

# GOBIERNO FEDERAL



**SALUD**

**SEDENA**

**SEMAR**

## Guía de Referencia Rápida

Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos

### GPC

**Guía de Práctica Clínica**

Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-142-08

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

## GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

C910,912,913,917,919 Leucemia Linfoblástica

GPC

### Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos

ISBN en trámite

## 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.

## FACTORES DE RIESGO

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

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.

La cifra de leucocitos al diagnóstico es un factor pronóstico variable, el incremento en las cuentas confiere mal pronóstico especialmente mayor de  $30 \times 10^9$  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.

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

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.

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 más significativos es lograr la respuesta inicial al tratamiento, Estratificar por riesgo a todos los pacientes con leucemia aguda linfoblástica al diagnóstico.

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

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se basa en la presencia de síndrome anémico, purpúrico y hemorrágico, infiltrativo, febril y consuntivo, además de dolor óseo, ataque al estado general y fatiga crónica. Se recomienda en los pacientes con pérdida de peso, ataque al estado general pérdida de peso, hemorragias mucocutáneas, presencia de ganglios viceromegalias con o sin fiebre, sospechar de Leucemia aguda.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

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 examen general de orina.

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

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.

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

- *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).

## TRATAMIENTO

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.

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.

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.

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.

El esquema desarrollado por el grupo cooperativo oncológico del este de EUA. (**ECOG**) y el consejo Británico de investigación médica 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

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%.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 metotrexate y citarabina previene dicha recaída. Para ello deberá de seguirse adecuadamente según esquema elegido y riesgo la profilaxis a sistema nervioso central.

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

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.

Los protocolos deben incluir terapia de consolidación (intensificación).

Combinar dosis altas de citarabina, metotrexate. La mercaptopurina o tioguanina, ciclofosfamida, esta última fraccionada.

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

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Evitar el síndrome de lisis tumoral con la hiperhidratación, alcalinización de la orina y alopurinol. Considerar la terapia de antimicrobianos, antimicóticos, antivirales en pacientes con neutropenia y fiebre. Emplear factores estimulantes de colonias para disminuir la intensidad de neutropenia y evitar el riesgo de procesos infecciosos.

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

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. Apoyo psicosocial a los pacientes y a la familia de forma que puedan mantener una actitud propositiva.

## REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

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

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.

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.

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

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.

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.

## INCAPACIDAD

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.

## ESCALAS

### Clasificación morfológica de las leucemias linfoblástica de acuerdo a la FAB

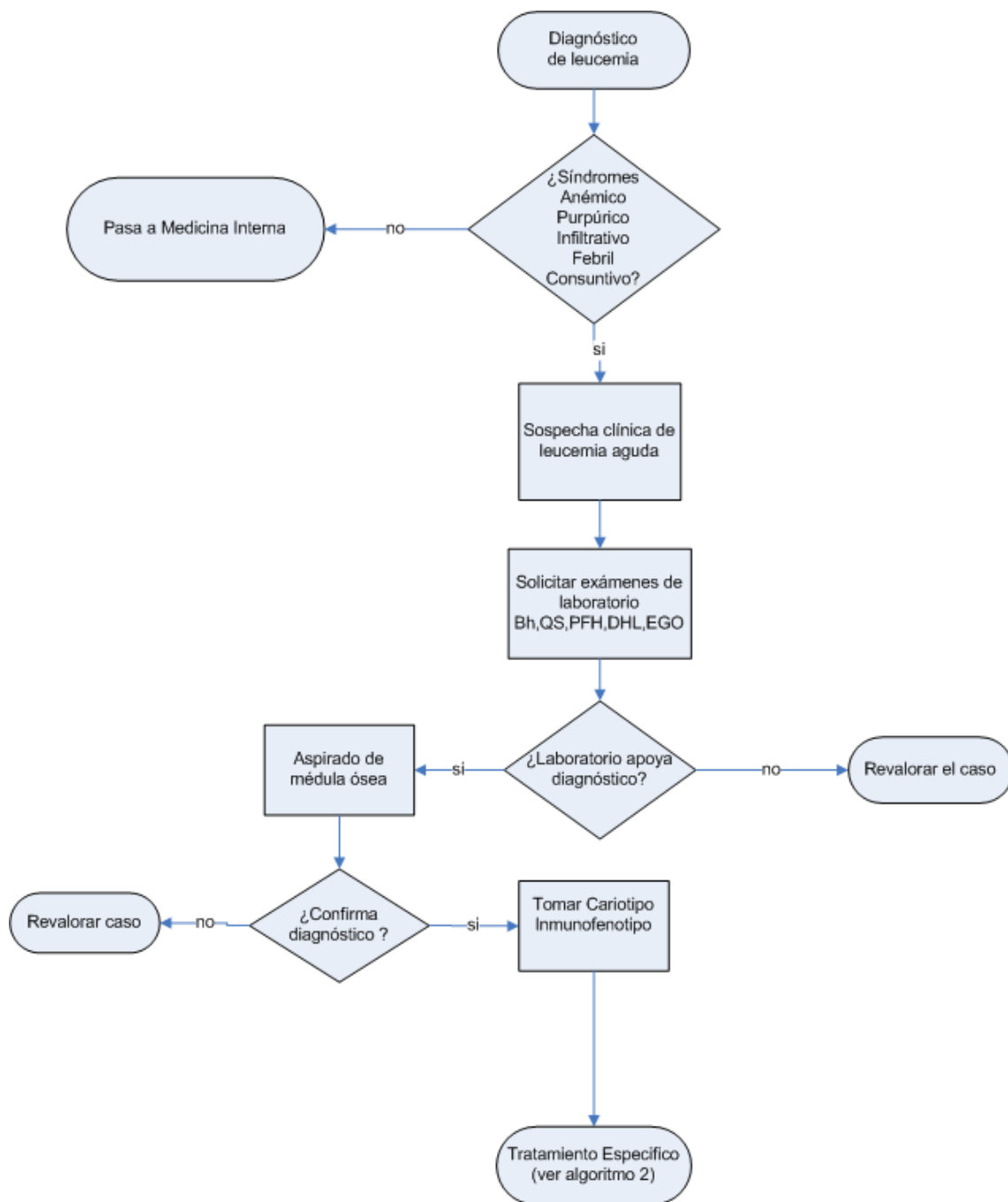
Característica	L1	L2	L3
Tamaño celular	pequeño	grande	Grande
Cromatina nuclear	Fina o en grumos	fina	Fina
Forma núcleo	Regular puede tener hendiduras o plicaturas	Irregular, puede tener hendiduras o plicaturas	Regular, oval o redondo
Nucleólo	Indistinguible	Uno o más, grande, prominente	Uno o más, grande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

**Clasificación de la LLA de acuerdo al tipo de riesgo**

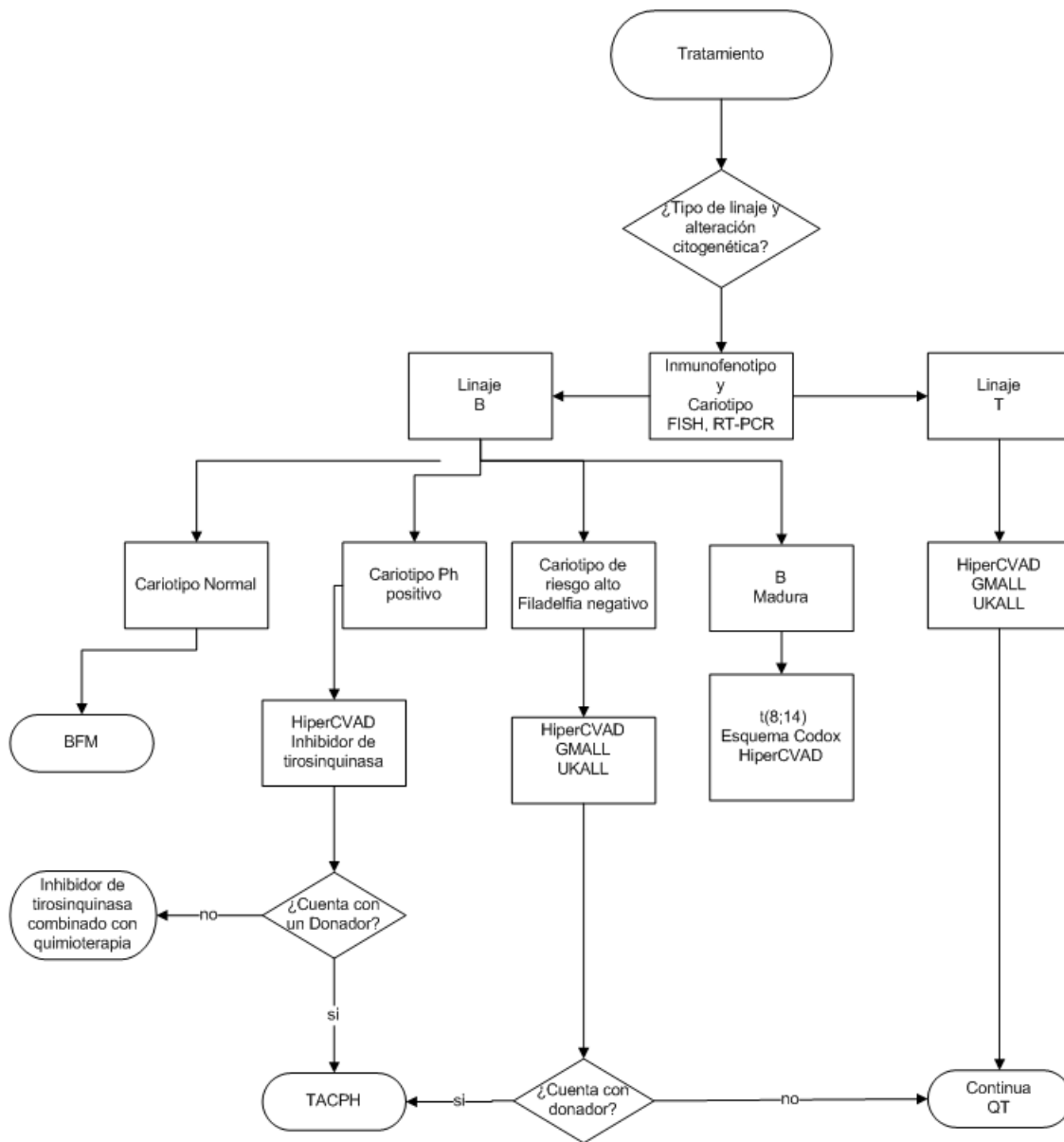
<b>Variable</b>	<b>Riesgo Habitual</b>	<b>Riesgo Alto</b>
Edad	< 35 años	> 35 años
Cuenta Inicial de Leucocitos	< 30,000 para LLA B, 100,000 para LLA t	>30,000 para LLA-B >100,000 para LLA-T
Genética	Normal, Hiperdiploidia > 50 Cr, t (12:21)	t(9;22), t(8,14), t(4;11), hipodiploidia <45cr
Inmunofenotipo	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

## 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 inmunofluorescencia, RT-PCR: Reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa reversa.  
 Esquemas de quimioterapia: HiperCVAD, GMALL, UKALL, BFM