En la fase II incluye ciclofosfamida, citarabina, y 6 mercaptopurina.

IIB
[E. Shekelle]
Jacob M Rowe 2005

E

El régimen de inducción a la remisión de la Universidad de Chicago IL, **CALGB** emplea cinco drogas en la inducción a la remisión con consolidación intensiva, la remisión completa es del 85% y sobrevida total del 40%.

IIB
[E. Shekelle]
Larson 1995.

E

El grupo alemán con el esquema de protocolo **BFM** en sus diferentes versiones han demostrado un porcentaje de remisión completa del 83% con una supervivencia a cinco años del 35%, este protocolo ha sido modificado en sus diferentes versiones tomando en consideración los resultados previos de este mismo esquema alemán.

IIB
[E. Shekelle]
Gökbuget N, 2001

R

Todos los esquemas de inducción deberán incluir los cinco fármacos fundamentales; antracíclico, vincristina, prednisona, ciclofosfamida y L-asparaginasa. Se recomienda el apego estricto en intensidad de dosis y frecuencia del protocolo que se elija.

B
[E. Shekelle]
Gökbuget N, 2001

E

En los mayores de 60 años de edad deberá de considerarse el estado general del paciente debido a que este grupo tiene un mal pronóstico por definición y los tratamientos actuales no han demostrado alcanzar altos porcentajes de remisión completa, por el contrario puede existir mayor comorbilidad asociada a toxicidad.

IIC
[E. Shekelle]
Vignetti N. 2007

R

En los mayores de 60 años de edad la mejor terapia de soporte es la utilización de vincristina, corticoesteroides y antimetabolitos. Buscando con ello mejor calidad de vida.

C
[E. Shekelle]
Vignetti N. 2007

E

Los pacientes con LLA B madura que ocupan el 5% de los casos deben de recibir como tratamiento un esquema como codox y /o HiperCVAD.

IIB
[E. Shekelle]
Deborah, J.Cortes 1999

R

Los esquemas de tratamiento actuales de inducción muestran una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo entre el 35% y el 40%, por lo que no es posible recomendar un esquema particular de tratamiento, en especial para el grupo de pacientes con riesgo estándar.

B
Consenso Colombiano sobre
tratamiento
de la leucemia linfoblástica
aguda en adultos

E

La profilaxis a sistema nervioso central deberá de ser siempre tomada en consideración dado que este tipo de leucemia infiltra al diagnóstico menos del 10% , asociada a Hiperleucocitosis, estirpe T, B madura, t(9:22), t(4;11). La recaída se presenta entre 30-40% por lo cual el uso de dosis altas de metrotexate y citarabina previene dicha recaída. Para ello deberá de seguirse adecuadamente según esquema elegido y riesgo la profilaxis a sistema nervioso central.

IIA
[E. Shekelle]
Bürger B, 2003
Ching Hon Pui, 2006
Kantarjian.2000
ISH, 2007

R

La punción lumbar deberá de ser diferida inicialmente debido sobre todo a la posibilidad de contaminación por dos circunstancias: en los casos de Hiperleucocitosis y aquellos casos con trombocitopenia.

C
[E. Shekelle]
Gajjar A. 2000

R

El líquido obtenido de la punción lumbar deberá de ser procesado como marcan los estándares internacionales entre los que destacan, el uso de citocentrifuga y realizar inmunofenotipo.

D

Grupo que elaboró esta Guía.

4.2.3.2 ¿CUÁLES SON LAS MEJORES OPCIONES DE TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN (INTENSIFICACIÓN)?

Evidencia/Recomendación

E

El tratamiento de consolidación (intensificación) es generalmente usado para erradicar la resistencia a drogas de las células leucémicas residuales reduciendo el riesgo de recaída

Nivel/Grado

IIIC

[E. Shekelle]
Loh M.L.2006

E

Los diferentes protocolos incluyen en la consolidación (intensificación) combinación de dosis altas de citarabina, metotrexate. La mercaptopurina o tioguanina, ciclofosfamida, esta ultima fraccionada, intentando evitar recaída no solo a medula ósea sino también a sistema nervioso central.

IIB

[E. Shekelle]
Jacob M Rowe, 2005
Kantarjian, 2000
Larson 1995.

R

Los protocolos deben incluir terapia de consolidación (intensificación). Combinar dosis altas de citarabina, metotrexate. La mercaptopurina o tioguanina, ciclofosfamida, esta última fraccionada.

B

[E. Shekelle]
Jacob M Rowe 2005
Kantarjian, 2000
Larson 1995.

4.2.3.3 ¿QUÉ ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEBEN RECIBIR LOS PACIENTES CON LLA PARA EL MANTENIMIENTO?

E

Evidencia/Recomendación

Los estudios clínicos han documentado la necesidad que los enfermos reciban terapia de mantenimiento.

La duración promedio de tratamiento de mantenimiento es de 2 a 2.5 años, el cual consiste en la administración de 6-Mercaptopurina diaria y la administración de metrotexate semanal, muchos autores sugieren que las dosis de la drogas deben de ser ajustadas para mantener la cuenta de leucocitos menor de 3000 y la cuenta de neutrófilos entre 500 y 1500.

El mantenimiento se alterna con ciclos de intensificaciones trimestrales y profilaxis a sistema nervioso central.

Nivel/Grado

B

[E. Shekelle]
Ching Hon Pui 2006

R

Se recomienda que todos los pacientes reciban mantenimiento de 2 a 2.5 años.

B
[E. Shekelle]
Ching Hon Pui 2006

4.2.3.4 ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ACTUAL DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVO?

Evidencia/Recomendación

E

La mejor evidencia en los pacientes con cromosoma filadelfia es HyperCVAD y se asocia con un inhibidor de tirosinquinasa como mesilato de imatinib, con remisión completa que se encuentra en el 97% de los casos, o bien dasatinib, que aun se encuentran en estudios clínicos.
Los estudios han demostrado que este tipo de enfermos deben ser trasplantados.

Nivel/Grado

IIIC
[E. Shekelle]

Thomas D.A 2004
Labarthe 2007

R

Todo paciente con LLA y cromosoma filadelfia deberán de ser estudiados para trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

C
[E. Shekelle]
Thomas D.A 2004
Labarthe 2007

4.2.3.5 ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE SOPORTE MAS ADECUADO EN ESTE TIPO DE PACIENTES CON LLA?

Evidencia/Recomendación

E

Evitar el síndrome de lisis tumoral con la hiperhidratación, alcalinización de la orina y alopurinol.

Nivel/Grado

IIB
[E. Shekelle]
Mitchel S. 2004

E

Considerar la terapia de antimicrobianos, antimicóticos, antivirales en pacientes con neutropenia y fiebre

IV
NCCN, 2005.
Guías de Tratamiento para los
pacientes con cáncer.

E

Emplear factores estimulantes de colonias para disminuir la intensidad de neutropenia y evitar el riesgo de procesos infecciosos.

IV
[E. Shekelle]
Kantarjian H, 2000
Thomas J.Smith, 2006

R

Se recomienda el uso de catéter central es una práctica fundamental para el manejo farmacológico y de soporte.

D
[E. Shekelle]
Kantarjian H, 2000
Thomas J.Smith, 2006

E

Transfusión de concentrados eritrocitarios para mantener la cifra de hemoglobina por arriba de 10gr/dl y aféresis plaquetaria para mantener cifras por arriba de 20 mil evitando con ello hemorragia a sistema nervioso central.

IV
[E. Shekelle]
Norma Oficial Mexicana
1993.

R

Se recomienda proporcionar apoyo psicosocial a los pacientes y a la familia de forma que puedan mantener una actitud propositiva.

D
[E. Shekelle]
Psycho-oncology 2005

4.3.3 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

4.3.1 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE REFERENCIA

4.3.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

4.3.1.2 REFERENCIA AL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia/Recomendación

✓/R

Deberá de ser enviado todo paciente de novo con la sospecha ó diagnóstico de Leucemia Aguda para determinar certeza diagnóstica y realizar estudios complementarios que determinen el pronóstico y tratamiento.

Nivel/Grado
✓
Buena Practica

✓/R

Aquellos segundos niveles que cuenten con hematólogo, deberán de continuar el tratamiento del paciente con leucemia linfoblástica aguda una vez que reciba el apoyo de laboratorios de referencia para estudios especiales entre los que destacan el inmunofenotipo y cariotipo.

✓
Buena Practica

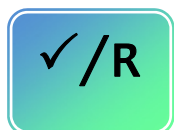
✓/R

Los pacientes de riesgo alto con indicación de trasplante de medula ósea alogénico deben de ser referidos en primera remisión completa y con candidatos HLA compatibles.

✓
Buena Practica

4.3.2.1 REFERENCIA DEL SEGUNDO AL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia/Recomendación



Deberá de ser enviado todo paciente de novo con la sospecha ó diagnóstico de Leucemia Aguda para determinar certeza diagnóstica y realizar estudios complementarios que determinen el pronóstico y tratamiento.

Nivel/Grado

✓
Buena Practica



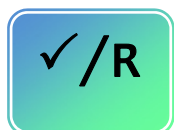
Aquellos segundos niveles que cuenten con hematólogo, deberán de continuar el tratamiento del paciente con leucemia linfoblástica aguda una vez que reciba el apoyo de laboratorios de referencia para estudios especiales entre los que destacan el inmunofenotipo y cariotipo.

✓
Buena Practica



Los pacientes de riesgo alto con indicación de trasplante de medula ósea alogénico deben de ser referidos en primera remisión completa y con candidatos HLA compatibles.

✓
Buena Practica



Los pacientes de riesgo alto con indicación de trasplante de medula ósea alogénico deben de ser referidos en primera remisión completa y con candidatos HLA compatibles.

✓
Buena Practica

4.4 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO.

Evidencia/Recomendación



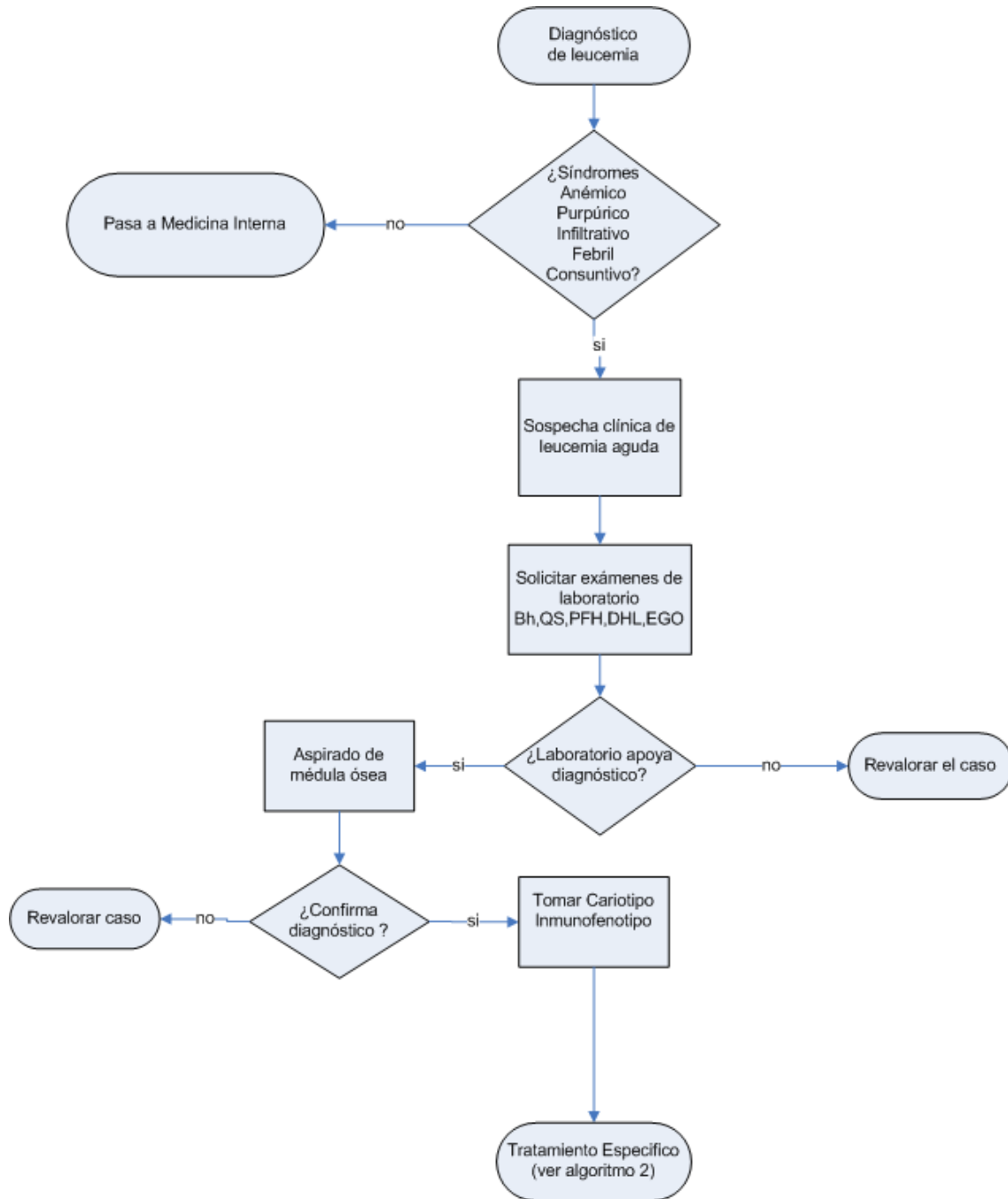
Una vez concluida la terapia de mantenimiento el paciente pasara a vigilancia durante dos años y posteriormente será referido a su unidad de medicina familiar.

Nivel/Grado

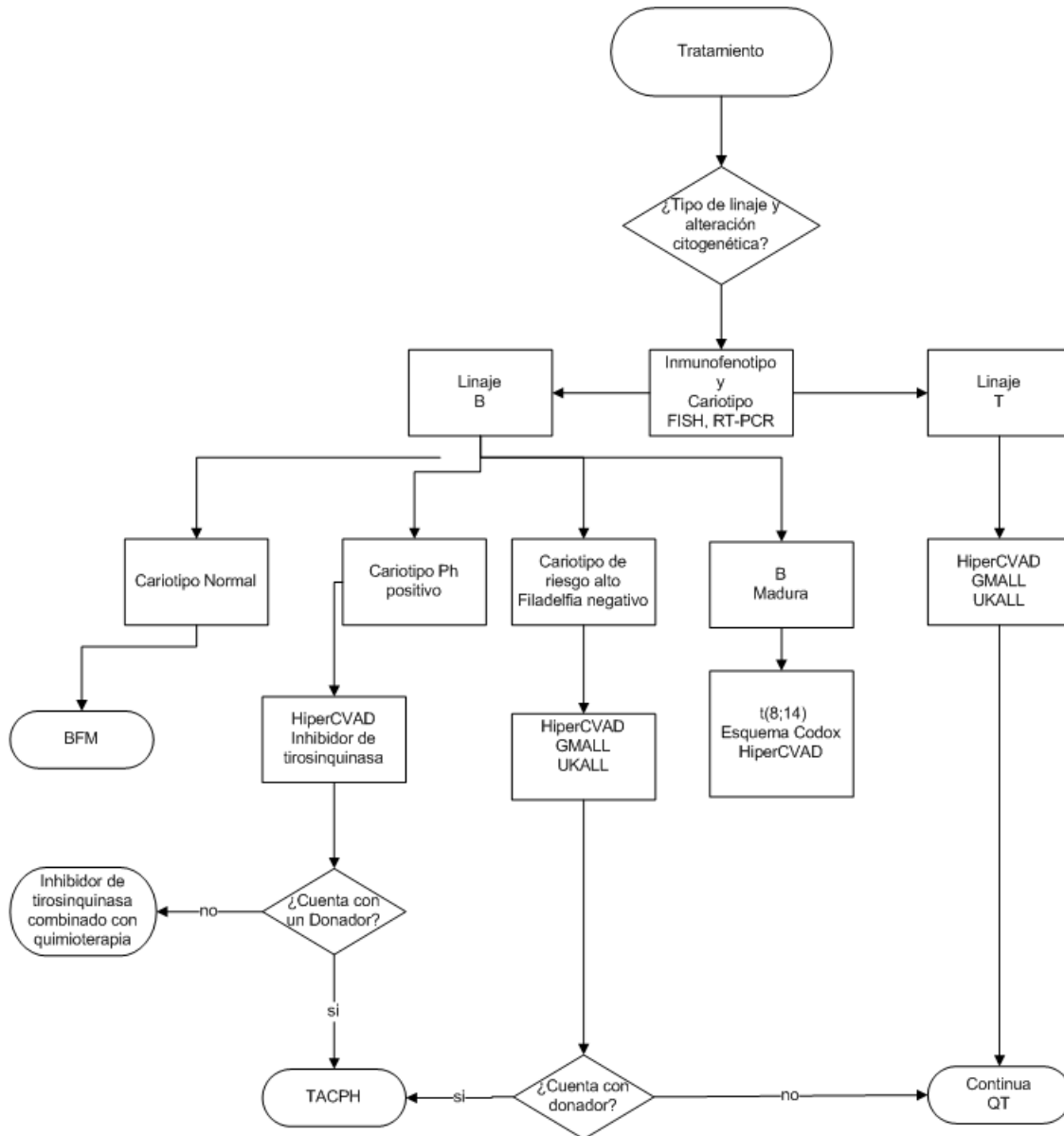
✓
Buena Practica

ALGORITMOS

ALGORITMO 1. DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

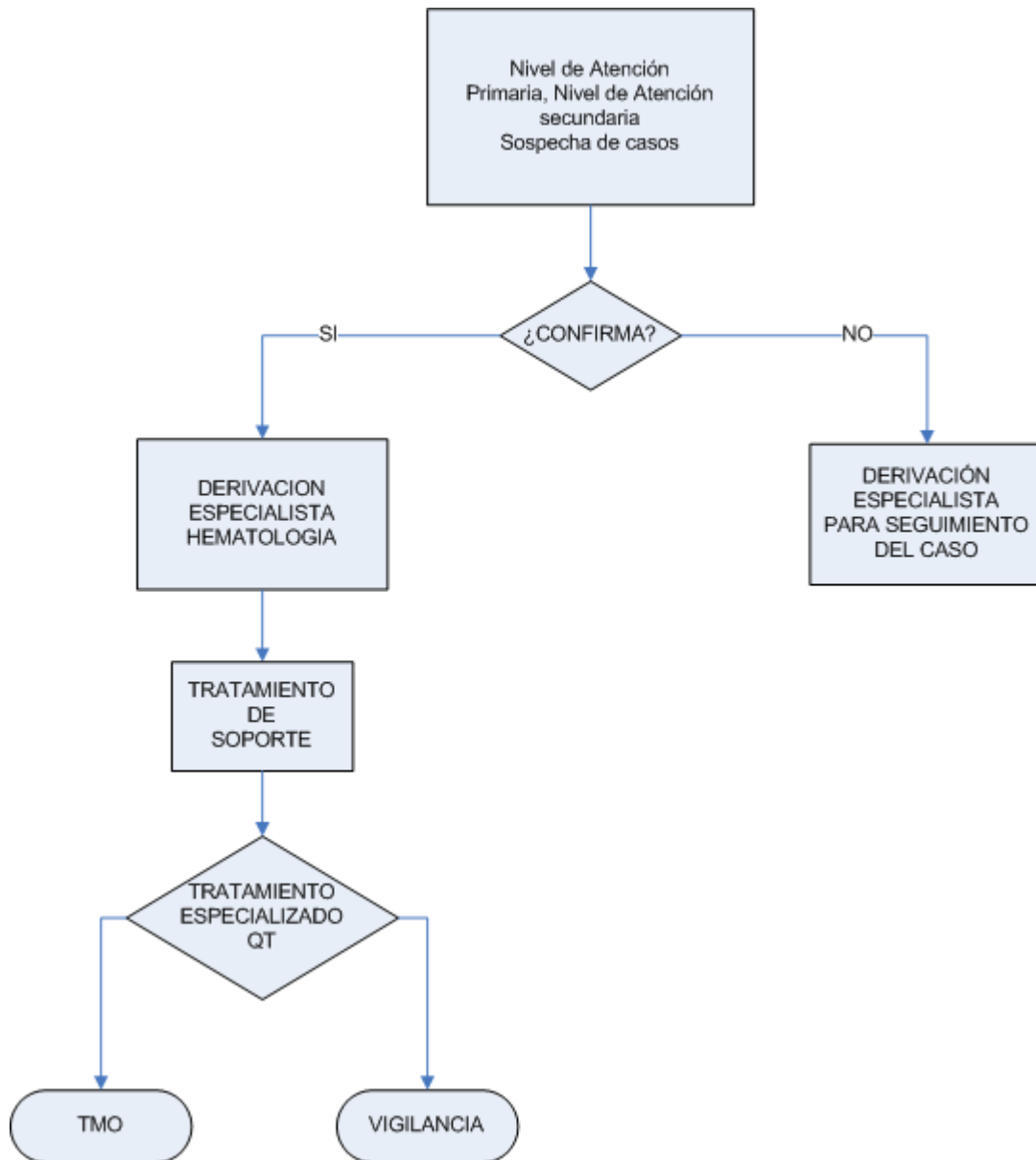


ALGORITMO 2. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.



TACPH: Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas
 QT: quimioterapia, FISH: Hibridación in situ por inmunofluorecencia, RT-PCR:Reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa reversa.
 Esquemas de quimioterapia: HiperCVAD, GMALL, UKALL, BFM

ALGORITMO 3. CRITERIOS DE REFERENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA



5. DEFINICIONES OPERATIVAS

Consolidación (Intensificación). Es la erradicación de las células leucémicas residuales y disminuir la resistencia de drogas y evitar la recaída

Inducción a la remisión. Es la erradicación de más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal.

Intervalo libre de enfermedad (sobrevivida libre de enfermedad). Período ocurrido desde la obtención de la remisión completa hasta la recaída o muerte del paciente.

Mantenimiento. Es la fase final del tratamiento que dura de 2 a 2.5 años y evitar las recaídas.

Muerte en inducción. Fallecimiento antes de poder evaluar la respuesta, implica haber recibido el ciclo completo de quimioterapia, mas, al menos 2 semanas de observación.

Remisión completa. Clínicamente asintomático y asignológico.
Médula ósea con presencia de celularidad normal, relación mieloide eritroide 2:1 y menor de 5% de blastos. Biometría hemática con $>10\text{g/dl}$, > 1000 neutrófilos totales y $> 100\ 000$ plaquetas.

Remisión parcial. Clínicamente asintomático y asignológico, con una médula ósea entre el 5-10% de blastos.

Recaída. Cuando una vez alcanzada la RC, existe evidencia de recurrencia leucémica, definida como cualquier cambio en una Médula con blastos en $>5\%$ o aparición de lesiones infiltrativas.

Refractario. Falla para alcanzar cualquiera de las 2 categorías previas (RC ó RP) después de 2 ciclos de quimioterapia de inducción o progresión de la enfermedad.

Supervivencia Global. Período ocurrido entre la documentación del diagnóstico hasta la muerte.

6. ANEXOS

6.1 SISTEMAS DE NIVELES DE EVIDENCIAS Y GRADACIÓN DE RECOMENDACIONES.

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá. En palabras de Sackett, “la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales” (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero et al, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R et al, 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se describen las escalas de evidencia para las referencias utilizadas en esta guía y de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

CUADRO I. LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos,	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de

estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

6.2 ANEXOS CLÍNICOS

CUADRO II. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA DE ACUERDO A LA FAB

Característica	L1	L2	L3
Tamaño celular	Pequeño	grande	Grande
Cromatina nuclear	Fina o en grumos	fina	Fina
Forma núcleo	Regular puede tener hendiduras o plicaturas	Irregular, puede tener hendiduras o plicaturas	Regular, oval o redondo
Nucleólo	Indistinguible	Uno o más, grande, prominente	Uno o más, grande prominente
Citoplasma	Escaso	Moderadamente abundante	Abundante
Basofilia	Leve	leve	Prominente
Vacuolas	Ausentes	ausentes	Presentes

CUADRO III. CLASIFICACIÓN DE LA LLA DE ACUERDO AL TIPO DE RIESGO

Variable	Riesgo Habitual	Riesgo Alto
Edad	< 35 años	> 35 años
Cuenta Inicial de Leucocitos	< 30,000 para LLA B, 100,000 para LLA t	>30,000 para LLA-B >100,000 para LLA-T
Genética	Normal, Hiperdiploidia > 50 Cr, t (12:21)	t(9;22), t(8,14), t(4;11), hipodiploidia <45cr
Inmunofenotipo	Línea B	Línea T con >100,000 leucocitos, B madura
Morfología	L1, L2	L3 (Burkitt)
Respuesta	Remisión completa a las 4 semanas	No Remisión completa a las 4 semanas
Infiltración a SNC	Ausente	Presente

CUADRO IV. CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE LINAJE B Y T.

Clasificación	CD19	CD10 (CALLA)	CD20	IgC	IgS	TdT
Pre-B temprana						
CALLA -	+	-	-	-	-	+
CALLA +	+	+	±	-	-	+
Pre-B	+	±	+	+	-	+
B	+	±	+	-	+	-

	CD7	CD5	CD2	CD1	CD4	CD8	TdT
Pre-T	+	+	±	-	-	-	+
T	+	+	+	+	+	+	+

CALLA: Antígeno común leucocitario, IgC: Inmunoglobulina citoplasmática, IgS: Inmunoglobulina de superficie, TdT: Deoxinucleotidiltransferasa terminal.

+ Presente, - Ausente, ± Puede estar o no presente

CUADRO V. CLASIFICACIÓN DE LOS INMUNOFENOTIPOS DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

Sub-grupo	Características de la enfermedad	Marcador citogenético Molecular	Factores específicos de Mal pronóstico
LAL Pro B (11%) (CD10 neg ALL)	Hiperleucocitosis >100000/ul (en 70%) CD13/33 coexpresion (>50%)	70% t(4;11)/ALL1AF4 (20% Flt3 en ALL1-AF4+)	Alto Riesgo
LAL-c (49%) LAL Pre B (12%)	Aumenta la incidencia con la edad (75% si >55) CD20+ (45%)	4%t(1;19)/ PBX-E2A (solo pre-B)	Leucocitos 30-50000/ul T(9;22)/bcr-abl T(1;19)/PBX-E2A
LAL B maduro (4%) LAL-L3 (leucemia Burkitt)	Gran masa tumoral (DHL incrementada 90%) Infiltración organica (32%) Infiltración a SNC (13%) CD20+ (>80%)	T(8;14)/ C-myc-IgH	
LAL T (25%)	Tumor mediastinal (60%) Infiltración a SNC (8%) Leucocitosis (>50000) (46%) Subtipos: T temprano (6%) TimicoT (12%), T maduro (6%)	20% t(10;14)/HOX11-TCR <20% t(11;14/LMO/TCR 8% SIL-TAL1 4% NUP213-ABL1 33% HOX11 5% HOX1 1L2 50% Notch 1	LAL-T maduro temprano Leucocitos >100 000/uL HOX 1 1L2

CUADRO VI. ESCALA FUNCIONAL DE KARNOFSKY

Actividades	Puntuación	Equivalente Físico
Normal sin quejas, no síntomas ni signos evidentes de enfermedad	100	Capaz de trabajo y actividad normales, sin necesidad de cuidados especiales
Llevar a cabo una actividad normal con signos o síntomas leves	90	
Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas morbosos	80	
Capaz de cuidarse, incapaz de actividad normal o trabajo activo	70	No apto para el trabajo. Capaz de vivir en la casa, satisfacer la mayoría de sus necesidades. Necesita una ayuda de importancia variable
Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades	60	
Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente	50	
Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales	40	Incapaz de satisfacer sus necesidades, necesita asistencia equivalente a la de un hospital. La enfermedad puede agravarse rápidamente.
Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo	30	
Gravemente enfermo. Tratamiento activo necesario	20	
Moribundo irreversible	10	
Muerto	0	

CUADRO VII. ESCALA FUNCIONAL ECOG CORRELACIONADA CON LA ESCALA DE KARNOFSKY

Grado ECOG	Descripción	Karnofsky
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo sus actividades sin restricción.	100
1	Restringido en actividad física extenuante, pero capaz de deambular y de llevar a cabo actividades ligeras laborales o del hogar	80-90
2	Ambulatorio, capaz de cuidarse de sí mismo, pero incapaz de llevar a cabo actividades laborales o del hogar, más del 50% del tiempo activo.	60-70
3	Capaz de cuidarse de sí mismo, confinado a descanso (silla, cama, etc) más del 50% del tiempo.	40-50
4	Completamente incapaz. No puede llevar a cabo el cuidado de su persona, totalmente confinado a silla, cama.	≤30

Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale (ECOG-PS) correlacionado a Escala de Karnofsky

CUADRO VIII. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA PARA PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

A. Esquema de HyperCVAD

FASE A	Días del ciclo
Ciclofosfamida 300 mg/m ² IV para 3 h c/12 hr x 6 dosis.	1 a 3
Mesna 300 mg/m ² infusión de 24 hrs, iniciar con ciclofosfamida .	1 a 3
Dexametasona 40mg IV día	1 a 4 y del 11 al 14.
Vincristina 2 mg IV	4 y 11 del ciclo.

Alternar cada 21 días con:

FASE B	Días del ciclo
Metotrexate 200mg/mg iv para 2 hr continuar Metotrexate 800mg/mg en infusion de 22 hr	1
Acido folínico 15 mg/m ² cada 6 hr por 8 dosis*	Iniciar 24 hr después de concluir la infusion de metotrexate.
Citarabina 3 g/m ² IV para 2 hr cada 12 hr por 4 dosis	2 y 3
Metilprednisolona 50mg IV c/12 hr	1 a 3

*tomar niveles de metotrexate al finalizar la infusion si los niveles son de más 20 micromol/L y los niveles 24 hrs más tarde son de 0.1 microM incrementar ácido folínico a 50mg cada 6 hrs intravenoso.

Profilaxis a SNC

Metotrexate 12mg Intratecal día 2 del ciclo.
Citarabina 100mg Intratecal, día 8 del ciclo.
Riesgo Alto: 16 intratecales.
Riesgo Desconocido: 8 intratecales.
Riesgo Bajo: 4 intratecales.
Fase de Mantenimiento:
Pacientes con LLA-B Madura no reciben terapia de mantenimiento.

POMP. Por 2 años.
 Vincristina: 2mg IV mensual.
 Prednisona: 200mg x 5 días cada mes junto con vincristina.
 Metotrexate: 20mg/m² semanalmente.
 6 Mercaptopurina: 50mg c/8 hr diario.

Kantarjian et al. Journal Clinical Oncology.18 (3).2000:547-561.

B. Esquema Inicial de Larson (CALGB 8811).

CURSO I: Inducción (4 semanas).

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Día del ciclo
Ciclofosfamida	1 200 mg/m ²	IV para 3 hr	1
Daunorrubicina	45 mg/m ²	IV	1,2,3
Vincristina	2 mg	IV	1,8,15,22
Prednisona	60 mg/m ² /día	VO	1-21.

CURSO II: Intensificación Temprana (4 semanas,)

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Día del ciclo
Metotrexate	15 mg	Intratecal	1
Ciclofosfamida	1 000 mg/m ²	IV	1
6 Mercaptopurina	60 mg/m ² /día	VO	1-14
Citarabina	75 mg/m ²	SC	1-4, 8-11.
Vincristina	2 mg	IV	15, 22.
L-asparaginasa	6000 UI/m ²	IM	15, 18, 22, 25

CURSO III: Profilaxis a SNC y mantenimiento intermedio (12 semanas)

Tratamiento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Irradiación Craneal	2 400 cGy	radioterapia	1-12
Metotrexate	15 mg	IT	1,8,15,22,29
6 Mercaptopurina	60 mg/m ² /d	VO	1-70.
Metotrexate	20 mg/m ²	VO	36, 43, 50, 57, 64.

CURSO IV: Intensificación Tardía (8 semanas)

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Doxorrubicina	30 mg/m ²	IV	1, 8, 15
Vincristina	2 mg	IV	1, 8, 15
Dexametasona	10 mg/m ²	VO	1-14.
Ciclofosfamida	1 000 mg/m ²	IV	29
6 Tioguanina	60 mg/m ² /día	VO	29-42
Citarabina	75 mg/m ²	SC	29-32, 36-39.

CURSO V: Mantenimiento prolongado (hasta 24 meses después del diagnóstico)

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Vincristina	2 mg	IV	1 de cada 4 semanas
Prednisona	60 mg/m ² /día	VO	1- 15 de cada 4 semanas
Metotrexate	20 mg/m ²	VO	1, 8, 15, 22.

6 Mercaptopurina	60 mg/m ² /d	VO	1-28.
------------------	-------------------------	----	-------

IV: Intravenoso; IM: Intramuscular; VO: Via Oral; IT: intratecal.
 RA Larson et al. *Blood* 1995; 85(8): 2025-37.

C) Esquema MRC UKALL XII/ECOG E2993

Fase 1. (Semanas 1-4)

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Daunorrubicina	60mg/m ²	IV	1, 8, 15, 22
Vincristina	1.4mg/m ²	IV	1, 8,15, 22
L-Asparaginasa	10,000 U	IV ó IM	17-28
Prednisona	60mg/m ²	VO	1-28
Metotrexate	12.5mg	IT	15

Fase 2 (semanas 5-8)

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Ciclofosfamida	650mg/m ²	IV	1,15,29
Citarabina	75mg/m ²	IV	1-4 8-11 15-18 22-25
6-mercaptopurina	60mg/m ²	VO	1-28
Metotrexate	12.5mg	IT	1,8,15,22

Intensificación: 3 ciclos

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Metotrexate	3 g/m ²	IV	1, 8, 22
L-Asparaginasa	10 000 UI	IM	2, 9, 23
Acido folínico		IV	

Menores de 50 años con donador compatible Consolidación con Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas Alogénico.

Consolidación y Mantenimiento:

Profilaxis a SNC

Citarabina 50mg semanalmente por 4 semanas

además de irradiación craneal con 2 400 cGy.

Citarabina 50mg intratecal cada 3 meses por 4 aplicaciones durante la terapia de mantenimiento.

Consolidación ciclo 1

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Citarabina	75mg/m ²	IV	1-5
Etopósido	100mg/m ²	IV	1-5
Vincristina	1.4mg/m ²	IV	1,8,15 y 22
Dexametasona	10mg/m ²	VO	1-28

Después de 4 semanas:

Consolidación ciclo 2

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Citarabina	75mg/m ²	IV	1-5
Etopósido	100mg/m ²	IV	1-5

Después de 4 semanas

Consolidación ciclo 3:

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Daunorrubicina	25mg/m ²	IV	1, 8, 15 y 22
Ciclofosfamida	650mg/m ²	IV	29
Citarabina	75mg/m ²	IV	31-34 y 38-41
Tioguanina	60mg/m ²	VO	29-42

Después de 8 semanas de concluir ciclo 3 continuar ciclo 4, idéntico al ciclo 2.

Mantenimiento:

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Vincristina	1.4mg/m ²	IV	1 de cada 3 meses
Prednisona	60mg/m ²	VO	1-5 de cada 3 meses
6-mercaptopurina	75mg/m ² /d	VO	diario
Metotrexate	20mg/m ²	VO, IV	semanal

IV: Intravenoso; IM: Intramuscular; VO: Vía Oral; IT: intratecal

El mantenimiento se continúa por 2 años y medio desde el inicio de la intensificación.

Rowe J.M, Buck G, Burnett AK, et al. Blood 2005.106:3760-376.

D) Esquema de Tratamiento BFM (Berlin-Frankfurt-München) Modificado.

CURSO I: Inducción (4 semanas).

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Día del ciclo
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	1
Daunorrubicina	45 mg/m ²	IV	1,2,
Vincristina	2 mg	IV	1,8,15,22
Dexametasona	15 mg/m ² /día	VO	1-14.
L-asparaginasa	10 U mg/m ² /día	IV	8-10-12-14-16-18

CURSO II: Intensificación Temprana (4 semanas,)

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Día del ciclo
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	1
6 Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	VO	1-14
Citarabina	75 mg/m ²	SC	1-4, 8-11.
Vincristina	2 mg	IV	15, 22.
L-asparaginasa	6000 UI/m ²	IM	15, 18, 22, 25

CURSO III: Profilaxis a SNC y mantenimiento intermedio (12 semanas)

Tratamiento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Metotrexate	15 mg	IT	1,8,15,22,29
6 Mercaptopurina	30 mg/m ² /d	VO	1-60.
Metotrexate	3000 mg/m ²	VO	8-22-36
Vincristina	2 mg	IV	8-22-36-50
Punción Lumbar		Intratecal	8-22-36-50

CURSO IV: Intensificación Tardía (8 semanas)

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Daunorrubicina	30 mg/m ²	IV	1, 8, 15
Vincristina	2 mg	IV	1, 8, 15
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-21.
Ciclofosfamida	750 mg/ m ²	IV	29
6 Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	VO	29-42
Citarabina	75 mg/ m ²	SC	29-32, 36-39.

CURSO V: Mantenimiento prolongado (hasta 24 meses después del diagnóstico)

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Vincristina	2 mg	IV	1 de cada 4 semanas
Prednisona	60 mg/m ² /día	VO	1- 14
VP16	150mg/m ²	IV	1-8-15-22
Ifosfamida	1000mg/m ²	IV	1 y 2
Citarabina	2000mg/m ²	IV	15 y 16

CURSO VI: Mantenimiento mensual hasta completar 24 meses

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Vincristina	2 mg	IV	1 de cada mes
Prednisona	60 mg/m ² /día	VO	1 a 5
6 Mercaptopurina	50mg	IV	1 a 30
Metotrexate	15 mg	IV	1,8,15,22

CUADRO IX. CRITERIOS DE TOXICIDAD DE LA OMS.

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Neutrófilos x 10 ⁹ /l	2	1.5 - 1.9	1 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Plaquetas X10 ⁹ /l	>100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Hemoglobina g/dl	Normal	10	8 - 10	6.5 - 7.9	< 6.5
Colesterol	< 1.25*N	1.26 - 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
AST/ALT	< 1.25*N	1.26 - 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Fosfatasa alcalina	< 1.25*N	1.26 - 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N

Mucositis oral	No	Eritema	Úlceras	Sólo dieta líquida	Dieta imposible
Vómito	No	Náusea	Vómito ocasional	Precisa tratamiento	Intratable
Diarrea	No	< 2 días	>2 días	Precisa tratamiento	Hemorragia/ Desequilibrio hidroelectrolítico
BUN	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Creatinina	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Proteinuria g/dl	No	< 0.3	0.3 – 1	> 1	Sd. Nefrótico
Hematuria	No	Microscópica	Macroscópica	Con coágulos	Uropatía obstructiva
Fiebre (°C)	No	< 38	• - 40	>40	Con hipotensión
Alergia	No	Edema	Broncoespasmo	Requiere tratamiento	Anafilaxia
Cutánea	No	Eritema	Vesícula y prurito	úlceras	Necrosis
Pelo	No	Caída mínima	Moderada	Completa	Irreversible
Función cardíaca	No	FC >110x' en reposo	Disminución del FEVI > 20% del valor basal	ICC que responde a tratamiento	Taquicardia ventricular
Conciencia	Normal	Letargia eventual	Letargia <50%/día	Letargia >50%/día	Coma
Neuropatía	No	Parestesia y/o hiporreflexia	Severa	Intolerables y/o alteración motriz	Parálisis
Constipación	No	Mínima	Moderada	Distensión	Íleo paralítico

6.3 MEDICAMENTOS

Medicamentos indicados en LLA				
Clave	Nombre Genérico	Dosis	Presentación	Tiempo de Empleo
1243	Metoclopramida	10 mg cada 8 horas.	Solución inyectable 10 mgs/2 ml	3-5 días
1242	Metoclopramida	10 mg cada 8 horas.	Tabletas 10 mgs	3-5 días
2195	Ondasentron	Una tableta cada 8 horas, una a dos horas antes de la radioterapia. El tratamiento puede ser por cinco días.	Tabletas de 8 mgs	96 ampulas en 2 meses.

5428	Ondasentron	1 ampola 15 minutos antes de la quimioterapia y posteriormente cada 8 hrs	Ampulas de 8 mgs	20 tabletas
2100	Buprenorfina	1 tableta sublingual c/12 hrs	Tableta sublingual 0.2mg	3 días
4026	Buprenorfina	Media ampolleta SC c/12 hrs	Solución Inyectable 0.30 mg/ml.	3 días
4228	Daunorubicina	45-60 mgs/m ² /SC (Fase I) 30 mgs/m ² /SC (Fase II)	Ampulas de 20 mgs	4 días (Fase I) 3 días /Fase II)
1768	Vincristina	2 mgs/día	Ampulas de 1 mg	4 días
0473	Prednisona	60mgs/m ² /SC	Tableta de 50 mg	28 días
4241	Dexametasona	40 mgs/día	Ampolleta de 8 mgs	32 días
1753	Ciclofosfamida	300 mgs/m ² /SC cada 12 hrs x 3 días	Ampulas de 500 mgs	12 días
1761	6-Mercaptopurina	100 mgs/día	Tabletas de 50 mgs	730 días
1759	Methotrexate	25 mgs/semana	Tabletas de 2.5 mgs	75 semanas
1760	Methotrexate	12.5 mgs/m ² /DU.	Ampulas de 50 mgs	20 días
1776	Methotrexate	1 g/m ² SC	Ampulas de 500 mgs	4 días
2194	Methotrexate	1 g/m ² SC	Ampulas de 1 g	4 días
1775	Citarabina	3 g/m ² /SC por 2 días en cada ciclo	Ampulas de 500 mgs	8 días
4229	L-Asparaginasa	10,000 UI/día de 10 a 14 días	Ampulas de 10,000 UI	14 días
4230	Etoposido	150 mgs/m ² /SC (300 mgs/día)	Ampolleta de 100 mgs	16 días
4432	Ifosfamida	800 mgs/m ² /SC por 5 días	Ampolleta de 1 g	5 días
4225	Imatinib	400 mgs/día por 15 día (4 meses). Posteriormente 600 mgs/día por 2 años	Tabletas de 100 mgs	730 días
4433	Mesna	300 mg/m ² de superficie corporal, administrados junto con ciclofosfamida. Las dosis se repiten 4 a 8 horas después de la administración del	Ampulas 400 mgs	12 días

		antineoplásico.		
1707	Acido Folínico	50 mgs dosis inicial y posteriormente 15 mgs cada 8 hrs hasta completar 12 dosis.	Ampulas de 3 mgs	4 ciclos
5432	Filgrastim.	300 mcg/día por 10 a 15 días	Ampolleta de 300 mcg	40 – 50 días
5433	Rituximab	Ámpula de 100 mgs	375 mgs/m ² SC cada 7 días	12 días
4323	Dasatinib	140 mg cada 24 horas, dividido en dosis de 70 mg cada 12 horas, una por la mañana y una por la noche.	Tabletas de 70 mgs	
2192	Acido Folínico	50 mgs dosis inicial y posteriormente 15 mgs cada 8 hrs hasta completar 12 dosis.	Ampulas de 50 mgs	4 ciclos

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-459.
2. Boucheix C, David B, Sebban C, Racadot E, Bene MC, Bernard A, Campos L, Jouault H, Sigaux FG. Immunophenotype of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia, Clinical Parameters, and Outcome: An Analysis of a Prospective Trial. Including 562 Tested Patients (LALA87). *Blood* 1994;84(5):1603-1612.
3. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003; 21: 179-81.
4. Ching-Hon P, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030-43.
5. Ching-Hon P, Relling MV, Downing JR. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1535-1548.
6. Ching-Hon Pui, M.D., and William E. Evans, Pharm.D. Treatment of Acute Lymphoblastic Leucemia. *N Engl J Med* 2006; 354:166-78.
7. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2002. <http://www.epi.org.mx>.
8. Dordelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Nicolai Gotz, Viehmann S, Gadner H. Prednisone Response Is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in Infant Acute Lymphoblastic Leucemia. *Blood* 1999;94 (4):1209-1217.
9. Enciso L, Rodríguez M, García JS, Rosales J, Duque JE, Abello V, Grajales M, Gómez M. Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Rev. Colomb Cancerol* 2006: 10(1):7-35.
10. Faderl S, Jeha S and Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003; 98: 1337.
11. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 3381-84.
12. Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14:1307-1325.
13. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leucemia. *American Society of Hematology* 2006:3-141.
14. Graux C, Cools J, Michaux L, Vandenberghe P, Hagemeijer A. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Leukemia* 2006;20: 1496-1510.
15. Guía Clínica de Leucemia en el adulto. Ministerio de Salud de Chile 2007:1-27.
16. Hoelzer N, Gokbuget. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults *Internacional Society of Hematology* 2007, Budapest, Hungary. S61-66.
17. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term followup results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-2801.
18. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leucemia. *Engl J Med.* 2002;346:645-652.
19. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, Pierce S, Huh Y, Andreeff M, Koller Ch. Results of treatment with Hyper-CVAD a dose intensive regimen, in adult acute lymphocytic leucemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-561.
20. Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, Rea D, Cayuela JM. Imatinib combined with

- induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007;109:1408-1413.
21. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, Duggan D, Davey FR. Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leucemia Group B Study 8811. *Blood* 1995;85 (8): 2025-2037.
 22. Laughton SJ, Ashton LJ, Kwan E, et al. Early responses to chemotherapy of normal and malignant hematologic cells are prognostic in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23:2264-2271.
 23. Lee Levitt, Lin R. Biology and treatment of adult lymphoblastic leukemia. *West J Med* 1996; 164(2):143-155.
 24. Loh ML, Goldwasser MA, Silverman LB, et al. Prospective análisis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood* 2006; 107: 4508–13.
 25. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G et Al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia(ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005;105(9):3434-41.
 26. Miller DR, Coccia PF, Bleyer WA, et al. Early response to induction therapy is a predictor of disease-free survival and late recurrence of child acute lymphoblastic leukemia: a report of Children’s Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1989;7:1807-1815.
 27. Moorman AV, Harrison CJ, Back GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, Vance GH, Cherry AM. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109:3189-3197.
 28. Myron Czuczman. . *Blood* 1999;93(11):3931-3939.
 29. Pui C-H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 142–46.
 30. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106:3760-3767.
 31. Scheuring UJ, Pfeifer H, Wassmann B, Bruck P, Atta J, Petershofen EJ. Early minimal residual disease (MRD) analysis during treatment of Philadelphia chromosome Bcr-Abl-positive acute lymphoblastic leukemia with the Abl-tyrosine kinase inhibitor imatinib (ST1571). *Blood* 2003; 101(1):85-90.
 32. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O’Brien S, Giles FJ, Komblau SM, García-Manero G. Treatment of Philadelphia chromosome positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103(12):4396-4407.
 33. Thomas JS, Khatseressian J, Aleman G, Osser H, Armitage JO, Balducci L, et. Al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):1-19.
 34. Tirado y Mohar. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Cancerología* 2(2007):109-120.
 35. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Raimondo FD, Ferrara F, Meloni G, Ambrosetti A, Quarta G, Pagano L, Rege-Cambrin G, Elia L. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome–positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell’Adulto (GIMEMA) LALO201-B protocol. *Blood*. 2007;109:3676-3678.
 36. Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood* 2007; 109: 4164–67.
 37. Williams. *Hematology*. Mc Graw Hill, 2001
 38. Wintrobe. *Clinical hematology* 2004, ed.

8. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS NOMBRE	CARGO/ADSCRIPCIÓN
Srita. Laura Fraire Hernández	Secretaría División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Srita. Alma Delia García Vidal	Secretaría División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. Cecilia Esquivel González	Edición División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE (Comisionada UMAE HE CMN La Raza)
Lic. Uri Iván Chaparro Sánchez	Edición División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE (Comisionado UMAE HO CMN Siglo XXI)

9. COMITÉ ACADÉMICO

**Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad/ CUMAE
División de Excelencia Clínica
Instituto Mexicano del Seguro Social/ IMSS**

Dr. Alfonso A. Cerón Hernández	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Agustina Consuelo Medécigo Micete	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Sonia P. de Santillana Hernández	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO

DIRECTORIO SECTORIAL Y DIRECTORIO INSTITUCIONAL

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morin
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza
Director General

Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas
Secretario del Consejo de Salubridad General

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno
Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval
Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. Alfonso Alberto Cerón Hernández
Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez
Coordinadora de Áreas Médicas

11. COMITÉ NACIONAL GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaria de Innovación y Calidad	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Ávila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Julio Sotelo Morales Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin Representante del Consejo de Salubridad General	Titular
Gral. De Brig. M.C. Efrén Alberto Pichardo Reyes Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Contra Almirante SSN MC Miguel Ángel López Campos Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo Director General Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Ma. Cecilia Amerena Serna Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
M. en A. María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y suplente del presidente
Dr. Franklin Libenson Violante Secretaria de Salud y Directora General del Instituto de Salud del Estado de México	Titular 2008-2009
Dr. Luis Felipe Graham Zapata Secretario de Salud del Estado de Tabasco	Titular 2008-2009
Dr. Juan Guillermo Mansur Arzola Secretario de Salud y Director General del OPD de Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2008-2009
Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Jorge Elías Dib Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Act. Cuauhtémoc Valdés Olmedo Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Juan Víctor Manuel Lara Vélez Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, AC	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simon Sauma Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Secretario Técnico