

Pregunta 4: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, ¿cuándo debería realizarse la primera punción lumbar para diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central y profilaxis?

Conceptos previos:

En pacientes con LLA, es necesario identificar el posible compromiso del SNC mediante el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido con punción lumbar (PL). Durante esta punción lumbar usualmente también se inicia la profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal, procedimiento que se denomina Terapia Intra Tecal (TIT).

Justificación de la pregunta:

Se cree que la PL podría insertar blastos de la sangre periférica al LCR y por tanto comprometer el SNC, en especial si se trata de una PL traumática (49, 50).

Algunos protocolos de manejo proponen realizar la PL días después de iniciada la quimioterapia sistémica, específicamente luego del inicio de la prefase con corticoides (como Hyper-CVAD a los 2 días, MRC UKALL XII/ECOG E2993 a los 15 días, y TCCSC a los 8 días), lo cual disminuiría la concentración de blastos en sangre periférica, y por tanto el riesgo de compromiso del SNC por la punción lumbar (51). Mientras que otros protocolos de manejo (como BFM, GRAALL, PETHEMA y GMALL) realizan la primera punción lumbar en el primer día de quimioterapia sistémica, para poder realizar un reconocimiento temprano del estado del SNC, y para evitar el riesgo de falsos negativos por realizarla luego de haber comenzado la quimioterapia sistémica (52).

Debido a esta heterogeneidad en el día que se realizaría la primera punción lumbar, se decidió formular esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

| Pregunta PICO N° | Paciente / Problema | Intervención / Comparación | Desenlaces |
|------------------|---------------------|---|--|
| 4 | Personas con LLA | Primera punción lumbar junto con el inicio de la quimioterapia sistémica / Primera punción lumbar días después del inicio de la quimioterapia sistémica | <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Supervivencia libre de enfermedad • Calidad de vida • Compromiso del SNC |

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Al no encontrarse ninguna RS, se realizó una búsqueda de estudios primarios (**Anexo N° 2**).

No se encontró estudios que hayan comparado la realización de la punción lumbar junto con el inicio de la quimioterapia sistémica, con su realización días después de iniciar la quimioterapia sistémica. Por ello, el GEG decidió emitir puntos de buena práctica clínica al respecto.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

BPC 1: Día en el cual realizar la primera punción lumbar:

- El GEG consideró la evidencia de tres estudios encontrados en la búsqueda realizada, que reportaron resultados de cohortes de un solo brazo:
 - Una cohorte del Tokio Children’s Cancer Study Group (TCCSG) 1989-2012 incluyó la participación de 418 niños de uno a 15 años con LLA en quienes se realizó la primera PL el día ocho de haber recibido prednisolona (siete días luego de iniciar el manejo con corticoide). Se evaluó la incidencia de infiltración positiva al SNC, definida como la presencia de cinco o más blastos/uL en muestra de LCR o con parálisis de algún nervio facial. También se evaluó la incidencia de PL traumática, definida cuando el ratio entre eritrocitos y leucocitos en LCR fue más de 100. Se obtuvieron resultados de 359 niños para estos desenlaces y se encontró que el 1.1% (n=4) presentó infiltración positiva al SNC, el 7.5% (n=27) tuvo PL traumática sin blastos en LCR, y el 0.6% (n=2) tuvo PL traumática con blastos en LCR (51).
 - Una cohorte del TCCSG 1999-2015 evaluó 754 niños con LLA, en quienes se realizó la primera PL al día ocho de haber recibido prednisolona. Los resultados de dicha cohorte fueron comparados con los de otras cohortes históricas en las que se realizó la primera punción lumbar junto con el inicio de la quimioterapia sistémica (BFM-95, SJCRH Total XIII A, y SJCRH Total XV), es decir, al día uno. Se encontró que la proporción de pacientes que presentaron compromiso del SNC (presencia de blastos en LCR y PL traumática con blastos en LCR) fue mayor en las cohortes que realizaron la primera punción lumbar en el día uno en comparación con la cohorte que realizó la primera punción lumbar en el día ocho (14.7%, 38.8%, 27.9% vs 2.9%, respectivamente). Sin embargo, los protocolos en los que se realizó la primera punción lumbar junto con el inicio de la quimioterapia sistémica usaban diferentes dosis de quimioterápicos, por lo cual no eran comparables (53).
 - Una cohorte de niños con LLA de Taiwán contó con la participación de 152 pacientes, en los que se realizó la primera PL el día 10 de haber iniciado la quimioterapia. Se encontró que el 2.6% (n=4) tuvo PL traumática pero en ninguno de dichos casos se encontró blastos en LCR. Tampoco se encontró la presencia de blastos en LCR en aquellos pacientes sin PL traumática. En adición, se reportó una supervivencia libre de eventos a cinco años de 84.2% y una supervivencia general de 90.6%. A pesar de no comparar los resultados con otros protocolos, los autores reportaron dichos hallazgos como satisfactorios (54).
- El GEG consideró que los estudios encontrados sugieren que realizar la PL siete días luego de iniciar el manejo con corticoides podría disminuir el compromiso del SNC. Sin embargo, la elección del día en el que se realizará la primera punción lumbar parece no afectar la supervivencia libre de eventos o la supervivencia global (53, 54). En base a ello se decidió que se puede realizar la primera PL para evaluar la infiltración al SNC y brindar profilaxis intratecal entre el día uno al siete luego de haber iniciado la prefase con

prednisona en aquellos pacientes sin síntomas neurológicos sugestivos de infiltración al SNC, preferentemente el día en que se realice el aspirado de médula ósea. Esto con el fin de ser eficiente con el uso de los recursos humanos y logísticos pues se requiere de personal de anestesiología y de una sala acondicionada para realizar ambos procedimientos.

- El GEG consideró importante mencionar que el protocolo ALL IC-BFM 2009 incluye la realización de tres terapias intratecales profilácticas en caso no se encuentre infiltración al SNC en los días 1, 12 y 33 de haber iniciado el manejo, las cuales se administran mediante punción lumbar. Acorde a ello, se decidió que la primera terapia intratecal sea brindada con la primera punción lumbar y que las dos terapias siguientes sean brindadas en los días 15 y 33 de haber iniciado el manejo.

BPC 2: Día en el cual realizar la primera punción lumbar en pacientes con síntomas neurológicos sugestivos de infiltración al SNC

- El GEG consideró que en pacientes que debuten con síntomas neurológicos sugestivos de infiltración, se realice la primera punción lumbar para el diagnóstico de infiltración al SNC el primer día en que se inicie la prefase con prednisona.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

| Puntos de BPC |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. En pacientes con LLA sin síntomas neurológicos sugestivos de infiltración, realizar la primera punción lumbar para evaluar la infiltración al sistema nervioso central (SNC) y brindar la primera terapia intratecal entre los días uno al siete luego de haber iniciado la prefase con prednisona. Posteriormente, en caso de no encontrar infiltración al SNC, las restantes Terapias Intra Tecaes (TIT) profilácticas se realizarán los días 15 y 33. 2. En pacientes con LLA con síntomas neurológicos sugestivos de infiltración, realizar la primera punción lumbar para el diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central el primer día en que se inicia la prefase con prednisona. |