



Leucemia linfoblástica aguda

Manuel Alfredo Ortega Sánchez,* María Luisa Osnaya Ortega,** José Vicente Rosas Barrientos***

RESUMEN

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético, mediante mutación somática de la célula madre, que de acuerdo con su evolución se clasifican como agudas y crónicas, y según su estirpe celular afectada serán linfoide o mieloides. En este artículo se revisan los puntos básicos del manejo de las leucemias linfoblásticas de manifestación aguda por la aparición de blastomas en el tejido hematopoyético. En México se informaron 1,926 casos en el año 2000 y en ese mismo año hubo 3,301 defunciones. El origen de esta enfermedad se ha determinado como multifactorial: genético, hereditario, factores ambientales. La manifestación clínica se distingue por: astenia, adinamia, fiebre, síndrome anémico, sangrado, infecciones, dolor óseo, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. El diagnóstico se basa en datos clínicos, biometría hemática, aspirado de médula ósea, inmunofenotipo y cariotipo. La aparición del cromosoma Filadelfia se ha determinado como factor de mal pronóstico. En la mayoría de los casos esta enfermedad lleva a la muerte al paciente.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, diagnóstico.

ABSTRACT

Leukemias are a heterogeneous group of illness with bone marrow, blood and other tissue infiltration; characterized by neoplastic hematopoietic cells, and is due to somatic mutation of principal cell; it is classified in acute and chronic and lymphoid or myeloid according to cellular lineage. This paper reviews the basic points about lymphoblastic leukemia management. This leukemia has an acute presentation due to blasts in blood. In 2000 Mexico reported 1,926 new cases and 3,301 deaths. Its etiology is multifactorial: genetic, hereditary and environmental factors. Clinically, this pathology courses with asthenia, fever, anemia, bleeding, infections, bone pain, hepatosplenomegaly, and lymphadenopathy. Its diagnosis is based on clinic, hemogram, bone marrow aspiration, immunophenotype and karyotype. The presence of Philadelphia chromosome is a bad prognostic factor, and most of cases can be fatal.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, diagnosis.

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloides o la linfoide, su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente.

* Residente del servicio de medicina interna.

** Adscrita al servicio de hematología.

*** Adscrito al servicio de medicina interna y jefe de unidad de investigación.

Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Manuel Alfredo Ortega Sánchez. José Ibarra Olivares 105, colonia Centro, CP 42000, Pachuca, Hidalgo, México.
E-mail: manuelalfredoortega@yahoo.com

Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El primer informe de leucemia se atribuye a Velpeau, escrito en 1827. En 1847 Virchow acuñó el término leucemia y lo definió como dos afecciones: una esplénica y otra linfática, y considera antecedente la afección de dichos órganos. En 1891 Ehrlich introdujo métodos para su distinción. En 1913 las leucemias se clasificaron en agudas y crónicas, además de en mieloides y linfoides, y en 1917 se reconoció el aumento de su prevalencia entre niños de uno a cinco años de edad.¹ También se inició el intento de los médicos por tratarla de forma paliativa con químicos. El primero en emplearse fue la aminopterina, antimetabolito del ácido fólico que podía acelerar el crecimiento de las células leucémicas con buenos resultados e incluso remisión de los síntomas, para entonces de hasta siete meses. En 1949 se sintetizaron antimetabolitos que intervienen con la síntesis de la purina y pirimidina, y se introdujeron la 6-mercaptopurina y alopurinol a la práctica clínica.

En el decenio de 1950 se intentaron nuevos antileucémicos sin gran éxito, y en 1962 se sugi-

rió el “tratamiento total”, que consiste en cuatro fases:

1. Inducción de la remisión.
2. Consolidación o intensificación.
3. Tratamiento intratecal o meníngeo preventivo.
4. Mantenimiento o tratamiento prolongado.

A principios del decenio de 1950 algunos pacientes, sin conocerse el número real, fueron curados con esta estrategia novedosa. Durante el mismo periodo se iniciaba la comprensión del comportamiento genético con el complejo de histocompatibilidad humano mayor (HLA) que conduciría al trasplante de médula ósea para tratar las recaídas en niños con leucemia.¹

Las leucemias linfoblásticas son células malignas que se originan en la médula ósea, y que afectan a las estirpes celulares tipo B y T.

EPIDEMIOLOGÍA

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa 12% de todas las leucemias diagnosticadas en Estados Unidos, y 60% de todos los casos ocurre en personas menores de 20 años. Tiene dos picos de frecuencia por edad, el primero de dos a cinco años y el segundo en la sexta década de la vida. La LLA es la neoplasia más común diagnosticada en pacientes menores de 15 años, constituye la cuarta parte de las neoplasias diagnosticadas en este grupo de edad y 76% de todas las leucemias.¹

La incidencia de leucemia linfoblástica aguda en adultos mayores es de 1/100,000 habitantes al año, es más frecuente en varones que en mujeres, así como en personas de raza caucásica que en personas de raza negra.²

Respecto de las zonas geográficas, hay prueba de mayor incidencia de LLA en la población del norte y occidente de Europa, norte de África y Oceanía.

En México, en el año 2000 se informaron 1,926 casos nuevos, con tasa de 2/100,000 habitantes. De éstos 53% fueron hombres, con dos picos de manifestación, el primero en edad escolar y el segundo por arriba de 65 años de edad. Las entidades federativas con mayor morbilidad fueron: Distrito Federal, Chiapas y Jalisco (el Distrito Federal con 238 casos nuevos en el 2000).³

En el mismo año 2000 se informaron 3,301 muertes por leucemia, con tasa de 3/100,000 habitantes y co-

ciente hombre-mujer de 4/3. Con mayor mortalidad en personas de más de 65 años y en el Distrito Federal, Colima y Morelos.³

PATOGÉNESIS

En 5% se relaciona con aparición de síndromes genéticos, como el de Down, con mayor riesgo de manifestar leucemia linfoblástica aguda;¹ inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, como deficiencia de inmunoglobulina A; agammaglobulinemia, y síndrome de Wiskott-Aldrich, otra enfermedad con alto riesgo de padecer LLA.

El factor hereditario es raro, sólo juega un papel pequeño sobre el origen de este padecimiento.⁴ Incluso se observó que el riesgo de padecer leucemia a temprana edad en gemelos es cuatro veces más alto, es decir, si un gemelo padece leucemia, hay 20% de probabilidades de que el otro la manifieste. En caso de que un gemelo la padezca en el primer año de vida, el otro la tendrá unos meses después. Resultados de estudios moleculares demostraron metástasis intrauterina de un gemelo a otro a través de la circulación placentaria.⁴

Hay varios factores de riesgo para padecer leucemia linfoblástica:

- Ambientales: como la exposición a rayos X en útero, o a reacciones nucleares, como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki.
- Ocupacionales: como en tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, así como por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes.
- Quimioterapia y radioterapia previas.
- Algunos fármacos como la fenitoína.
- Tabaquismo antes y durante el embarazo como causa de leucemia linfoblástica aguda en niños, al igual que consumo materno de alcohol en el embarazo.
- Dieta rica en nitratos.
- Agentes infecciosos, sobre todo virales, como causas de enfermedades neoplásicas.

Un ejemplo de este último punto son los linfomas no Hodgkin que se relacionan con aparición de infección viral. Las células tumorales de Burkitt africano contienen el genoma del virus Epstein-Barr (VEB), que expresa el receptor CD21 del mismo virus; sin embargo, no hay pruebas directas de células B o T en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). El VEB se vincula

con linfoma de Burkitt o LLA-L3, y también se han demostrado linfomas relacionados con VIH.⁵ Otro agente infeccioso es el virus linfotrópico humano tipo 1, agente causal de leucemia (linfoma de células T).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Toda leucemia se diagnostica con base en su aparición clínica y el resultado del aspirado de médula ósea, que se clasifica de acuerdo con los criterios establecidos.

La aparición de leucemia linfoblástica aguda varía según sus manifestaciones clínicas, que reflejan el grado de insuficiencia de la médula ósea, de infiltración extramedular y de agudeza. Casi la mitad de los pacientes cursa con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria (cuadro 1).

Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y los ganglios linfáticos son los sitios extramedulares más afectados, y el grado de organomegalia es más importante en niños que en adultos: en 17% se encuentra hepatomegalia; en 44%, esplenomegalia, y en 15%, linfadenopatía.¹

Otras manifestaciones clínicas que aparecen en pacientes con leucemia linfoblástica son:

- Masa mediastínica, observada en 7 a 10% de niños y 15% de adultos, que se localiza en el mediastino anterior como resultado de infiltración del timo. Esta masa puede llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de vena cava superior, o síndrome mediastínico superior, que se manifiesta con tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, aumento de la tensión intracraneal y en ocasiones síncope.

- Engrosamiento escrotal que puede ser signo de leucemia testicular o hidrocele secundario a obstrucción linfática, ambas se diagnostican por ultrasonografía.

- Afecciones oculares, como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas en adultos y niños¹

Manifestaciones clínicas	Porcentaje en adulto	Porcentaje en niños
Edad		
20-39 años	55	-
40-59 años	36	-
>60 años	9	-
Sexo masculino	62	55
Síntomas		
Fiebre	33-56	57
Fatiga	50	50
Hemorragia	33	43
Dolor óseo o articular	25	25
Linfadenopatía		
Ninguna	51	30
Marcada (>3 cm)	11	15
Hepatomegalia		
Sin hepatomegalia	65	34
Marcada (bajo la cicatriz umbilical)	¿?	17
Esplenomegalia		
Sin esplenomegalia	56	41
Leucemia testicular	0.3	1
Masa mediastínica	15	8
Leucemia de SNC	8	3

- Nódulos subcutáneos (leucemia cutis).
- Engrosamiento de las glándulas salivales (síndrome de Mikulicz).
- Parálisis de los pares craneales.
- Priapismo (debido a la leucoestasis del cuerpo cavernoso y las venas dorsales, o afección del nervio sacro).

La leucemia linfoblástica aguda casi siempre produce signos o síntomas y se detecta en el examen rutinario.

La anemia, la neutropenia y la trombocitopenia son hallazgos comunes en pacientes recientemente diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, que muestran grave afección de la médula ósea por las células leucémicas.

En los pacientes con anemia hay relación inversa entre la concentración de la hemoglobina y la edad de manifestación: la anemia grave es dato de buen pronóstico para la leucemia linfoblástica infantil. Dicha anemia se debe a invasión tumoral de la médula ósea y casi siempre la más grave es la de leucemia linfoblás-

tica aguda (LLA), en niños se informa hasta un gramo de hemoglobina, el grado más bajo de anemia.^{1,4}

La aparición de la cuenta leucocitaria con leucocitosis ocurre en 10 a 16% de los casos, mientras que la neutropenia o leucopenia se encuentran en 20 a 40% con alto riesgo de infección.¹ El 92% de las células circulantes son células blásticas leucémicas.¹ En algunos casos hay eosinofilia reactiva que precede por meses al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. En esta enfermedad hay infiltración pulmonar, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva.

A menudo la trombocitopenia desencadena sangrados graves con cuentas plaquetarias por debajo de 20,000/L. La hemorragia es secundaria a la trombocitopenia por invasión de la médula ósea o coagulopatía por consumo, sobre todo en la leucemia promielocítica. Rara vez hay trombocitosis por arriba de 400,000 plaq/L y es más frecuente en hombres.¹ En 3 a 5% se encuentran coagulopatías, sobre todo en quienes manifiestan leucemia linfoblástica aguda de células T, que se relacionan con sangrados.

Se informan otras complicaciones clínicas entre las que se encuentra insuficiencia renal aguda secundaria a infiltración leucémica, sobre todo en leucemia linfoblástica aguda de células T. Esta alteración eleva las concentraciones séricas de creatinina, ácido úrico, urea y fosfatos. La insuficiencia hepática por infiltración leucémica ocurre en 10 a 20% de los casos, pero es leve y tiene manifestación clínica, lo que modifica el pronóstico.

DIAGNÓSTICO

Por su comportamiento es indispensable valorar los estudios de laboratorio, deberán solicitarse biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos (incluido calcio) y pruebas de la función hepática. En estos estudios se informan la deshidrogenasa láctica (DHL) y el ácido úrico, importantes para la valoración del paciente con leucemia.

Las concentraciones séricas de DHL son elevadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y son marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del

catabolismo de las purinas. La hipercaliemia es rara, pero cuando aparece se debe a una proteína similar a la hormona paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso.

Entre los estudios de gabinete son importantes:

- La radiografía de tórax, necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas mediastínicas, o derrame pleural. La mitad de los pacientes puede manifestar anomalías óseas, como osteólisis y osteopenia.

- La ultrasonografía, útil para valorar la manifestación de hepatoesplenomegalia, que no se detecta en clínica, o edema testicular.

- La tomografía, principalmente para localizar ganglios retroperitoneales.

La punción lumbar es una prueba importante que debe practicarse a todo paciente con leucemia linfoblástica, en especial la que se origina en estirpe B. El procedimiento se lleva a cabo para estudiar el líquido cefalorraquídeo en búsqueda de células blásticas, que se identifican en más de la tercera parte de los pacientes con síntomas neurológicos.

De forma habitual la leucemia del sistema nervioso central se define por la aparición de al menos cinco leucocitos por microlitro de líquido cefalorraquídeo con células blásticas, mediante prueba centrifugada, o parálisis de pares craneales. Aunque hay estudios que informan que si se encuentra cualquier célula blástica en líquido cefalorraquídeo se indica tratamiento intratecal.

El procedimiento diagnóstico por excelencia en todo paciente en quien se sospecha leucemia es el aspirado de médula ósea, pues sirve para el estudio morfológico de las células de la médula.

Por su morfología, las leucemias linfocíticas agudas se clasifican según la FAB (que debe su nombre a que fue practicada por el consejo Franco-Americano-Británico en 1976), y hay tres subtipos:^{4,6}

- 1) LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19).

- 2) LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34.

- 3) LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8). Además clasifica a las de estirpe mieloide desde M0 hasta M7.²

Si se utiliza la morfología como medio único para clasificar las leucemias agudas puede haber margen de error diagnóstico, y por tanto de tratamiento, de casi 20% de los casos, puede no diferenciarse por ejemplo entre L1 y M0, L2 y M0, L1 y M1,^{4,6} por lo que el uso de las clasificaciones inmunológica, citogenética y de biología molecular, y en ocasiones de microscopia electrónica, permite establecer un diagnóstico más certero y el tratamiento adecuado.

Las leucemias linfoblásticas tienen dos variantes determinadas por la línea celular que predomina: la primera es la más frecuente y en 76% se debe a las células linfocíticas tipo B;¹ la segunda se encuentra en 20%² de todas las LLA y se debe a las células tipo T.

Como la leucemia linfoblástica aguda carece de hallazgos morfológicos y citoquímicos específicos, para la evaluación diagnóstica es esencial llevar a cabo el inmunofenotipo. Mediante los métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos en la membrana celular o en su citoplasma, y algunos son específicos para diferentes poblaciones celulares. Los anticuerpos que distinguen los conjuntos de diferenciación, mejor conocidos como CD (*clusters of differentiation*), reconocen al mismo antígeno celular. La mayor parte de los antígenos leucocitarios carece de especificidad, por tanto se requiere panel de anticuerpos para establecer el diagnóstico y distinguir entre las diferentes subclases inmunológicas de las células leucémicas. El panel que se recomienda, y que se utiliza en el Hospital Infantil de Investigaciones St. Jude, incluye marcador sensible para CD19: linaje de células B; CD7: linaje de células T; CD13 y CD33: células mieloides, y marcador citoplasmático específico para CD79: linaje de células B; CD3: células T, y mieloperoxidasa para células mieloides. Mediante este método se puede confirmar el diagnóstico en 99% de los casos.

Alrededor de 80% de las leucemias linfoblásticas procede de las células B, así como 90% de los linfomas no Hodgkin. La mayor parte de las LLA son pre-B que expresan CD19 y CD10, y 50% expresa CD20. Las LLA-L3 con Ig (+) de superficie son morfológica y fenotípicamente iguales a las células del linfoma de Burkitt. Entre 20 y 30% de las LLA de adultos expresan antígenos mieloides CD13 y CD33, que se relacionan con peor pronóstico.²

La frecuencia de las LLA con células B es muy alta y la de células T es menor. La línea celular determinada por las células T expresará antígenos CD7 y CD2 que la definirán. La LLA de células T se considera muy agresiva y suele expresar CD2, CD5 y CD7, y cuando aparecen CD4- y CD8- tienen mal pronóstico.²

Por último, se utiliza la clasificación basada en la citogenética, pues en la mayor parte de las leucemias se encuentra alteración cromosómica. Esto porque la LLA proviene de una célula madre linfopoyética que ha sufrido daño genético, y que origina transformación maligna y proliferación no controlada de la misma.

Se estima que 60% de pacientes adultos y 70% de niños pueden ser clasificados en subgrupos terapéuticos según el cromosoma dañado. La aparición de hiperdiploidías (>50% cromosomas) e hipodiploidías (<45 cromosomas) tiene relevancia clínica. Las primeras ocurren en 25% de los casos de niños y 6 a 7% de los de adultos, esto puede llevar a un pronóstico favorable.¹

Lo anterior se refleja en el aumento de la acumulación celular de metotrexato, que aumenta la sensibilidad de los metabolitos y favorece la apoptosis de estas células.

Las translocaciones son los cambios de cariotipo de la LLA más significativos clínica y biológicamente. Muchas de las translocaciones identificadas en los casos de LLA de células B y T se originan por errores en los mecanismos de recombinación normal que dan lugar a los genes del receptor de los antígenos. Una alteración frecuente en las LLA es el cromosoma Filadelfia con t (9q+;22q-) (q34.1;q11.2) que produce también el gen quimérico llamado BCR/ABL (*breakpoint cluster region/Abelson*), que codifica la síntesis de las proteínas p190, característica de leucemia linfoblástica, y p210, de leucemia mieloides crónica, ambas con función de tirosinasa.

El cromosoma Filadelfia aparece en 2% de los casos adultos y la manifestación de esta alteración se vincula con mal pronóstico.⁴ El gen MLL (*mixed lineage leukemia*) (11q23) se localiza en el cromosoma 11 y se encuentra alterado en las leucemia linfoblástica y mieloides agudas, predomina en el segundo tipo, secundario al empleo de fármacos inhibidores de la topoisomerasa II, y en algunas LLA de estirpe B. Se asocia con mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe realizarse con enfermedades como púrpura trombocitopénica idiopática y anemia aplásica. También es importante considerar el de leucemia linfoblástica aguda ante la manifestación de eosinofilia, que puede aparecer en este padecimiento o preceder al diagnóstico algunos meses. La aparición de mononucleosis infecciosa y otras enfermedades virales, sobre todo en relación con trombocitopenia o anemia hemolítica, puede confundirse con leucemia.

La detección de linfocitos o prueba serológica de virus Epstein-Barr ayuda a establecer el diagnóstico. La infección por *Bordetella pertussis* manifiesta linfocitosis significativa, en algunos casos incluso con cuenta leucocitaria importante (50,000/mL), y las células afectadas son linfocitos atípicos. Los mismos síntomas de la LLA pueden aparecer en las collagenopatías. En niños la LLA también deberá diferenciarse de tumores propios de la edad que afectan a la médula ósea, como neuroblastoma, rhabdomyosarcoma y retinoblastoma.

TRATAMIENTO MÉDICO

El manejo óptimo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda requiere la minuciosa atención de puntos importantes en el cuidado de soporte, incluidos el tratamiento inmediato o la prevención de complicaciones metabólicas o infecciosas, así como administración de derivados de productos sanguíneos. Otro punto importante para el cuidado de estos pacientes es el uso de catéteres, disminución de la náusea y el vómito, control del dolor y soporte psicológico para el paciente y su familia.

A menudo hay complicaciones metabólicas como hiperuricemia e hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria que se encuentran al momento del diagnóstico e incluso antes de iniciarse la quimioterapia, sobre todo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B o T. Estos pacientes deben hidratarse y manejarse con administración de bicarbonato para alcalinizar la orina. Debe administrarse alopurinol para controlar la hiperuricemia, así como hidróxido de aluminio, carbonato o acetato de calcio como quelantes, para el tratamiento de la hiperfosfatemia.

El alopurinol, mediante la inhibición de la síntesis *de novo* de las purinas en células blásticas leucémicas, puede reducir la cuenta celular periférica de blastos antes que se inicie la quimioterapia. Este medicamento puede disminuir el catabolismo de la 6-mercaptopurina por depleción intracelular del fosforibosil pirofosfato e inhibición de la xantina oxidasa.

Por esta razón, en caso de que el alopurinol y la 6-mercaptopurina se administren juntos, la dosis de esta última por lo regular debe disminuirse. Puede utilizarse urato oxidasa recombinante que convierte el ácido úrico en alantoína, metabolito que se excreta 5 a 10 veces más que el ácido úrico, porque es más soluble y disminuye la concentración sérica del mismo más rápidamente que el alopurinol. Sin embargo, puede ocasionar reacciones agudas de hipersensibilidad, y en pacientes con deficiencia de glucosa-6-deshidrogenasa pueden causar metahemoglobinemia o anemia hemolítica.

En ocasiones la leucocitosis que puede llagarse a manifestar (>200,000 células/dL) se ha intentado reducir con leucoféresis. En teoría este procedimiento debe reducir las complicaciones metabólicas vinculadas con leucoestasis; sin embargo, los beneficios aún no son importantes. Se ha administrado tratamiento de preinducción con dosis baja de glucocorticoides, vincristina y ciclofosfamida en casos de LLA-B, lo que redujo la cuenta leucocitaria.

Otro punto importante a tratar en la leucemia es la aparición de infecciones muy frecuentes con fiebre, sobre todo cuando hay neutropenia, por lo que deben manejarse con antibióticos de amplio espectro hasta eliminar el foco infeccioso.

El tratamiento que induce la remisión aumenta la susceptibilidad de infección, lo que exacerba la mielosupresión. Más de 50% de los pacientes en esta fase del tratamiento manifiesta procesos infecciosos, por lo que deberá tenerse especial precaución durante dicho periodo para prevenirlos y disminuir su riesgo mediante aislamiento inverso, filtración del aire, eliminación del contacto con personas infectadas o alimentos potencialmente infecciosos (queso, vegetales o frutas no desinfectadas ni cocidas) y el uso de antisépticos orales.

El uso del factor estimulante de colonias ayuda al paciente a recuperarse de la neutropenia, así como a reducir las complicaciones de la quimioterapia; sin embargo, no modifica la supervivencia de los pa-

cientes. En algunos centros administran tratamiento profiláctico de *Pneumocystis carinii* con trimetoprim/sulfametoxazol tres veces por semana.

El soporte hematológico debe ser intensivo, ya que la aparición de hemorragias es frecuente y la mayor parte aparece en la piel y las mucosas, aunque también pueden manifestarse en el sistema nervioso central, pulmones y tracto gastrointestinal, y poner en riesgo la vida. También puede haber coagulopatía intravascular diseminada o insuficiencia hepática.

En caso de hemorragia deberán transfundirse plaquetas cuando las concentraciones plaquetarias en sangre sean menores de 20,000/dL. Éstas pueden obtenerse mediante el procedimiento habitual del banco de sangre en forma de concentrados plaquetarios o bien con plasma rico en plaquetas obtenido mediante aféresis. La transfusión de paquetes globulares deberá iniciarse si hay anemia.

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad heterogénea con varios subtipos, por lo que no siempre es apropiado un solo tratamiento. Incluso aún se discute la definición de los grupos de riesgo y el pronóstico. Se clasifican en bajo o habitual (sin anomalías citogenéticas adversas, edad menor de 30 años, leucocitos menores a 30,000/dL y remisión menor de cuatro a seis semanas), intermedio (entre uno y otro grupos) y alto riesgo (anomalías citogenéticas adversas, edad mayor de 60 años, precursores B y leucocitos mayores a 30,000/dL, e inducción de la remisión de más de seis semanas).⁷

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPÉUTICO

Para el manejo quimioterapéutico de la leucemia linfoblástica aguda de células B se emplean combinaciones con base en el consorcio BFM (Berlín-Frankfurt-Münster)¹ con ciclofosfamida, altas dosis de metotrexato, etopósido y citarabina. El tratamiento eficaz para el sistema nervioso central es un componente importante para el de la LLA-B, que consiste en administración de altas dosis de metotrexato y citarabina por vía sistémica e intratecal, además de arabinósido-C y corticoesteroides.

La radioterapia casi está en desuso pues su aplicación es controversial, y el grupo francés ya la excluyó. Con el tratamiento puede haber recuperación en 50%

de los casos.¹ En caso de no administrarse el tratamiento intratecal puede haber leucemia meníngea, por lo que más del 50% de los enfermos recaerá en el sistema nervioso central.⁴

El tratamiento de las leucemias que afectan a las precursoras de las células B y T consiste en tres fases:^{1,4}

A. *Inducción de la remisión.* En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y L-asparaginasa, sobre todo en niños, o antracíclicos como la daunorrubicina o mitoxantrona para adultos, éstos no producen daño a la médula ósea normal y actúan pronto; sin embargo, no son útiles para el tratamiento a largo plazo. Con tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es de 70 a 90%. El esquema de inducción con índice de remisión más alto es el mencionado por Kantarjian, que incluye vincristina, dexametasona, daunorrubicina y ciclofosfamida con remisión del 91%.⁸

Se ha encontrado que si a este tratamiento de inducción se añade ciclofosfamida (y citarabina a dosis altas en el tratamiento postremisión) el grupo de pacientes con leucemia de células T puede beneficiarse.^{9,10}

Los programas de inducción cada vez son más agresivos, lo que aumenta la frecuencia de las remisiones y mejora la supervivencia de los pacientes. Si los glucocorticoides no se prescriben sino hasta el segundo mes de la inducción, disminuye la supervivencia libre de enfermedad; la resistencia a los glucocorticoides se vincula con resistencia a otros antineoplásicos.¹¹

La administración de dexametasona durante la inducción y el mantenimiento tiene mejores resultados de supervivencia que quienes reciben prednisona.¹¹ Si en esta fase se administran dexametasona o metilprednisolona en cursos cortos de cuatro días, se logra inducir la indiferenciación de blastos mieloides y la aparición de progenitores hematopoyéticos CD34, con acortamiento de la leucopenia inducida por la quimioterapia.¹²

B. *Tratamiento de consolidación o postremisión.* Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación, que debe iniciarse pronto, después de la fase previa.

En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa; se pueden emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular. Aquí se administran altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparaginasa y citarabina, o bien combinación de dexametasona, vincristina, L-asparaginasa, doxorubicina y tioguanina, con o sin ciclofosfamida.

C. Tratamiento de mantenimiento. Conocido como mantenimiento o continuación de la remisión, tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Por razones aún no entendidas debe darse tratamiento a largo plazo; quizá por la necesidad de eliminar las células leucémicas o la enfermedad mínima residuales, o detener su crecimiento hasta que suceda su apoptosis celular. Con la administración de medicamentos que intervienen en la síntesis de ADN, como mercaptopurina y metotrexato, se genera la mielosupresión. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos o tres años.

La recaída de la médula ósea, con o sin afección extramedular, se interpreta como mal pronóstico para los pacientes. Otros factores que indican mal pronóstico son recaída al tratamiento, remisión inicial parcial, inmunofenotipo de células T, cromosoma Filadelfia en la citogenética, aparición de células blásticas circulantes y recaída con leucocitosis, además de edad mayor a 60 años, leucocitos iniciales mayores de 30,000/dL, citogenética con t (9:22), t (4:11), trisomía 8 e inducción de la remisión de más de cuatro a seis semanas.^{4,9,13,14,15}

El paciente con recaída puede optar por tratamiento de trasplante alogénico de célula madre hematopoyética, pues el trasplante autólogo no ofrece ventaja alguna sobre la quimioterapia como tratamiento post-inducción. Los enfermos con riesgo alto, sobre todo quienes tienen cromosoma Filadelfia positivo en la primera remisión, se consideran sujetos susceptibles inmediatos a trasplante alogénico. Parece la única forma de tratamiento que permite supervivencia significativa libre de enfermedad.^{16,17,18}

El trasplante de médula ósea puede llevar a cinco años de supervivencia libre de enfermedad hasta en 50% de los casos, con recaída del 40 a 60% que varía según los diferentes estudios sobre el tema.¹

REFERENCIAS

1. Beutler E, Lichtman M, Collier B, Kipps T, et al. Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:1141-61.
2. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, y col. Harrison. Principios de medicina interna. 4^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998;pp:781-92.
3. Dirección general de epidemiología. En: Compendio de cáncer. Mortalidad-morbilidad. México: Secretaría de Salud, 2000.
4. Ruiz Argüelles GJ. Fundamentos de hematología. 2^a ed. México: Panamericana, 1998.
5. Mustafa M, Winick M, Margraf L. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disorder in children with leukemia: case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19(1):77-81.
6. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Hematol 1976;33:451.
7. Stock W, Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: risk-adapted strategies. In: Nancy Berliner, editor. Hematology. 1st ed. Washington: American Society of Hematology, 1999;p:87.
8. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2000;18(3):547.
9. Larson RA, Dodge RK, Burns CP. A five-drug remission. Induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer and leukemia group B study. Blood 1995;85:2025.
10. Hoelzer D, Thiel E, Ludwig W. The German multicentre trials for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. The german adult ALL study group. Leukemia 1992;6(2):175.
11. Gaynon PS, Carrel AL. Glycocorticosteroid therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Adv Exp Med Biol 1999;457:593.
12. Cetin M, Hicsonmez G, Tuncer AM, Kansu E, et al. The effect of short course high-dose corticosteroid therapy on peripheral blood CD34+ progenitor cells in children with acute leukemia. Exp Hematol 1996;24(10):1191.
13. Marcus RE, Catovsky D, Johnson SA. Adult acute lymphoblastic leukemia: a study of prognostic features and response to treatment over a ten year period. Br J Cancer 1986;53:175.
14. Chessells JM, Hall E, Prentice HG. The impact of age of outcome in lymphoblastic leukemia; MRC UKALL X and XA compared: a report of the MRC pediatric and adult parties. Leukemia 1998;12:469.
15. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Buchener T, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988;71:123.
16. Lazarus HM, Rowe JM. Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Med Oncol 1994;11(2):75.
17. Fiere D, Sebbart C, Reiffers J. Comparison of allogeneic transplantation, autologous transplantation, and chemotherapy as post induction treatment in adult acute lymphoblastic leukemia, long term report of the French group of treatment of adult ALL. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:14.
18. Miyamura K, Tanimoto M, Morishima M. Detection of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia by polymerase chain reaction: possible eradication of minimal residual disease by marrow transplantation. Blood 1992;79:1366.