

## PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022

### 1. OBJETIVO

Brindar recomendaciones clínicas basadas en evidencia para el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de personas con sospecha o diagnóstico de leucemias linfoblástica y mieloide

### 2. RESPONSABLE

Especialista en Oncología

### 3. RECURSOS

#### 3.1. Personal

- Enfermera jefe de Quimioterapia
- Auxiliar de enfermería de Quimioterapia
- Químico farmacéutico de Quimioterapia
- Médico de soporte oncológico
- oncólogo

#### 3.2. Insumos y Dispositivos médicos

- Equipo de bomba de infusión
- Yelco
- Gasas
- Guantes estériles
- Guantes de manejo
- Agujas surecam
- Jeringas
- Agujas hipodérmicas
- Solución de limpieza (jabón quirúrgico y dermocidal )
- Opsite
- Buretrol
- Tapón clave .
- Pañines de clorhexidina
- Venda adhesiva .
- Humidificadores de oxígeno
- Canulas nasales para oxígeno .
- Lanceta para glucometría

#### 3.3. Equipos biomédicos

- Bomba de infusión
- Cama hospitalaria
- Silla reclinomatic
- Pulsoxímetro
- Termómetro
- Monitor de signos vitales
- Fonendoscopio
- Glucómetro

## **PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022**

- Balas de oxígeno
- Tensiómetro
- Carro de paro: desfibrilador y succionador

### **3.4. Medicamentos**

- Imatinib o dasatinib
- Citarabina
- Antraciclina
- Cladribine
- Gentuzumab
- Azacitidina
- Trióxido de arsénico
- Nilotinib

## **4. ALCANCE**

Pacientes adultos con alguna de las siguientes características:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de leucemia mieloide aguda (LMA).
3. Pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda (LLA)
4. Pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de leucemia mieloide crónica (LMC).

Esta guía no incluye recomendaciones para pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia aguda de linaje ambiguo, pacientes en estado de gestación, paciente en crisis blástica de neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, pacientes con neoplasias mieloides relacionadas con la terapia, pacientes con síndrome mielodisplásico, pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo.

## **5. ENFOQUE DIFERENCIAL**

La aplicación de este procedimiento a todos los pacientes se realiza sin ningún tipo de discriminación, marginación, invisibilización y violencia, permitiendo la inclusión de la población vulnerable con discapacidad múltiple, trastornos médicos subyacentes, ciclo de vida (adulto y vejez), inclusión étnica (afrodescendiente, indígena, Rron, Gitano), Orientación sexual e identidad de género (hombre, mujer y población LGTBI), Población rural y urbana, Migrantes, nivel educativo y víctimas de conflicto armado. Las particularidades se abordan en el protocolo de atención con enfoque diferencial de CECIMIN.

## **6. GENERALIDADES**

### **6.1. JUSTIFICACIÓN**

Las leucemias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades malignas de las células madre hematopoyéticas que se caracterizan por: una proliferación clonal no controlada; una pérdida progresiva de la capacidad de diferenciación, y la consecuente disrupción de la hematopoyesis normal.

## **PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022**

En 2012 se estimaron 350.000 nuevos casos de leucemias en el mundo, que representan cerca del 3% de los casos de cáncer (sin incluir el cáncer de piel no melanoma). Las tasas de incidencia más altas se han observado en población blanca de los Estados Unidos y en Canadá. Sin embargo, por áreas geográficas no se observa una marcada variación en el riesgo como sí lo hay para otros tipos de cáncer. El número de muertes anuales por leucemias se estima en 265.471, que representa cerca del 3% de las muertes por cáncer. En la región de América Latina y el Caribe se presentan cerca de 29.000 nuevos casos anuales de leucemia, que representan el 2,7% del total de casos de cáncer esperados en ambos sexos. En hombres, las tasas de incidencia de leucemias más altas corresponden a Brasil, Colombia y Argentina, mientras que en mujeres están en Argentina, Brasil y Ecuador.

La clasificación de las leucemias es compleja y ha cambiado a través de los años. Desde el punto de vista de la epidemiología descriptiva, la información se presenta usualmente en cuatro tipos básicos: leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mieloide crónica (LMC); leucemia linfoblástica aguda (LLA), y leucemia linfocítica crónica (LLC), sin embargo, esta última se considera hoy en día como un linfoma No Hodgkin. La incidencia de leucemia por edad es bimodal, con un incremento del riesgo entre los dos y los cinco años. Presenta un segundo pico hacia los 25 años y posteriormente un incremento gradual con la edad; el riesgo elevado en la infancia obedece principalmente a LLA, mientras que en los adultos mayores la LLC es la leucemia predominante. El riesgo de la leucemia mieloide aguda se incrementa progresivamente con la edad. De acuerdo con las estimaciones más recientes de Globocan (2012), en Colombia se esperan cada año cerca de 1.338 nuevos casos de leucemia en hombres (TAE 6,3 por 100.000) y 1.290 casos en mujeres (TAE de 5,4 por 100.000). Estas cifras son similares a que las que se Instituto Nacional de Cancerología ESE 16 habían estimado a nivel nacional para el periodo 2002-2006, donde las tasas de incidencia para hombres y mujeres fueron de 6,8 por 100.000 y 5,7 por 100.000, respectivamente.

En Colombia, aunque no se ha cuantificado, es conocido que muchos de los pacientes con sospecha de leucemia no tienen acceso a un diagnóstico completo que implica: un extendido de sangre periférica; un estudio morfológico de la médula ósea; una citometría de flujo, y pruebas de citogenética en médula ósea. Aunque se han hecho esfuerzos por contar con parámetros mínimos requeridos y especificaciones técnicas a nivel del país, cabe resaltar que no han estandarizado muchos de estos procedimientos y no se cuenta con información sobre la capacidad diagnóstica en las principales ciudades. La realización del diagnóstico confiable y completo debería poder hacerse en centros especializados de diagnóstico, bajo estándares iguales y contando con un modelo de referencia y contrarreferencia exitoso. Iniciar un manejo terapéutico sin un diagnóstico preciso tiene implicaciones serias para los pacientes desde el punto de vista de la supervivencia y la calidad de vida, así como sobre el sistema de salud generando gastos innecesarios en una enfermedad que es de altísimo costo. La complejidad y la diversidad de las leucemias en términos de etiología, patogénesis y curso clínico implican la necesidad de tratamientos con un grupo multidisciplinario en centros especializados que contemplen todas las medidas de soporte necesarias. Entre estas cabe resaltar: las condiciones locativas de hospitalización individual; las condiciones de aislamiento relativo; las posibilidades de realizar transfusiones; el monitoreo constante de fiebre, y la capacidad de reacción inmediata ante signos de alarma. Las recomendaciones presentadas en esta guía permitirán una aproximación más homogénea tanto al diagnóstico como al tratamiento de los pacientes con estas condiciones, con un beneficio clínico y económico al pretender generar una mejor utilización de los recursos con una práctica basada en la mejor evidencia disponible.

## PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022

### 6.2. METODOLOGÍA

La metodología para el desarrollo de este protocolo está basado en la revisión y adopción de la Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y Mieloide en población mayor de 18 años 2017. Ministerio de Salud Colombia.

### 6.3. ASPECTOS CLÍNICOS

#### 6.3.1. RECOMENDACIONES LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

La presentación clínica de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) generalmente es de pocas semanas y suelen presentarse síntomas generales, como: astenia, adinamia, pérdida de peso, diaforesis nocturna, hiporexia y compromiso del estado general. Estos pueden ser secundarios al compromiso infiltrativo de la médula ósea o estar asociados a la presencia de compromiso de órganos específicos. Debido al compromiso infiltrativo de la médula ósea, se produce anemia que conlleva al desarrollo de astenia, adinamia, disnea, y al hallazgo en el examen físico de palidez y taquicardia. La trombocitopenia puede condicionar sangrados en las mucosas, petequias o hematomas. La leucocitosis o leucopenia y en particular la neutropenia, pueden relacionarse con el desarrollo de fiebre la cual puede estar presente al diagnóstico hasta en el 11% de los casos y requiere tratamiento de manera inmediata. El compromiso de órganos específicos es variable y para el caso del compromiso en el sistema nervioso central, su incidencia se ha reportado entre el 5 y el 60% de los casos y puede estar condicionado por factores de riesgo. Se caracteriza por la presencia de cefalea, vómito, alteración del estado mental o compromiso neurológico focal. Las alteraciones visuales pueden ser variables y al examen del fondo de ojo se pueden documentar áreas de isquemia, hemorragias retinianas e infiltrados algodinosos. La presencia de esplenomegalia y hepatomegalia se encuentran hasta en el 38% y 16% de los casos respectivamente, y suele manifestarse como dolor abdominal difuso. Se encuentra compromiso nodal con aparición de adenomegalias en el 16% de los casos. Algunos pacientes refieren dolor articular y óseo inespecífico, relacionado con la expansión de células blásticas en la médula ósea. El compromiso de otros órganos como piel o testículo es menos frecuente pero siempre debe incluirse el examen testicular en varones con sospecha de LLA y debe además recordarse que puede existir compromiso de otros órganos.

Para el diagnóstico y la clasificación de la leucemia linfoblástica aguda se debe realizar:

- Estudio morfológico completo: tomar muestras de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea.
- Inmunotipificación por citometría de flujo en todos los casos para un diagnóstico definitivo.
- Estudios genéticos (cariotipo convencional y genética molecular) en particular para detectar anomalías citogenéticas que confieren pronóstico adverso

Se indica la realización de citogenética convencional y de pruebas moleculares para detección de anomalías citogenéticas de alto riesgo (en particular t (9;22); t (1;19) y t (4;11)), en pacientes adultos con LLA, ya que son técnicas complementarias que permiten la identificación y clasificación en diferentes grupos de riesgo y en algunos casos (como en pacientes con t (9;22)), una selección apropiada del tratamiento.

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE  
M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022**

**RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO LLA**

Los pacientes con sospecha de LLA hemodinámicamente estables deben recibir transfusión de GRE cuando los valores de hemoglobina son inferiores a 7 gr/dl. En aquellos pacientes con valores de hemoglobina entre 7 y 8 gr/dl es necesario realizar una adecuada valoración de los signos, los síntomas y los antecedentes para definir la necesidad de transfusión de GRE. Los pacientes con sospecha de LLA afebriles y con recuentos de plaquetas menores de 10.000/mm<sup>3</sup> debe recibir transfusión profiláctica de plaquetas así se encuentren asintomáticos. Los pacientes con sospecha de LLA que cursan febriles y con manifestaciones hemorrágicas menores deben recibir transfusiones plaquetarias profilácticas con recuentos de plaquetas entre 10.000 y 20.000/mm<sup>3</sup>. Los pacientes con sospecha de LLA se consideran de riesgo para el desarrollo de lisis tumoral y es necesario realizar estudios de laboratorio para identificar las alteraciones metabólicas y corregirlas. Los pacientes con sospecha de LLA deben recibir hidratación con SSN 0,9% y se debe monitorizar el gasto urinario. El tratamiento con alopurinol 300 mgs vía oral día debe ser considerado en los pacientes adultos mayores de 18 años con sospecha de LLA, independiente de los valores de ácido úrico al momento de la presentación. Los pacientes neutropénicos deben ser objeto de medidas de aislamiento protector y vigilancia frecuente de la curva térmica. Si el paciente desarrolla neutropenia febril deben realizarse los estudios indicados e iniciar de manera temprana antibióticos de amplio espectro por vía parenteral ajustados en lo posible de acuerdo a la microbiología de cada prestador

Se sugiere el uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica, para el tratamiento de pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA con el fin de mejorar las tasas de remisión completa y la supervivencia global y libre de evento.

Se sugiere la realización de trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa, de acuerdo al balance de riesgos y beneficios en cada caso de forma individual. El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa es la estrategia pos-remisión que ha mostrado mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída.

Se sugiere la realización de trasplante alogénico en pacientes con LLA con enfermedad refractaria a la inducción o en primera recaída y que logran remisión completa con una estrategia de rescate, ya que mejora la supervivencia de un porcentaje de los pacientes.

***Tratamiento más segura y efectiva para pacientes adultos con LLA cromosoma Filadelfia positivo (+)***

Se sugiere la adición de imatinib o dasatinib al tratamiento con quimioterapia de inducción y consolidación en pacientes adultos con LLA cromosoma Filadelfia (+) porque mejora las tasas de respuesta y supervivencia.

Se sugiere que el imatinib o el dasatinib sea incluido de manera temprana durante el tratamiento en pacientes con LLA cromosoma Filadelfia (+), tan pronto se tenga confirmación de la presencia de la t(9;22) o de la fusión BCR-ABL detectada por métodos moleculares dado que mejora las tasas de respuesta y la supervivencia.

## **PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022**

No se sugiere el uso de Nilotinib para tratamiento inicial de pacientes con LLA cromosoma Filadelfia (+).

Se sugiere iniciar la búsqueda de un donante tan pronto se confirme el diagnóstico de LLA Filadelfia (+). La consolidación de la respuesta con trasplante alogénico puede mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo. (Consenso de expertos)

### ***Tratamiento de elección de acuerdo a la enfermedad mínima residual, en pacientes adultos con LLA***

Se indica que los pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) positiva, detectada por un método con una sensibilidad mínima de  $10^{-4}$  luego de haber logrado remisión completa con quimioterapia, sean considerados candidatos para recibir intensificación del tratamiento, en particular trasplante alogénico. La persistencia de EMR en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento.

Se sugiere contar con un método de detección de EMR suficientemente sensible (como citometría de flujo o detección de rearrreglos del IGH/TCR) y que haya sido validado en la población de pacientes adultos con LLA en la que se planteen hacer modificaciones al tratamiento basadas en los resultados.

### ***Estrategia terapéutica más segura y efectiva para pacientes con LLA mayores de 60 años***

El panel recomienda que la selección del tratamiento en pacientes mayores de 60 años con LLA se realice después de un análisis del riesgo beneficio, basados en alguna escala funcional validada para leucemias y/o teniendo en consideración el estado funcional y las comorbilidades presentes, más que la edad cronológica en sí misma.

Se sugiere que la selección del tratamiento en pacientes mayores de 60 años con LLA se realice a criterio del médico tratante ya que las posibilidades de tratamiento van, desde mejor terapia de soporte hasta esquemas de tratamiento sistémico intensivo. Los esquemas de tratamiento VAD, CALGB, GMALL y otros, muestran resultados similares y existe experiencia en Colombia en esta población de pacientes con estos esquemas sin que se pueda recomendar uno en particular. La utilización de asparaginasa y ciclofosfamida se ha relacionado con una mayor toxicidad en esta población de pacientes, lo que debería considerarse al momento de la selección del esquema de tratamiento.

### ***Recomendaciones leucemia mieloide aguda (LMA)***

Se indica en pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica, que la inducción se realice con quimioterapia combinada con una antraciclina (daunorrubicina, idarrubicina), mas citarabina en dosis de 100-200mg/m<sup>2</sup> en infusión continua (Regimen 7 x 3) - 7 x3: esquema de tratamiento que incluye una antraciclina administrada durante 3 días y citarabina a una dosis de 100 a 200 mgs/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas durante 7 días- por sus tasas de respuesta global favorables.

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE  
M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022**

Se sugiere considerar la adición de Cladribine a la quimioterapia de inducción 7x3 en pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica porque ha demostrado mayores tasas de respuesta completa y mejoría en la supervivencia global.

No se sugiere el uso de Fludarabina para el manejo rutinario durante la inducción en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años porque, aunque aumenta la tasa de respuesta, no se demostró mejoría en la supervivencia global

No se sugiere el uso de Gentuzumab para el manejo rutinario durante la inducción en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años al no encontrarse beneficio en respuesta completa o supervivencia global o libre de enfermedad.

Se indica consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio ó alto por mejorar la supervivencia global y libre de recurrencia.

Se sugiere considerar la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante en los pacientes con LMA no promielocítica con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico.

No Se indica realizar trasplante autólogo como consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años ya que no se ha encontrado beneficio en supervivencia global, y aunque existe beneficio en la supervivencia libre de recaída se relaciona con una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento.

Se indica continuar consolidación con quimioterapia en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años con riesgo citogenético bajo al no existir diferencias en la supervivencia global o libre de recaída al compararlo con trasplante autólogo o alogénico.

Se sugiere ofrecer el tratamiento de inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica, de acuerdo a la evaluación individual del riesgo de cada paciente, de la siguiente manera. Los pacientes mayores de 60 años con buen estado funcional pueden ser considerados candidatos para recibir un tratamiento intensivo con quimioterapia de inducción 7x3 y los pacientes mayores de 60 años con mal estado funcional y los no candidatos a tratamiento intensivo, deben ser considerados candidatos a tratamiento con dosis bajas de citarabina, azacitidina o mejor terapia de soporte. (Azacitidina: 75mg/m<sup>2</sup>/d SC por 7 días, en un intervalo de 28 días por al menos 6 ciclos. Terapia de soporte: transfusión de productos sanguíneos, tratamiento antibiótico y factores estimuladores de colonias de granulocitos; citarabina a dosis bajas: citarabina 20mg/m<sup>2</sup> SC 1 vez al día por 14 días en intervalos de 28 días por 4 ciclos)

Se sugiere considerar el uso de azacitidina durante la inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica, únicamente como tratamiento con intención paliativa en pacientes con 20-30% de blastos en medula ósea.

No se sugiere el uso de Gentuzumab como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica por menores tasas de respuesta y mayor toxicidad.

## **PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022**

No se sugiere el uso de decitabina como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica al no demostrarse mayores tasas de respuesta o supervivencia.

No se indica el uso de clofarabina como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica.

### ***Estrategia de consolidación más efectiva y segura en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica***

No se sugiere de manera rutinaria el uso de trasplante autólogo como consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda mayores de 60 años.

El panel de expertos sugiere que la definición del tratamiento que se le brindara al paciente luego de la inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica sea definido por el médico tratante, dado que las opciones de consolidación pueden ir desde la no realización de ningún tratamiento hasta estrategias de trasplante alogénico no mieloablativo.

### **Esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo en pacientes con leucemia promielocítica aguda**

Se indica el tratamiento de inducción con esquemas que incluyen ATRA mas una antraciclina o trioxido de arsénico más ATRA en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda, por sus mayores tasas de remisión y supervivencia global y libre de enfermedad.

*Estrategia de rescate en términos de respuesta, toxicidad y supervivencia, para los pacientes con LMA no promielocítica que fallan a la inducción o recaen luego de la misma*

Se sugiere que la selección del tratamiento de rescate de pacientes adultos con LMA no promielocítica, se base en la experiencia individual de cada centro y la disponibilidad de los medicamentos. En los estudios encontrados los hallazgos reportados en términos de respuesta, toxicidad y supervivencia son similares, por lo cual no se puede recomendar un único esquema de rescate.

### **Indicaciones de trasplante alogénico en primera remisión de pacientes con LMA de acuerdo al grupo de riesgo citogenético**

Se indica continuar tratamiento de consolidación con quimioterapia para el grupo de pacientes adultos con LMA no promielocítica y riesgo citogenético favorable en primera remisión completa, al no encontrarse diferencia en la supervivencia global o libre de enfermedad comparada con otras alternativas.

Se indica consolidación con trasplante alogénico en primera remisión completa para el grupo de pacientes con LMA no promielocítica y con riesgo citogenético intermedio al encontrarse diferencia a favor en supervivencia global y libre de recurrencia.



## PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022

Se indica consolidación con trasplante alogénico en primera remisión completa para el grupo de pacientes con LMA no promielocítica y riesgo citogenético alto, al encontrarse una mejor supervivencia global con esta intervención.

### 6.4. RECOMENDACIONES LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Los estudios mínimos requeridos para un adecuado diagnóstico de leucemia mieloide crónica son:

1. Historia clínica y examen físico completos con énfasis en el tamaño esplénico medido en centímetros debajo del reborde costal.
2. Cuadro hemático completo con diferencial manual.
3. Mielograma y biopsia de médula ósea con estudio de cariotipo en médula ósea.
4. FISH (Fluorescencia por hibridación in situ) solo en presentaciones típicas con citogenética negativa.
5. PCR cualitativa sólo en casos de difícil diagnóstico. Debe considerarse la realización de estudios de HLA al paciente y sus hermanos si en la discusión con el paciente sobre las opciones terapéuticas se considera trasplante como una opción (niños, jóvenes de reciente diagnóstico en fase acelerada o crisis blástica, etc.). Los pacientes deben ser clasificados por grupos de riesgo con una escala validada como la escala de Sokal.

### ESCALA PRONÓSTICA DE SOKAL

	Datos del diagnóstico	Medición
<b>Edad</b>	Edad (Años)	0,0116 x (edad-43.4)
<b>Bazo</b>	Tamaño del bazo en cm bajo el reborde costal	0,0345 x (bazo-7.51)
<b>Plaquetas</b>	Recuento de plaquetas	0,188 x (plaquetas) <sup>2</sup> /700-0,563
<b>Mieloblastos</b>	Porcentaje de mieloblastos	0,0887 x (mieloblastos-2.1)

**Bajo riesgo: menor de 0,8; Riesgo intermedio o alto: mayor de 0,8**

### *Tratamiento de elección en primera línea en pacientes con LMC en fase crónica*

Se indica que los pacientes con diagnóstico nuevo de LMC reciban tratamiento de primera línea con un inhibidor de tirosina quinasa, al encontrarse mayores tasas de respuesta citogenética completa y prolongación en la supervivencia global y libre de progresión a fase acelerada o blástica comparados con otras opciones de tratamiento.

Se indica el tratamiento con imatinib 400 mgs, dasatinib 100 mgs o nilotinib 300 mgs cada 12 horas, como terapia de primera línea en pacientes con LMC en fase crónica, sin que sea posible con la evidencia disponible sugerir de manera preferencial uno de ellos. El uso de inhibidores de segunda generación ha demostrado lograr respuestas moleculares más profundas y tempranas lo cual pudiera beneficiar especialmente a pacientes de alto riesgo.

El panel de expertos sugiere que al momento de la selección del inhibidor de tirosina quinasa para el tratamiento de pacientes con LMC, considerar su perfil de toxicidad en relación con las condiciones comórbidas del paciente.

## PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022

No se indica el tratamiento con dosis iniciales de imatinib mayores de 400 mgs en pacientes con LMC en fase crónica, ya que las mismas se relacionan con una menor adherencia al tratamiento.

### ***Tratamiento de elección en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada y crisis blástica***

Se indica que los pacientes con LMC que evolucionen a fase acelerada durante el tratamiento con imatinib reciban tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa de segunda generación.

Se indica el uso de imatinib o dasatinib en combinación con quimioterapia, la cual debe ser con un protocolo diseñado para LLA o LMA según sea el caso, en pacientes con LMC en crisis blástica y que sean candidatos a tratamientos intensivos.

Se indica realizar estudios de HLA tan pronto se verifique el diagnóstico de fase acelerada o crisis blástica en pacientes adultos con LMC y remitir a valoración en centros especializados, ya que los pacientes con evolución a estas fases presentan una reducción de la supervivencia y deben ser considerados candidatos a trasplante alogénico.

### ***Tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con lmc en fase crónica?***

Se indica que los pacientes con LMC en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con imatinib sean cambiados a un inhibidor de segunda generación (nilotinib; dasatinib; ponatinib) si presentan falla\* o intolerancia al tratamiento.

Se indica que los pacientes con LMC en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con nilotinib o dasatinib sean cambiados al inhibidor que no hayan recibido.

El panel de expertos sugiere que el inhibidor de tirosina quinasa para el tratamiento de segunda línea en pacientes con LMC, sea seleccionado según el perfil de toxicidad y las comorbilidades del paciente.

El panel de expertos sugiere verificar la adherencia y realizar análisis de mutaciones en pacientes adultos con LMC que presentan falla del tratamiento.

### **Manejo de la toxicidad por imatinib**

Toxicidad hematológica

- Las toxicidades leves (grado 1-2) no requieren suspensión. Para pacientes con toxicidades mayores (grado 3-4), se prefieren periodos de interrupción a disminuciones de la dosis. El objetivo debe ser lograr que los pacientes reciban la dosis óptima el mayor tiempo posible.
- Para pacientes en fase crónica:
  - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 1.000, y/o, plaquetas menores de 50.000: suspender imatinib, realizar hemograma semanal, hasta RAN >1.500, y/o, plaquetas >75.000, reiniciar la misma dosis de 400 mg.

## **PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022**

- Si hay recurrencia con un recuento de neutrófilos menor de 1.000, y/o, plaquetas menores de 50.000, o la recuperación toma más de 4 semanas: suspender imatinib, realizar hemograma semanal, hasta RAN >1.500, y/o, plaquetas >75.000, reiniciar a una dosis inferior 300mg.
- Para pacientes en fase acelerada:
- La citopenia puede estar relacionada con la enfermedad, se tolerarán recuentos inferiores de neutrófilos (menores de 500) y plaquetas (menores de 10.000).
- Los pacientes con neutropenias recurrentes pueden recibir simultáneamente al imatinib factores estimulantes de colonias.
- No Se indica el uso de dosis inferiores a 300 mg/día Toxicidad no hematológica
- Bilirrubinas >3 veces el valor superior normal (VSN) o transaminasas >5 veces VSN: suspender imatinib y vigilar semanalmente, reiniciar cuando bilirrubinas sean menores de 1,5 VSN y/o transaminasas menores de 2,5 VSN. Reiniciar a la dosis inferior de imatinib (400 mg a 300 mg, 600 mg a 400 mg, o 800 mg a 600 mg).
- Alteración moderada de la función renal (depuración creatinina 20-40 mL/min): deben recibir 50% de la dosis anterior. Se puede aumentar según la tolerancia a dosis superiores. No se indican dosis mayores de 400mg.
- alteración leve de la función renal (depuración creatinina 40-59mL/min): no Se indican dosis superiores a 600 mg/día. Debe ser usado con precaución en pacientes con disfunción renal severa.
- Los edemas pueden ser manejados con dosis bajas de diuréticos de ASA.
- Los calambres usualmente responden bien al uso de calcio y/o magnesio oral, agua tónica, y mantener una hidratación vigorosa.
- Los síntomas gastrointestinales como la diarrea pueden ser tratados con antidiarreicos después de haber descartado una infección asociada. Malestar gastrointestinal se debe recomendar tomar el medicamento con una comida y mucha agua.
- Rash cutáneo: corticoides tópicos, si no hay respuesta o la extensión es amplia y severa se puede considerar suspensión temporal y/o disminución de la dosis. En casos recurrentes se puede requerir discontinuar el tratamiento.

### **Manejo de la toxicidad por nilotinib**

- El nilotinib prolonga el QT por lo tanto se debe vigilar antes de iniciar y durante el tratamiento los niveles séricos de potasio y magnesio, para corregir deficiencias.
- EKG debe tomarse al inicio y 7 días después.
- Evitar administración simultánea de medicamentos que prolongan el QT.
- Se debe recomendar no ingerir alimentos 2 horas antes y una hora después del medicamento.

#### **Toxicidad hematológica**

- Toxicidades leves no requieren suspensión.
- RAN menor a 1.000, y/o, plaquetas menores de 50.000: suspender nilotinib, realizar hemograma semanal, hasta RAN >1.000, y/o, plaquetas >50.000, reiniciar la misma dosis. Si hay recurrencia o los recuentos permanecen bajos por más de 2 semanas, Se indica reducir la dosis a 400mg/día.
- Los pacientes con neutropenias recurrentes pueden recibir simultáneamente al nilotinib factores estimulantes de colonias
- No se indica el uso de dosis inferiores a 300 mg/día.

#### **Toxicidad no hematológica**

## **PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022**

- Elevación de lipasa, amilasas, bilirrubinas o transaminasas >grado 3: suspender nilotinib y realizar estudios semanales. Reiniciar a 400mg/ día si se resuelve la toxicidad.
- Considerar otra terapia en pacientes con falla hepática.
- Prolongación del intervalo QTc mayor de 480 msec
  - Suspender nilotinib.
  - Revisar potasio y magnesio, si hay alteración corregir con suplementos.
  - Revisar medicación concomitante que produzca prolongación del QT.
  - Reiniciar a las dos semanas a la misma dosis si QT menor de 450 msec y QT 20 msec del nivel basal.

Eventos vasculares: se ha reportado una frecuencia de eventos vasculares aproximadamente en un 11% de los pacientes, la mayoría de ellos enfermedad arterial periférica oclusiva, infartos, arritmias, ACV isquémico. En el último corte a mayo de 2013 del estudio ENESTnd se observaron 11 y 21 eventos de enfermedad isquémica cardíaca en los brazos de 300mg cada 12 horas y 400 mg cada 12 horas, respectivamente, 4 y 8 ACV isquémicos, 4 y 6 enfermedad arterial periférica. El 85% de los pacientes tenían por lo menos un factor de riesgo cardiovascular y no tenían manejo óptimo para hiperglicemia e hipercolesterolemia.

Se indica evaluar antes del inicio del medicamento la historia del paciente para factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP), que deben ser controlados en forma óptima antes y durante el tratamiento con nilotinib. Estas medidas incluirán medición de glicemia, perfil lipídico, control del peso, estimular el abandono del hábito de fumar, fomentar el ejercicio, valoración y manejo farmacológico por Endocrinología en caso de ser necesario. Si se confirma EAOP el nilotinib debe ser discontinuado de forma permanente. Rash: se sugiere uso de corticoides tópicos o sistémicos a dosis bajas, lociones humectantes. Para eventos adversos grado 3-4 se sugiere suspensión temporal y reinicio cuando se resuelva la toxicidad. Para eventos reincidentes se puede considerar suspensión permanente.

### **Manejo toxicidad por dasatinib**

#### **Toxicidad hematológica**

La toxicidad hematológica es más frecuente en pacientes con fases más avanzadas de la enfermedad por lo cual el objetivo para el manejo de la toxicidad en aquellos tratados con dasatinib debe ser orientado a suspensiones temporales y no ha disminución en forma permanente de la dosis del medicamento ya que este abordaje aumenta el riesgo de progresión.

#### **Fase crónica**

- RAN  $<0.5 \times 10^9/L$  o plaquetas  $<50 \times 10^9/L$ , Se indica suspender dasatinib y reiniciar cuando RAN  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  o plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ , a la misma dosis si la resolución tomo menos de 7 días.
- Plaquetas  $<25 \times 10^9/L$  o recurrencia de RAN  $<0.5 \times 10^9/L$  con recuperación en más de 7 días, Se indica suspender dasatinib y reiniciar cuando RAN  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  o plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ , a la dosis de 70mg/día.
- Para un tercer episodio Se indica reducir la dosis a 50mg/día (pacientes recién diagnosticados), o suspender en forma definitiva (para pacientes resistentes o intolerantes a terapia previa con imatinib o nilotinib).

#### **Fase acelerada o blástica**

## PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022

- RAN  $<0.5 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $<10 \times 10^9/L$ : las citopenias pueden ser relacionadas con la enfermedad. Si las citopenias no están relacionadas con la enfermedad, suspender dasatinib y reiniciar cuando RAN  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  y plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/L$ , a la misma dosis.
- Si hay recurrencia, suspender y reiniciar cuando RAN  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  y plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/L$ , a la dosis a 100 mg/día.
- Para un tercer episodio Se indica, reducir la dosis a 70 mg/día.
- Si se confirma que las citopenias son secundarias a la enfermedad, se puede considerar aumento de la dosis a 170 mg/día (163).

Se puede considerar el uso de factores estimulantes de colonias en combinación con dasatinib en pacientes con neutropenia resistente

### Toxicidad no hematológica

- Hipertensión pulmonar: se ha descrito en 4% de pacientes, en la mayoría de ellos reversible con la suspensión del medicamento. Esta se puede presentar en cualquier momento desde el inicio. Se indica vigilar los signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar antes y durante el tratamiento con dasatinib. Si se confirma HTP debe ser suspendido el dasatinib en forma permanente.
- Derrame pleural: ha sido un evento ampliamente descrito con el dasatinib, el mecanismo de acción no es claro, pero parece estar relacionado con una inhibición menos selectiva y mas potente de tirosina-quinazas a nivel pleural. Se estima una frecuencia de 25% (153). Es mas frecuente en paciente en fase avanzada de la enfermedad (29% en FC, 50% en FA, 33% en CB). Los factores asociados con el desarrollo de esta toxicidad son: historia de falla cardiaca, hipertensión y el uso de dosis dos veces al día. En los pacientes en riesgo que desarrollan edemas, disnea o dolor pleurítico deben realizarse radiografías de tórax para detectar derrame pleural. No Se indica hacer radiografía en forma rutinaria en pacientes asintomáticos. Se indica uso de diuréticos, considerar curso corto de corticoides (prednisona 20 mg/día por 3 días), para eventos grado 3-4 suspender y reiniciar a la dosis inferior. Solo una minoría de los pacientes pueden requerir toracentesis (165).
- Edemas, ascitis y derrame pericardico: Se indica uso de diuréticos, manejo de soporte. Para eventos G3-4 suspender temporalmente y reiniciar a dosis inferior.
- Alteraciones gastrointestinales: Se indica tomar el medicamento con abundante agua y con las comidas.
- Rash: se sugiere uso de corticoides tópicos o sistémicos a dosis bajas, lociones humectantes. Para eventos adversos grado 3-4 se sugiere suspensión temporal y reinicio cuando se resuelva la toxicidad. Para eventos reincidentes se puede considerar suspensión permanente.
- Eventos vasculares: son menos frecuentes que con nilotinib con una frecuencia estimada de 2% sin embargo también en estos pacientes se indica vigilar los factores de riesgo cardiovascular.
- Sangrado: a diferencia del imatinib y el nilotinib el dasatinib aumenta el riesgo de sangrado independiente de la presencia de trombocitopenia. En pacientes en fase crónica la frecuencia de complicaciones hemorrágicas grado 3-4 es baja, 2%, pero en pacientes en fase acelerada es considerablemente mayor (alrededor del 10%). El sangrado gastrointestinal es el más frecuente. Se indica evitar el uso de antiagregantes y anticoagulantes durante el tratamiento con dasatinib, particularmente en pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal, reflujo gastroesofagico o ulcera péptica

### Indicaciones de trasplante en pacientes con LMC

## **PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022**

Para todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica reciente los inhibidores de tirosina quinasa son el tratamiento de primera línea. Sin embargo en los pacientes que no logran las siguientes metas de tratamiento, el trasplante debe ser considerado como una opción:

1. A los 3 meses respuesta hematologica completa o respuesta citogenetica menor (Ph(+)) menos de 95%).
2. A los 6 meses respuesta citogenetica parcial (Ph(+)) menor de 35% o PCR para BCR-ABL menor o igual a 10%.
3. A los 12 meses respuesta citogenetica completa o PCR para BCR-ABL menor o igual a 1%.
4. Los pacientes en quienes se detecte la mutación T315i deben ser considerados candidatos a trasplante de forma temprana

- Las decisiones se deben tomar en conjunto con el paciente, individualizando cada caso e incluyendo en el análisis el índice pronóstico de EBMT y otros factores de riesgo pretrasplante.
- En el momento del cambio a un medicamento de segunda línea se debe iniciar la búsqueda de un donante.

### **7. RECOMENDACIONES A PACIENTES**

Se indica a todos los pacientes con diagnóstico de leucemias linfoblástica y mieloide:

- Consumir una dieta saludable, rica en vegetales, frutas y granos.
- Mantenerse físicamente activo.
- Mantener un peso saludable.
- Limitar el consumo de alcohol.
- Suspensión del consumo de tabaco
- Limitar el consumo de carnes rojas procesadas.
- Protegerse del sol.
- Acudir regularmente a sus controles médicos.
- Realizar el autoexamen de seno de manera regular Se

indica acudir por urgencias en caso de presentar:

- Fiebre, documentada como una temperatura mayor a 38 grados
- Imposibilidad para la ingesta, incluida la ingesta de líquidos
- Alteración del estado de conciencia, convulsiones o movimientos anormales, dificultad para la movilización de alguna extremidad
- Enrojecimiento, calor o secreción fétida por la herida en aquellas pacientes que han sido sometidas a una cirugía.

### **8. BIBLIOGRAFÍA**

Colombia. Ministerio de salud y Protección Social. guía de Practica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 anos GPC en Internet Edición 1°. Bogota D.C: El Ministerio; 2017 Disponible en [gpc.minsalud.gov.co](http://gpc.minsalud.gov.co).



**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA Y MIELOIDE  
M-APT-QT-PT-007 VI 02-02-2022**