

## Leucemia linfoblástica aguda.

*Castañeda-Huerta J. Eduardo \**

### Resumen.

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) comprende el 80% de todas las leucemias agudas en este grupo de edad. Aunque la etiología es todavía incierta, se han descrito algunos factores predisponentes, entre ellos genéticos, virales y ambientales. Las manifestaciones clínicas suelen ser la consecuencia de la ocupación de la médula ósea por las células malignas (anemia, trombocitopenia y leucopenia). El diagnóstico se realiza mediante el análisis morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea. El tratamiento dura aproximadamente dos años. El pronóstico de los niños con LLA ha mejorado espectacularmente en las últimas décadas gracias a los nuevos fármacos y en los últimos años gracias a un tratamiento adaptado al riesgo de los pacientes. En la actualidad, la tasa de curación global de las LLA es de aproximadamente el 75% de los pacientes.

**Palabras clave:** *Leucemia linfoblástica aguda, hematopoyesis, quimioterapia.*

### Introducción

El cáncer es una enfermedad monoclonal que se origina a partir de una sola célula. La leucemia es una enfermedad clonal que se origina a de partir de precursor hematopoyético. Literalmente significa "sangre blanca" ya que sus raíces provienen de 2 elementos griegos: leuc, una variante de leuco = λευκός, "blanco" y emia, αἷμα = "sangre".

Las leucemias son un conjunto de diversas enfermedades que se caracterizan por un crecimiento desordenado de células inmaduras de la médula ósea y que se originan de una clona que perdió el mecanismo regulador de duplicación celular, debido a cambios en los genes que controlan este proceso y que ocasionan la sobreproducción de células hemáticas inmaduras e ineficientes.

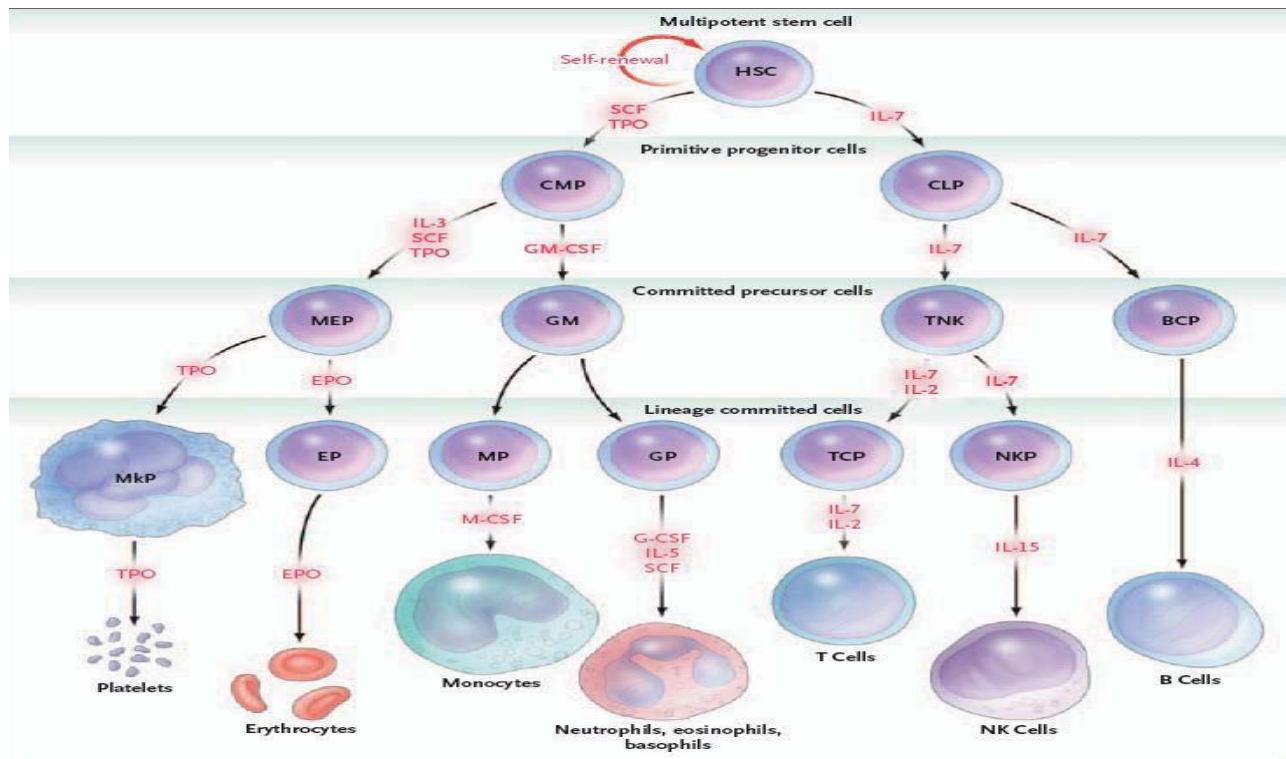
La hematopoyesis es un proceso complejo a través del cual las células troncales proliferan y se diferencian, dando lugar a los distintos tipos de células maduras circulantes (eritrocitos, granulocitos, linfocitos, monocitos y plaquetas), tiene lugar en la médula ósea, en donde una intrincada red de células estromales y sus productos, regulan cada una de las etapas que conducen a la generación de células primitivas, intermedias y maduras. Figura 1.

\*Instructor de Fisiología, Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas, Departamento de Fisiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud CUCS de la Universidad de Guadalajara, UdeG. Alumno de Séptimo semestre de la Facultad de Medicina, UdeG.

Número 4, Volumen 1, Noviembre-Diciembre 2009

**REVISTA MÉDICA MD**

Diariamente se producen en nuestro organismo cantidades extraordinarias de células sanguíneas. Por ejemplo, en un adulto de 70 kg de peso, se producen  $2 \times 10^{11}$  eritrocitos,  $2 \times 10^{11}$  plaquetas y  $7 \times 10^{10}$  granulocitos. Lo anterior compensa la pérdida diaria de dichas células de tal manera que, en condiciones normales, los niveles en circulación de eritrocitos, leucocitos y plaquetas se mantienen constantes. Hoy en día, y gracias al avance en diversos campos de la biología -como la inmunología, la genética molecular, el cultivo celular, la microscopía electrónica, y la bioquímica, por nombrar algunos- se ha logrado obtener un panorama muy amplio y detallado de este proceso.<sup>1</sup>



**Figura 1** – Se muestra la diferenciación de las células totipotenciales para dar origen a las diversas estirpes y colonias formadoras de células hemáticas y sus resultados. tomada de Kaushansky K. Thrombopoietin. N Engl J Med 1998;339:746-54

Las células de la sangre se dividen en dos grandes grupos: mieloides y linfoides. El primero incluye a los granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos, eritrocitos y trombocitos, mientras que el segundo comprende a los linfocitos B, linfocitos T y células NK. Las células mieloides son producidas a través de un proceso conocido como mielopoyesis, mientras que las linfoides son resultado de la linfopoyesis. Ambos procesos, si bien independientes, están muy relacionados y la interacción que existe entre células de uno y otro es muy estrecha.

Es evidente que la hematopoyesis es un proceso muy complejo, en el que participan diversos tipos celulares y sus productos; todos éstos interactuando estrechamente para permitir que la producción de células sanguíneas ocurra de manera controlada. Es también claro que al ocurrir alteraciones en algunos de los compartimientos celulares del sistema hematopoyético, sobre todo en los más primitivos, la producción de células sanguíneas puede verse modificada, de manera que los niveles de células circulantes sean abatidos drásticamente o incrementados muy por encima de lo normal; cualquiera de éstas condiciones puede conducir a estados fisiológicos muy delicados, e incluso, a la muerte del individuo.<sup>2</sup> Enfermedades como las leucemias se originan a partir de alteraciones en células troncales y progenitoras hematopoyéticas. Dependiendo cual de estos procesos, ya sea el de linfopoyesis o el de mielopoyesis se vea afectado es como se dividirán las leucemias en mieloides o linfoides, que a su vez se dividen en crónicas y agudas.<sup>3</sup> Teniendo como las más comunes en edad pediatría las leucemias agudas principalmente las de estirpe linfocítico (LLA), las leucemias crónicas se observan con mayor frecuencia en edades más avanzadas, siendo la Leucemia Mielocítica

Crónica (LMC) la única con incidencia importante en edad pediátrica.

Hoy en día se tiene un mayor conocimiento acerca de los genes involucrados en la transformación maligna que conduce a ciertas leucemias y se tiene una idea muy clara sobre la identidad de las células inmaduras en donde ocurren dichas transformaciones y del papel que el microambiente hematopoyético parece jugar en la fisiopatología de leucemias y síndromes de falla medular.<sup>4,5</sup> Sin embargo, son todavía muchas las preguntas que quedan por contestar. Desde el punto de vista biológico, todas estas enfermedades constituyen campos de estudio extraordinarios; desde el punto de vista clínico, el tratamiento y la prevención de ellas representan grandes retos para la medicina del siglo XXI.

#### Epidemiología

El cáncer en la infancia representa sólo un 1 - 2 % del total de casos de cáncer, dentro de las causas de muerte en edad pediátrica representa el 10%, siendo el grupo de las leucemias el principal.

Con el paso de los años gracias a los grandes avances en la medicina oncológica el porcentaje de mortalidad en personas con leucemia ha disminuido de manera importante, sin embargo en algunos grupos de edad en pediatría sigue constituyendo la principal causa de mortalidad en México.

De acuerdo a la Secretaría de Salud de México para el 2008, en mujeres y hombres menores de un año la LLA no se encuentra dentro de las principales causas de mortalidad, pero en el grupo de 1 a 4 años ocupa el sexto lugar en

mujeres y el octavo en hombres, en el grupo de 5 a 14 años ocupa el primer lugar en mujeres y el segundo en hombres. Su incidencia es mayor en el sexo masculino con un pico de máxima frecuencia entre los 4 y 8 años de edad. La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es más frecuente en países como China, Japón, EUA, Europa y muy probablemente en México con baja incidencia en África y Medio Oriente. Y las Leucemias Agudas no Linfocíticas (LAnoL) se presentan con mayor frecuencia en Shangai, Japón y Nueva Zelanda con una frecuencia relativamente baja en Europa, EUA y México. Dentro de México los estados más afectados son D.F, Veracruz, Oaxaca, Chiapas, Guerrero y Morelos.

Aproximadamente cada año en Estados Unidos se diagnostican 4000 casos de leucemia linfoblástica aguda, aproximadamente dos terceras partes de los cuales se encuentran en la edad pediátrica haciéndolo el cáncer más común en este grupo de edad.<sup>6</sup> La Leucemia Linfocítica Aguda corresponde al 75-80% de todos los casos de leucemias en niños. El pico máximo de afectación es en preescolares (1-4 años de edad), con un ligero predominio en varones, es una patología que dada su alta frecuencia siempre debe de tenerse en mente, para poder ser detectada a tiempo y mejorar aun mas su pronóstico con su diagnóstico temprano. A diferencia de lo que ocurría hace décadas en donde este tipo de leucemia tenía muy mal pronóstico, hoy en día gracias a los modernos esquemas de tratamiento, el pronóstico en los niños que la padecen a mejorado de manera importante.<sup>10,11</sup>

#### Etiología y Patogenia

Como ya se comentó la leucemia es una enfermedad clonal originada a partir de un precursor celular, en donde alteraciones de alguno de los compartimentos celulares encargados de la hematopoyesis; en el caso de la LLA es la linfopoyesis quien se ve afectada por una mutación en alguno de los protooncogenes o genes supresores de tumor, los cuales son los encargados de la regulación de la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células sanguíneas. Estas mutaciones dan como resultado la transformación maligna de las células, con la consiguiente pérdida de los mecanismos de control de la replicación celular, obteniendo un bloqueo en la maduración celular y una expansión clonal.<sup>7</sup>

Existen diversos factores de riesgos asociados a la LLA algunos ya bien conocidos y aceptados: sexo masculino, edad de 2-5 años, haber estado expuesto a radiaciones in útero o en etapa postnatal, síndrome Down, Neurofibromatosis tipo I, síndrome Bloom, síndrome Shwachman, ataxia-telangiectasia, entre otros. Algunas condiciones son sugestivas como: macrosomía al nacer, historia de pérdidas fetales, tabaquismo materno, exposición ocupacional, infecciones postnatales, dieta, uso de cloramfenicol, déficit de vitamina K en el recién nacido, etc.

#### Clínica

La etapa clínica aparece al abatirse todas las líneas celulares de la medula ósea, lo que conlleva al fracaso de la hematopoyesis, y cuando los linfoblastos infiltran diversos órganos extramedulares o hay datos de hipercatabolismo. Los principales signos y síntomas que aparecen en la LLA se enlistan en los cuadros 1 y 2.

Síntoma	Porcentaje
Fiebre	60%
Fatiga	50%
Mialgias y/o artralgias	40%
Sangrados	38%
Dolor abdominal	10%
Anorexia	19%

Cuadro 1 – Frecuencia de síntomas en LLA.

Signo	Porcentaje
Palidez, petequias, equimosis	70-80%
Esplenomegalia	50%
Hepatomegalia	60%
Linfadenopatía	45%
Masa mediastinal	10% (cél T)
Afección a SNC	5% (cél T)
Afección testicular	2% (cél T)
Leucemia cutis	<1%
Sx de Mikulicz ( afección de glándulas salivales)	<1%

Cuadro 2 – Frecuencia de signos en la LLA.

El fracaso en la hematopoyesis nos va a generar tres síndromes distintos: síndrome anémico, síndrome febril y síndrome hemorrágico.

El síndrome anémico suele anteceder a los demás síntomas, esta puede aparecer de manera gradual o establecerse de una manera abrupta y poder llegar a ser muy grave. La manifestación clínica más evidente es la palidez, también habrá astenia, intolerancia al ejercicio, taquicardia, soplo y en casos muy graves puede llegar hasta insuficiencia cardiaca.

El síndrome hemorrágico, producido por el abatimiento del número de plaquetas, se ve manifestado por petequias, purpuras y hemorragias (gingivorragias principalmente).

Característica citológica	LLA tipo 1	LLA tipo 2	LLA tipo 3
<b>Tamaño</b>	Pequeño	Grande	Grande
<b>Cromatina</b>	Homogénea	Heterogénea	Homogénea
<b>Nucléolo</b>	Regular 1 ó 2	Grande 1 ó 3	Prominente 1 o más
<b>Citoplasma</b>	Ecaso	Moderado	Moderado-Abundante
<b>Basofilia</b>	Discreta	Variable	Profunda
<b>Vacuolas</b>	Ausentes-escasas	Ausentes-escasas	Prominentes

**Cuadro 3** - En el cuadro 3 se presenta de acuerdo a las características citológicas las diferencias entre los 3 tipos encontradas a la tinción.

El síndrome febril ocasionado principalmente por la disminución del número de neutrófilos, conlleva a un mayor riesgo de adquirir infecciones, ocasionando una de las principales complicaciones en hematooncología.

En la infiltración a órganos extramedulares se presentan como principales manifestaciones una linfadenopatía y hepato-esplenomegalia; a la exploración física el bazo puede o no llegarse a palpar y en casos graves rebasar la cicatriz umbilical, la esplenomegalia generalmente se palpa dura e indolora.<sup>8</sup>

#### Clasificación de la LLA

La manera más adecuada y aceptada es la clasificación MIC (morfológica, inmunológica y citogenética). Cuadro 3.

**Clasificación morfológica:** fue establecida por la asociación FAB (Franco-Américo-Británica) la cual establece que de acuerdo a las características morfológicas de las células después de la tinción de Wright las LLA se clasifican en LLA tipo 1, LLA tipo 2 y LLA tipo 3.<sup>8</sup>

a)LLA tipo 1: es la más frecuente (82% de las LLA) y la de mejor pronóstico, ya que su respuesta al tratamiento es muy buena. Es más común en niños de 3 a 7 años de edad. A la tinción se observan linfoblastos pequeños. El compromiso infiltrativo extramedular que se presenta en este tipo de leucemia es moderado, incluyendo adenopatías y hepatoesplenomegalia. Se encuentra fuerte mente asociada con inmunofenotipos Pre-B.

b)LLA tipo 2: es la segunda en frecuencia (15%), también es más predominante la afectación masculina, se presenta más frecuentemente a edades mayores de 10 años. Está asociada a una evolución más aguda, pudiendo llegar a ser una urgencia oncológica, debido a que puede generar adenopatías masivas en mediastino anterior y superior, pudiendo generar un síndrome de compresión de vena cava superior e insuficiencia respiratoria aguda. Suele encontrarse con leucocitosis iniciales >50,000/mm<sup>3</sup>, es más común encontrar infiltración al Sistema Nervioso Central (SNC) y/o gónadas, alteraciones renales con hiperuricemia, elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) e insuficiencia

prerrenal. Está asociado a inmunofenotipo T, debe hacerse diagnóstico diferencial con linfoma linfoblástico de mediastino.

c)LLA tipo 3 (tipo Burkitt): es el menos frecuente y también es el de peor pronóstico. Representa aproximadamente el 3% de los tipos de LLA, no tiene predilección por algún sexo y se presenta generalmente en pacientes menores de 12 años de edad. Tiene un tiempo de generación celular mucho más rápido y está asociado a adenopatías sistémicas y hepatomegalia y esplenomegalia masivas. Genera infiltración gonadal que al SNC que es poco frecuente en LLA tipo 3. Se asocia al inmunofenotipo B y la translocación t(8:14), t(8:22) y t(2:8), con el linfoma de Burkitt esporádico. También asociado al síndrome de lisis tumoral en el que se presenta hiperuricemia, aumento de la deshidrogenasa láctica, azoemia prerrenal, acidosis láctica, hipertotasemia; todo con sus subsiguientes complicaciones representando una urgencia oncológica. A la tinción se encuentran células vacuoladas (células tipo Burkitt).

**Clasificación inmunológica:** Utilizando inmunofluorescencia para identificar los antígenos de superficie las leucemias se clasifican en derivadas de precursores de linfocitos B o de linfocitos B o T maduros. Los antígenos de superficie también se han empleado para diferenciar las leucemias linfoides de las mieloides así como para discriminar en qué fase de la diferenciación del precursor B se origina la leucemia. La clasificación inmunológica ha mostrado gran utilidad sobre todo pronostica ya que las derivadas de precursores de linfocitos B aparte de ser las más comunes tiene mucho mejor pronóstico que las derivadas de células T y B maduras. También es empleado para dar tratamientos específicos y mejorar los resultados obtenidos. Gracias al inmunofenotipo podemos saber con claridad que el tipo más frecuente es la LLA de tipo pre-B CALLA positiva (la cual suele tener la forma L1). El CALLA es el antígeno común de la LLA y actualmente se le conoce como el antígeno de superficie CD10. El CALLA es la endopeptidasa neutra que tiene una función enzimática normal en los blastos (350,351). Cuadro 4.

Inmunofenotipo	Marcadores +	Frecuencia / pronóstico
PreB temprana	CD 19, CD 10 $\pm$ , CD 22c, CD79c, IgMc, TdT,	54% / Bueno si tiene CD10+
PreB	CD19,CD22, CD79c, IgMc, tdt, CD10	25% / Bueno
PreB transicional	CD19, CD10, IgMs, Igk-ls	4% / Bueno
B	CD19,CD20, CD10 $\pm$ , IgMs-, Ig k ls	2% / Malo, pero ha mejorado
T	CD2, CD5, CD7, TdT	15% / Malo

**Cuadro 4** - Se muestra la relación existente entre los marcadores encontrados en cada inmunofenotipo y cuales su frecuencia y pronóstico.

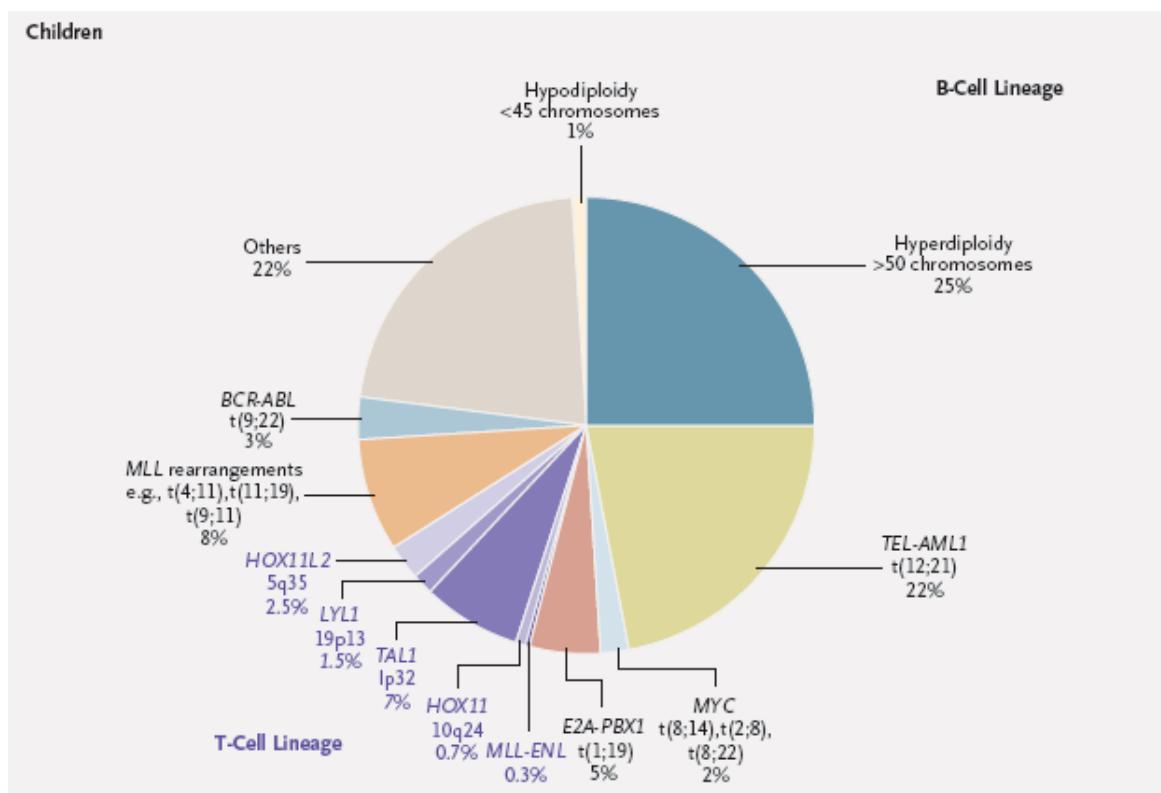
Tipo	Frecuencia %	Asociación	5años
Hiperdiploidia	27-29	Precursor B, 1-10 a, cuenta baja de leucocitos	80-90%
Hipodiploidia	7	Precursor B	50%
t(12;21)	20-25	Precursor B, pseudodiploidia, 1-10a,	85-90%
t(1;19)	5-6	PreB, pseudodiploidia, hiperleucocitosis, afec a SNC	70-80%
t(4;11)	4-8	CD10-, Precursor B, <1a, hiperleucocitosis, afec a SNC	10-30%
t(9;22)	3-4	Precursor B, >10a, hiperleucocitosis	20-35%
t(8;14)	2	B maduro, L3, Afección extramedular	70-85% con citarabina y CFM
t(1;14)	3-4	CD10-, PreB, hiperleucocitosis	60-70%

**Cuadro 5** - Se presenta la relación existente entre la frecuencia de la alteración, su asociación fenotípica y de hallazgos junto con el pronóstico a 5 años.

**Clasificación citogenética y molecular:** el 60 a 90% de los pacientes con LLA presentan alteración en la estructura o en el número de cromosomas. Las alteraciones cromosómicas numéricas pueden analizarse mediante citogenética convencional o citometría de flujo, empleando un grupo de sondas que hibriden en múltiples localizaciones cromosómicas. La citometría de flujo, por su parte, estima la pleoidía entre dos y cuatro cromosomas. En la actualidad se recomienda realizar tres pruebas en todos los pacientes diagnosticados.

#### Hallazgos de laboratorio y diagnóstico

Los principales hallazgos de la laboratorio en el LLA son una anemia arregenerativa normocítica normocrómica; secundaria a la infiltración medular, aunque solo el 25% de los pacientes presentan una anemia grave (hemoglobina <6g/dl), trombocitopenia en la mayoría de los casos; sin embargo aproximadamente el 25% de los pacientes tienen una cifra >100,000/mm<sup>3</sup>, la leucocitosis es frecuente aunque puede haber pacientes con leucos normales (subleucémicos), o con leucopenia (aleucémicos), linfocitosis relativa; que es aquella en que hay más de 50% de linfocitos con cifras leucocitarias disminuidas, normales o poco aumentadas, hiperleucocitosis en 15% de los afectados, hipereosinofilia, granulocitopenia <500 en un 40%. La bioquímica sanguínea puede mostrar ácido úrico y DHL elevados, líquido cefalorraquídeo (LCR) con afección en 5% (pleocitosis).



**Figura 2** - Frecuencia estimada de genotipos específicos de LLA en niños. Tomada del artículo: Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2004;350:1535-48.

Es muy importante tener en cuenta que el diagnóstico de la LLA se sospecha con la clínica y se orienta con la citología hemática; ya que el hemograma completo puede ser anómalo, o tener algunos elementos normales en un paciente en el que se sospecha una leucemia; pero el diagnóstico es histopatológico, y solo debe establecerse después del aspirado de médula ósea (AMO), el cual suele mostrar una población homogénea de linfoblastos "en sábana", con disminución de la células normales, el diagnóstico se establece si se encuentran un porcentaje >25% de blastos linfoides, ya que cifras inferiores al 25% pueden encontrarse en Linfomas. El papel de los frotis de sangre periférica en el diagnóstico de leucemia es sugerir un diagnóstico probable o sugerir un rango de diagnósticos, también para indicar que pruebas adicionales deben realizarse y para proporcionar un contexto morfológico, es de mucha ayuda para facilitar un diagnóstico rápido y dar un tratamiento más específico.<sup>9</sup> Puede o no haber blastos en sangre periférica si ausencia no descarta el diagnóstico, generalmente el frotis de sangre periférica es positiva a blastos cuando la Médula Ósea tiene <70% de infiltración. Otros hallazgos que podemos encontrar es una masa mediastinal en el estudio radiológico torácico; sobre todo en la LLA-T (tratamiento urgente), y en el Eco abdominal se puede observar la visceromegalia e infiltración renal en caso de existir.

#### Tratamiento

El óptimo uso de los agentes antileucémicos que fueron desarrollados desde la década de 1950 hasta la década de

los ochentas, junto con una aplicación rigurosa de un tratamiento dirigido dependiendo de los factores de riesgo de cada paciente, todo basado en ensayos clínicos, se ha traducido en una mejora constante en los resultados en el tratamiento de la LLA. En la década de 1990, la supervivencia a 5 años era generalmente del 70 a 83% en los países desarrollados, algunos resultados recientes indican que la tasa de curación en un futuro cercano será aproximadamente del 90%.<sup>6</sup>

**Medidas generales:** la alimentación debe ser bien balanceada, aunque, lo más recomendable es que el niño siga asistiendo a la escuela aunque con los correspondientes cuidados y de acuerdo al estado de bienestar del niño y a su voluntad motivarlo a que realice actividades físicas. El reposo ha de ser preferentemente en el hogar debido a los efectos tóxicos de la quimioterapia, sobre todo si existen procesos infecciosos o bien con cuadros de aplasia medular. Es importante fomentar relaciones amistosas, también que el paciente tenga pleno conocimiento de su enfermedad, de la manera en la que se le tratará y los efectos colaterales, hay que hacer del conocimiento de los padres no vacunar al niño con virus vivos atenuados debido a la inmunosupresión de este.<sup>10</sup>

**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 la disminución de la náusea y el vómito, control del dolor y soporte psicológico tanto para el paciente como para su familia. A menudo hay complicaciones metabólicas como hiperuricemia e hiperoxosfatemia 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 allopurinol para controlar la hiperuricemia, así como hidróxido de aluminio, carbonato o acetato de calcio como quelantes, para el tratamiento de la hiperoxosfatemia. El allopurinol, 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 allopurinol 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 allopurinol. Sin embargo, puede ocasionar reacciones agudas de hipersensibilidad, y en pacientes con deficiencia de glucosa-6-deshidrogenasa pueden causar metahemoglobinemia o anemia hemolítica.<sup>10,11,20</sup> En ocasiones la leucocitosis que puede llegar a manifestarse ( $>200,000$  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 claros. 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 prevenirlas 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 pacientes. En algunos centros administran tratamiento profiláctico de *Pneumocystis carinii* con trimetoprim/sulfametoaxazol tres veces por semana.<sup>20</sup> 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).<sup>10,11,12</sup>

**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) con ciclofosfamida, altas dosis de metotrexato, etopósido y citarabina.<sup>13</sup> 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 (IT), 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.<sup>13</sup> 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.<sup>14</sup> El tratamiento de las leucemias que afectan a las precursoras de las células B y T consiste en tres fases:

I) Inducción de la remisión. En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal, convirtiendo a una médula ósea en falla, a una morfológicamente sana, con mejoría clínica del paciente. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y L-asparagina, sobre todo en niños, o antraciclicos 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%.<sup>15</sup> 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.<sup>16</sup> Los programas de inducción cada vez son más agresivos, lo que aumenta la frecuencia de las remisiones y mejora la supervivencia de los pacientes.

II) Tratamiento de consolidación o postremisión. Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación que por lo general dura de dos a tres semanas

y que debe iniciarse lo antes posible después de la fase previa. El objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa, la meta se logra en el 95% de los pacientes. La consolidación es primordial para evitar recaídas y se puede llevar a cabo con medicamentos diferentes a los ya utilizados; se prefiere emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular, se suelen administrar altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparagina y citarabina, o bien combinación de dexametasona, vincristina, L-asparagina, doxorrubicina y tioguanina, con o sin ciclofosfamida. En esta etapa se incluye la profilaxis a SNC (aplicaciones IT periódicas con triple esquema: metrotexate, hidrocortisona y arabinósido-C, acompañados de radiaciones craneoespiniales a las LA de alto riesgo).

**III) Tratamiento de mantenimiento.** Conocido también como continuación de la remisión, tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Debe darse tratamiento a largo plazo para eliminar las células leucémicas o la enfermedad mínima residual, o detener su crecimiento hasta que suceda su apoptosis celular. Se lleva a cabo con la administración de medicamentos que intervienen en la síntesis de ADN como mercaptopurina y metotrexato. 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.<sup>14,16</sup> 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 postinducción. 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.<sup>16, 21</sup> 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.<sup>13</sup>

**Tratamiento santuarios:** se conoce como "santuarios" a aquellos sitios anatómicos en los cuales rutinariamente la quimioterapia no penetra y/o no alcanza niveles terapéuticos eficaces para lograr una erradicación de las células leucémicas, estos son SNC y testículos.

La infiltración en SNC se manifiesta por cefalea, vómitos, rigidez muscular e incapacidad para deambular. En fondo de ojo es común observar edema papilar y hemorragias retinianas. Se puede utilizar como ya se mencionó profilaxis al SNC con quimioterapia IT. En caso de encontrar blastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se usa radiaciones a cráneo. Las irradiación intracranial se ha utilizado de manera

profiláctica en caso de pacientes con LLA con alto riesgo de presentar extensión al SNC, más como se publicó en el artículo Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation (NEJM), si se da un tratamiento a base de quimioterapia ajustado al riesgo de la presentación de la extensión al SNC, el uso de radioterapia puede ser omitido.<sup>19</sup> Si existe crecimiento de un testículo, se trabajara con radiaciones en ambos testículos con el consiguiente efecto secundario de esterilidad.

**Cese electivo de quimioterapia:** El curso de la enfermedad se vigila con biometrías hemáticas, biopsia de MO y punciones lumbares practicadas periódicamente. Estudios han demostrado que se puede llevar a cese efectivamente a los 30 meses de lograda la remisión. Existe un 15% de posibilidades de recaídas y si ocurre este es por lo general en los primeros 2 años.<sup>21</sup>

#### Bibliografía:

- 1-Kaushansky K. Thrombopoietin. N Engl J Med 1998;339:746-54.
- 2-Mayani H. y col. Hematopoiesis. Cancerología 2 (2007): 95-107.
- 3-Maciejewski JP, Risitano A. Hematopoietic stem cells in aplastic anemia. Arch Med Res 2003; 34: 520-527
- 4-Jordan CT. Unique molecular and cellular features of acute myelogenous leukemia stem cells. Leukemia 2002; 16: 559-562.
- 5-Montesinos JJ, Mayani H. Nuevos conceptos en la biología de la Leucemia Mieloide Aguda. Gac Med Mex 2002; 138: 67-76.
- 6-Ching-Hon Pui, M.D., and William E. Evans, Pharm.D. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia, N Engl J Med 2006;354:166-78.
- 7-Ching-Hon Pui, M.D., Mary V. Relling, Pharm.D., and James R. Downing, M.D. Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2004;350:1535-48.
- 8-Eileen Scigliano, MD, Adrianna Vlachos, MD, Leucemias, Rubin: Oncología Clínica enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes, Edición: 8 - 2003 - 988 páginas
- 9-Barbara J. Bain, F.R.A.C.P., F.R.C.Path. Diagnosis from the Blood Smear, N Engl J Med 2005;353:498-507.
- 10-Martínez y Martínez R. y col. La salud del niño y del adolescente. Quinta edición. Manual Moderno. México, DF., 2005. Capítulo 23, 1105-1108, 1292-1295, 1118-1121, 1095-1097.
- 11-Kliegman R. Behrman R. Jenson H. Stanton y col. Nelson Tratado de Pediatría. Decimo octava edición. Elsevier. Barcelona, 2009. Capítulos:166, 446, 448, 468, 469,462.
- 12-Stock W, Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: riskadapted strategies. In: Nancy Berliner, editor. Hematology. 1st ed. Washington: American Society of Hematology, 1999;p:87
- 13-Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, et al. Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:1141-61.
- 14-Ruiz Argüelles GJ. Fundamentos de hematología. 2a ed. México: Panamericana, 1998.
- 15-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 Clinic Oncol 2008;18(3):547
- 16-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.
- 17-Gaynon PS, Carrel AL. Glycocorticosteroid therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Adv Exp Med Biol 1999;457:593
- 18-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.
- 19-Ching-Hon Pui, M.D., Dario Campana, M.D., Ph.D., Deqing Pei, M.S., W. Paul Bowman, M.D., John T. Sandlund, M.D., et al, Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation, N Engl J Med 2009;360:2730-41.
- 20-Kasper D, Fauci A, Longo D y col.. Harrison, Principios de Medicina Interna. Dieciseisava edición. Mc Graw Hill. México, DF., 2006. Volumen II, capítulo 365, 755, 692.
- 21-Ortega M, Osnaya M, Rosas J. Leucemia linfoblástica aguda. Med Int Mex 2007;23:26-33