



HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



**Personal de Enfermería y
Profesionales Sanitarios (HNHCP)**

Leucemia Aguda en adultos:

**Un recurso para
profesionales sanitarios**

Estimado(a) colega:

Nos complace enormemente que el Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HHNCP) Group (Grupo de personal de enfermería y profesionales sanitarios de hematología) presente el programa de formación «Leucemia Aguda en adultos: Un recurso para profesionales sanitarios».

Un profesorado formado por personal de enfermería especializado en el ámbito de la hematología/oncología, hematólogos y representantes de los pacientes, ha colaborado para crear este programa integral dedicado a la leucemia aguda.

Este programa presenta temas pertinentes para el enfoque de equipo multidisciplinar de atención a los pacientes con leucemia aguda y sus cuidadores. El personal de enfermería, otros profesionales sanitarios relacionados y las organizaciones de pacientes desempeñan un importante papel en este proceso. Al HHNCP le ilusiona compartir con usted la información más actualizada y las recomendaciones más modernas para abordar tanto el tratamiento a corto y largo plazo del paciente, como las necesidades de la familia.

El programa de Leucemia Aguda para profesionales sanitarios ha sido posible, gracias a ayuda a la formación de AMGEN (Europa) GmbH, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharma Switzerland AG, Roche Pharma AG Switzerland y Servier.

En nombre del Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group y el profesorado que ha trabajado en esta iniciativa, esperamos que el recurso Leucemia Aguda le sea de utilidad a la hora de atender a los pacientes con leucemia aguda.

Atentamente,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

El Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group agradece a las siguientes personas su revisión y sus contribuciones a este programa de formación.

Profesorado:

Erik Aerts (Zúrich, Suiza)

Martin Alberts (Zúrich, Suiza)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublin, Irlanda)

Marielle Wondergem (Amsterdam, Países Bajos)

Liz O'Connell (Dublin, Irlanda)

Carol Krcmar (Alemania)

Este Programa de aprendizaje sobre la Leucemia Aguda no habría podido finalizarse a tiempo sin el apoyo editorial de Carol Krcmar (Redactora médica).

El Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group agradece a las siguientes personas su revisión y sus contribuciones a este folleto:

Kirsty Crozier (Oxford, Reino Unido)

Agnieszka Wierzbowska (Lodz, Polonia)

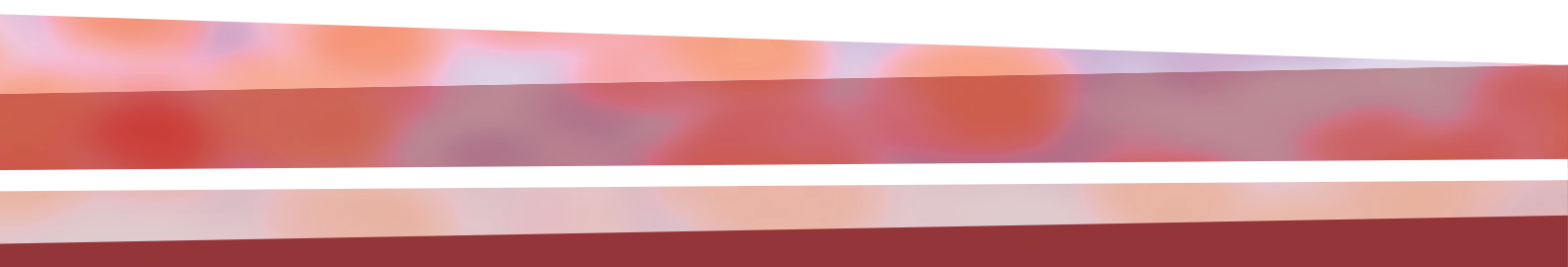
Leucemia Aguda: Un recurso para profesionales sanitarios también está disponible online en www.hemcare.org

Fecha de preparación: 01.2020

Copyright© 2020, por el HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Todos los derechos reservados

Amgen, Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Roche y Servier no han influido en la elección del contenido del folleto.



Índice

Prólogo	3
Módulo I: Entender la Leucemia Aguda	7
Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas	15
Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda	29
Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda	45
Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda	65
Leucemia Aguda - Glosario de términos	83



Datos generales

- La leucemia aguda se caracteriza por una proliferación **neoplásica** de la línea celular linfoide (LLA) o de la línea celular mieloide (LMA).
- La edad avanzada, la exposición a determinados productos químicos y ciertos síndromes genéticos se asocian con una mayor probabilidad de padecer leucemia aguda.
- Los signos y síntomas de leucemia se deben a una falta de células sanguíneas maduras: A medida que el número de células leucémicas (blastos) ocupa el espacio de la médula ósea, el número de células normales de esta disminuye.
- Aunque las muertes por leucemia aguda han descendido, la incidencia de esta enfermedad ha aumentado de manera constante, muy probablemente debido a los cambios demográficos y la asociación entre edad avanzada y la aparición de la leucemia aguda.
- La translocación de genes es el tipo más frecuente de cambio cromosómico que puede causar leucemia.

Módulo I: Entender la Leucemia Aguda

- A. Entender la leucemia aguda
 - B. Descripción de la producción de glóbulos sanguíneos normales
 - C. Fisiopatología de la leucemia aguda
 - D. Factores de riesgo asociados a la aparición de la leucemia aguda
 - E. Incidencia de las leucemias agudas
 - F. Entender el papel de la genómica en la leucemia aguda
 - G. Perspectivas de futuro
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN: Entender la leucemia aguda

La leucemia es un grupo de neoplasias malignas que afectan a la sangre y a los tejidos hematopoyéticos de la médula ósea, el sistema linfático y el bazo. La leucemia aguda es una **neoplasia** maligna que surge de la línea celular linfoide (leucemia linfoblástica/ linfocítica/ linfoide aguda o LLA) o de la línea celular mieloide (leucemia mieloide/ mielógena/ mielocítica aguda o LMA). La **leucocitosis**, un aumento de la cifra de leucocitos, es una respuesta normal a las infecciones, pero cuando se vuelve crónica o aumenta de manera progresiva sin una causa evidente, puede indicar malignidad. En la leucemia aguda se produce una proliferación descontrolada de células inmaduras malignas (denominadas blastos) del sistema hematopoyético.

Los dos tipos principales de leucemia aguda son la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia mieloide aguda (LMA: en ocasiones denominada leucemia no linfoblástica aguda [LNLA]). La leucemia aguda es una proliferación de células inmaduras producidas en la médula ósea (blastos) que también puede afectar a la sangre periférica o a vísceras macizas. Aunque el porcentaje de blastos de la médula ósea necesarios para el diagnóstico de leucemia se estableció en el 30 % o más (Abdul Hamid 2011), la cifra de blastocitos se ha rebajado al 20 % y no se exige un porcentaje mínimo de blastocitos, si están presentes determinadas características morfológicas y citogenéticas [véase el módulo 2, Emisión de un diagnóstico de leucemia aguda].

La clasificación Franco-Estadounidense-Británica (FEB) tradicional de la LLA y la LMA se basa en la morfología y la tinción citoquímica de los blastos; el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de las Leucemias (EGIL) propone ahora clasificar la leucemia aguda basándose solo en el inmunofenotipo. El esquema de clasificación de la OMS integra información sobre las características moleculares, diagnósticas y citogenéticas. La clasificación de leucemia aguda [véase el módulo 2] es un importante paso en el proceso diagnóstico, ya que proporciona información no solo sobre las anomalías citogenéticas que causan la enfermedad, sino también para determinar el tratamiento y el pronóstico del paciente.

Descripción de la producción de glóbulos normales

Los huesos están hechos de hueso compacto, hueso esponjoso y médula ósea (**fig. 1**) El hueso compacto

forma la capa exterior del hueso. El hueso esponjoso se encuentra mayoritariamente en los extremos de los huesos y contiene la médula roja. La médula ósea se encuentra en el centro de la mayoría de los huesos y tiene muchos vasos sanguíneos. Existen dos tipos de médula ósea: roja y amarilla. La médula roja contiene células madre hematopoyéticas que pueden convertirse en glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. La médula amarilla está compuesta mayoritariamente por grasa.

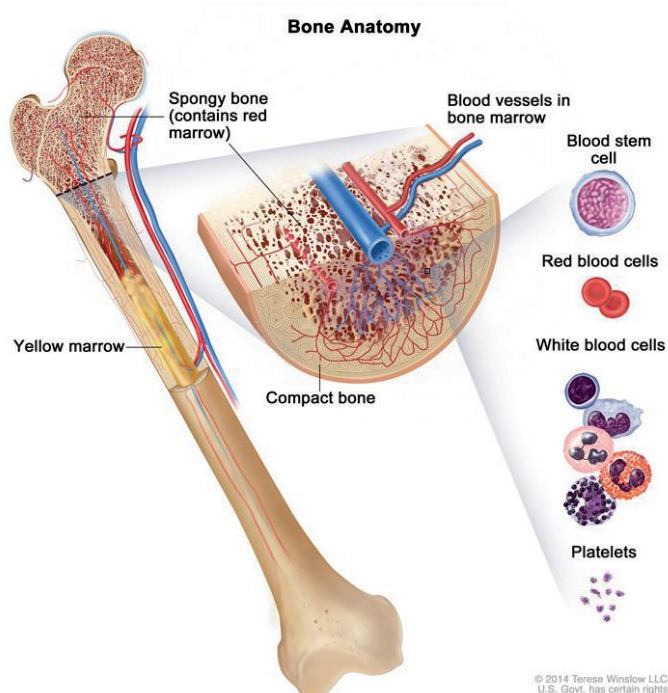


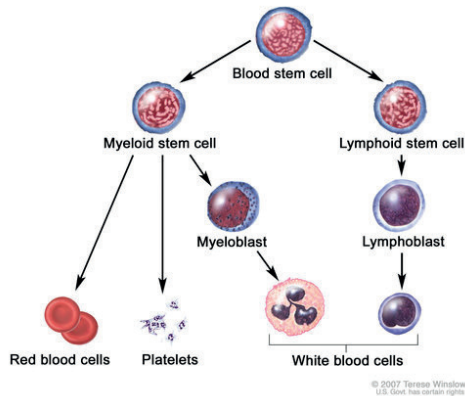
Figura 1: Características anatómicas del hueso.

Normalmente, la médula ósea produce células madre hematopoyéticas (células inmaduras), las células a partir de las cuales se forman todos los glóbulos sanguíneos. Las células madre hematopoyéticas se diferencian en dos tipos de **células progenitoras**: células progenitoras mieloideas y linfoides. Las células progenitoras se convierten en blastos, que son glóbulos sanguíneos inmaduros. Una célula progenitora linfoide se convierte en un linfocito o un leucocito. Los linfocitos, granulocitos y monocitos son todos leucocitos. Los linfocitos incluyen los **linfocitos citolíticos naturales** (células NK) y los linfocitos B y T, que contribuyen a la respuesta inmunitaria del cuerpo.

Las células progenitoras mieloideas comunes se convierten en eritrocitos, trombocitos y monocitos (granulocitos), que incluyen a los neutrófilos, eosinófilos y basófilos (**fig. 2**).

Módulo I: Entender la Leucemia Aguda

Figura 2: Desarrollo de los glóbulos sanguíneos Una célula madre hematopoyética crea dos tipos de células progenitoras: las células progenitoras linfoides se convierten en linfocitos (leucocitos) y las células progenitoras mieloideas se convierten en eritrocitos, trombocitos y granulocitos (leucocitos).



Fisiopatología

Las anomalías genéticas, que dan como resultado el bloqueo de la diferenciación y la proliferación descontrolada de las células precursoras (blastos), pueden ocurrir en diferentes etapas del desarrollo: en las células madre pluripotentes y en las células progenitoras diferenciadas en los linajes linfoides o mieloide. La rápida proliferación de los blastos leucémicos, junto con una reducción en su capacidad para someterse a la muerte celular programada (apoptosis), tiene como resultado su acumulación en la médula ósea, la sangre y, a menudo, en el bazo y hígado.

La LLA es una transformación y proliferación maligna de las células progenitoras linfoides (linfoblastos) y la LMA es una transformación maligna de los precursores mieloideos (mieloblastos, monoblastos, eritroblastos o megacarioblastos).

El inicio de las formas agudas de leucemia es con frecuencia abrupto, en unas semanas, y la muerte puede producirse en el plazo de semanas o meses si no se aplica un tratamiento. Los signos y síntomas de leucemia se deben a una falta de glóbulos sanguíneos maduros: a medida que el número de células leucémicas (blastos) ocupa el espacio de la médula, el número de células normales de esta disminuye. Estas células malignas no funcionales proliferan a expensas de los glóbulos sanos, lo que se traduce en la disminución del número de trombocitos, eritrocitos y neutrófilos. La reducción del número de trombocitos, eritrocitos y neutrófilos en el sistema de la sangre periférica también puede causar, respectivamente, hemorragias, anemia y una mayor susceptibilidad a infecciones de cualquier tipo. Por tanto, la presentación clínica de la LLA y la LMA es similar.

Además de la proliferación de blastos en la médula ósea,

las células pueden proliferar en el hígado y el bazo y pueden infiltrar otros órganos, como las meninges, las encías, los ganglios linfáticos y la piel. La afectación del sistema nervioso central es más frecuente en la LLA que en la LMA.

Factores de riesgo

Existe una mayor probabilidad de padecer LLA en presencia de los siguientes factores de riesgo:

- Exposición a altos niveles de radiación
- Edad superior a 50 años así como en niños
- Tratamiento anterior con quimioterapia o radioterapia
- Determinados trastornos genéticos, como el síndrome de Down
- Exposición a ciertos productos químicos, como el benceno
- En raras ocasiones, las infecciones víricas (p. ej., el virus linfotrópico T humano, el virus de Epstein Barr) pueden causar determinadas formas de LLA; este hecho se observa principalmente en regiones en que dichas infecciones son frecuentes, como Asia y África

Existe una mayor probabilidad de padecer LMA en presencia de los siguientes factores de riesgo:

- Exposición a niveles elevados de radiación en el entorno o tratamiento antineoplásico previo con radioterapia
- Edad avanzada
- Tabaquismo
- Exposición a ciertos productos químicos, como el benceno
- Tratamiento previo con quimioterapia, en especial con alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II
- Antecedentes de trastornos mieloproliferativos crónicos, como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática
- Determinados síndromes genéticos, como la anemia de Fanconi y el síndrome de Down

El aumento del riesgo de padecer LMA relacionada con el tratamiento (denominada LMA-t) se asocia con un tratamiento anterior con determinados fármacos antineoplásicos, incluidos alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa II y radioterapia, y con una edad avanzada en el momento de recibir el tratamiento. Entre los receptores de un **trasplante de células hematopoyéticas (TCH)** autólogo, el método de movilización de las células madre (tratamiento previo con etopósido) y el acondicionamiento para el trasplante con la irradiación

Módulo I: Entender la Leucemia Aguda

corporal total, se asocian con un aumento del riesgo de LMA-t (Bhatia 2013). La incidencia de LMA-t es mayor entre los pacientes con determinados tumores primarios (mama, cáncer ginecológico, linfomas). El curso de la LMA-t es, por lo general, progresivo, y puede ser más resistente al tratamiento que los casos de LMA de nueva aparición, debido mayoritariamente a las alteraciones citogenéticas adversas presentes en la LMA-t. Además, la respuesta clínica en pacientes con LMA-t ha demostrado ser peor en comparación con los casos de nueva aparición (NCCN 2019b).

Incidencia

Tanto la LLA como la LMA son enfermedades raras. Se calcula que el número de nuevos casos de leucemia (todos los tipos) en E.U. en 2019 es de 61 780, lo que representa el 3,5 % de todos los nuevos casos de cáncer (SEER 2019). La incidencia de la LMA en Europa es de aproximadamente 3 a 4 casos por cada 100 000 personas cada año (30 000 nuevos casos cada año) (Harmony Alliance, 2019). Aunque las tasas de nuevos casos de LMA han aumentado, de media, en un 2 % al año durante los últimos 10 años, las tasas de LLA han aumentado a un ritmo menor, de 0,6 % cada año (SEER 2019).

La LLA es más frecuente en hispanos y caucásicos y en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 15 a 39 años). La mediana de edad en el momento del diagnóstico de la LLA es de 15 años y un 55,4 % de los pacientes recibió el diagnóstico con menos de 20 años. En contraste, el 28 % de los casos se diagnostica a los 45 años o más y solo el 12,3 % de los pacientes, aproximadamente, recibe el diagnóstico a los 65 años o más (NCCN, 2019a).

La LMA es más frecuente en adultos ancianos y en hombres que en mujeres; la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 67 a 71 años, dependiendo del registro consultado y un 54 % de los pacientes recibe el diagnóstico a los 65 años o más (y aproximadamente un tercio de los casos se diagnostica a los 75 años o más) (NCCN 2019b). Así, a medida que la población envejece, parece aumentar la incidencia de LMA.

Leucemia linfocítica aguda (LLA)	
Nuevos casos de LLA estimados en 2019 en los Estados Unidos	5,930
% de todos los nuevos casos de cáncer	0.3%
Muertes estimadas en 2019	1,500
% de todas las muertes por cáncer	0.2%
Akute myeloische Leukämie (AML)	
Nuevos casos de LMA estimados en 2019	21,450
% de todos los nuevos casos de cáncer	1.2%
Muertes estimadas en 2019	10,920
% de todas las muertes por cáncer	1.8%
Las tasas están ajustadas por edad y se basan en los casos y las muertes de 2012 a 2016 (SEER, 2019)	

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de LMA que representa 10 % de los casos de LMA. Se calcula que su incidencia es de 1/1 000 000 de personas en Europa. La LPA suele aparecer en adultos de mediana edad y, muy rara vez, en pacientes pediátricos. La LPA se caracteriza por el cese de la diferenciación de los leucocitos en el estado promielocito, debido a una translocación cromosómica t (15;17) en las células mieloides.

Módulo I: Entender la Leucemia Aguda

Entender el papel de la genómica en la leucemia aguda

El núcleo de una célula contiene cromosomas, que son largas hebras de ADN muy enrolladas alrededor de las proteínas (fig. 3). Los genes son pequeños trozos de ADN. En el interior del ADN de una célula se encuentran codificadas las instrucciones para la creación de nuevas células y el control de su comportamiento. Los cambios anómalos en los genes (mutaciones) pueden hacer que células normales se convierten en células cancerosas y se comporten, por eso de manera diferente a las células normales y que, en ocasiones, tengan un aspecto diferente.

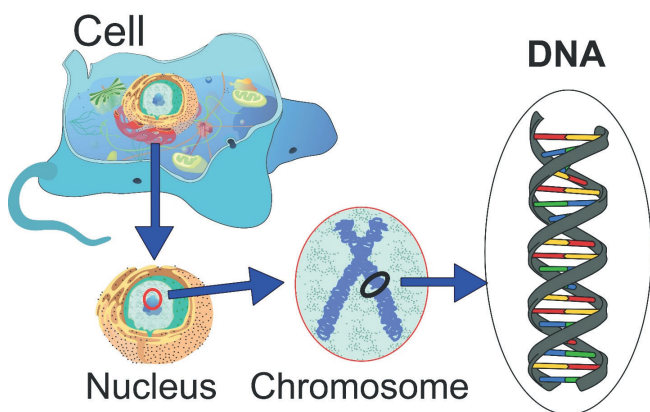


Figura 3: Material genético en las células. Los cambios genéticos que favorecen el cáncer pueden ser heredados o adquiridos como resultado de errores que se producen, mientras las células se dividen o por la exposición a sustancias carcinógenas que dañan el ADN. Algunos cambios solo afectan a una unidad de ADN, denominada nucleótido, de manera que un nucleótido puede sustituir a otro o este puede estar totalmente ausente. Otros cambios afectan a tramos mayores de ADN y pueden ser reordenaciones, deleciones o duplicaciones de tramos largos de ADN.

La alteración en los genes hace que se transformen en

células malignas a través de mecanismos que se conocen solo parcialmente. En la actualidad, existen técnicas muy concretas, como la citogenética convencional, la hibridación in situ o técnicas biológicas moleculares que hacen posible estudiar los genes y los cromosomas. De este modo, pueden detectarse las alteraciones que ayudan a emitir un diagnóstico, clasificar el tipo de leucemia aguda y administrarse un tratamiento basado en estos hallazgos [véase el módulo 2]. Se cree que en la alteración de los genes que se observa en la leucemia aguda, pueden desempeñar un papel tanto factores genéticos, como medioambientales (por ejemplo, radiación ionizante o sustancias tóxicas, como derivados del benceno y pesticidas) e incluso infecciones (como las causadas por algunos virus). En la mayoría de los casos no es posible descubrir la causa de la leucemia. Aunque en las leucemias se detectan algunas anomalías genéticas, es importante subrayar que las leucemias agudas, rara vez son enfermedades hereditarias.

En las células de las leucemias agudas se pueden encontrar varios tipos de anomalías genéticas.

Las translocaciones son el tipo más frecuente de cambio cromosómico que puede causar leucemia. La translocación conlleva el intercambio o la transferencia de fragmentos de genes a otro cromosoma (fig. 4). El punto del cromosoma en el que se produce la ruptura puede afectar a los genes próximos; por ejemplo, pueden convertirse en **oncogenes** o desactivar genes que normalmente contribuirían al proceso de maduración de las células.

La translocación más frecuente en los adultos con LLA se denomina cromosoma Filadelfia, que es un intercambio de ADN entre los cromosomas 9 y 22 abreviado como t(9:22). Pueden producirse otras muchas otras translocaciones, menos frecuentes, incluidas las de los cromosomas 4 y 11, t(4:11).

Las deleciones se producen cuando se pierde una parte de un cromosoma (fig. 4). Esto puede hacer que la célula pierda un gen que controla el crecimiento celular (**gen supresor tumoral**). Las deleciones son cambios cromosómicos más frecuentes en la LMA que en la LLA.

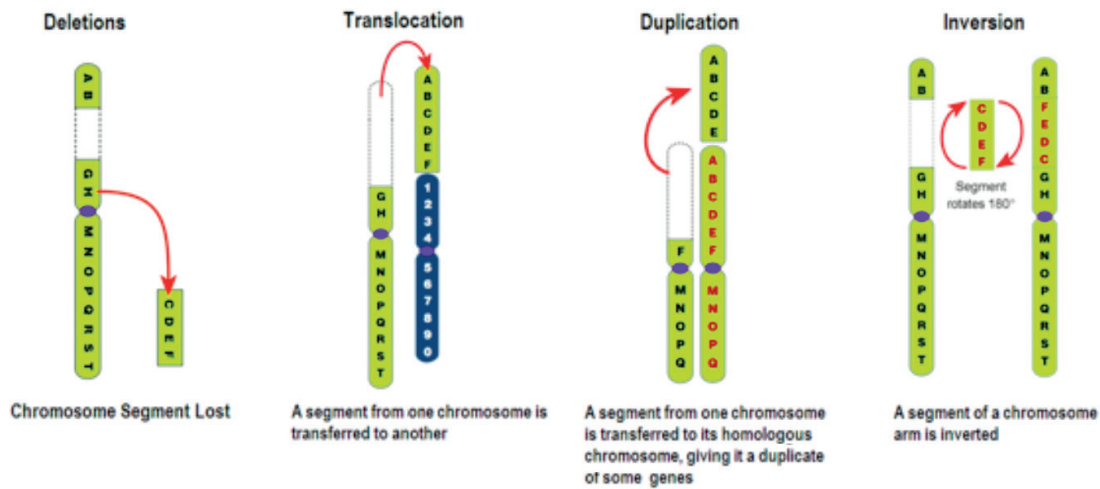


Figura 4 Los cuatro tipos de mutaciones cromosómicas.

Una inversión es una reordenación de los cromosomas en la que un segmento de un cromosoma se invierte de extremo a extremo (fig. 4). Esto ocurre cuando un único cromosoma sufre una rotura y una reordenación consigo mismo, lo que puede traducirse en la pérdida de un gen (o genes) porque la célula ya no puede leer sus instrucciones. La inversión de genes se produce con más frecuencia en la LMA que en la LLA.

La adición o la duplicación significa que hay un cromosoma o una parte de un cromosoma adicional, lo que puede hacer que haya demasiadas copias de determinados genes dentro de la célula. Esto puede suponer un problema, si uno o más de estos genes son oncogenes.

Perspectivas de futuro

La Alianza HARMONY recoge datos de toda Europa sobre siete neoplasias malignas hemáticas y trabaja para poner las bases de datos integrales, las herramientas de cartografiado y los análisis de datos a disposición de los profesionales sanitarios y organizaciones sociales y de pacientes. Su objetivo es crear una plataforma de Big Data que integrará y armonizará la información sobre neoplasias hemáticas malignas de más de 100 000 pacientes. Los datos contenidos en la base de datos permitirán la evaluación de nuevos biomarcadores, el análisis de genomas y la identificación de resultados clínicos pertinentes.

Módulo I: Entender la Leucemia Aguda

Bibliografía

Abdul-Hamid G. Classification of Acute Leukemia. Chapter 2011; DOI: 10.5772/19848

American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2019. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Accessed July 2019

American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2014>. Accessed July 2019

Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid Leukemia. *Seminars in Oncology* 2013; 40:666-675

Harmony Alliance. <https://www.harmony-alliance.eu/en/hematologic-malignancies>. Accessed July 2019

National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at: https://seer.cancer.gov/report_to_nation/infographics/incidence.html. Accessed October 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCNa). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Accessed July 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCNb). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf. Accessed July 2019

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

Datos generales

- La evaluación inicial de los pacientes con leucemia aguda tiene dos objetivos: 1) caracterizar los factores específicos de la enfermedad; 2) identificar los factores específicos del paciente. Ambas evaluaciones proporcionan importante información para las decisiones terapéuticas y la estratificación del riesgo.
- La anemia, la trombocitopenia y la neutrocitopenia son manifestaciones clínicas frecuentes de la leucemia aguda y son el resultado de la proliferación clónica de mieloblastos (en la LMA) y linfoblastos (en la LLA), que sustituyen a las células normales de la médula ósea.
- El diagnóstico de LMA y LLA se emite basándose en la presencia de un 20 % o más de blastos en la médula o la sangre periférica.
- En la LMA, la presencia de enfermedades concomitantes, la edad avanzada, las anomalías de cariotipo complejo, la quimioterapia previa o la exposición a la radiación y los antecedentes de trastornos autoinmunitarios o trastornos hemáticos previos se asocian con un aumento del riesgo.
- En la LLA, la edad del paciente, la cifra de leucocitos, el subtipo inmunofenotípico/citogenético y la presencia de enfermedad en el SNC se asocian con un aumento del riesgo.

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

A. Introducción

1. Visión general de la presentación clínica
2. Visión general de las prácticas diagnósticas habituales
3. Otras evaluaciones y prácticas del proceso diagnóstico
4. Enfermedad mensurable residual

B. Leucemia mieloide aguda

1. Cuadro clínico inicial y datos de la exploración física
2. Proceso diagnóstico
3. Esquema de clasificación
4. Factores pronósticos y estratificación del riesgo
5. Leucemia promielocítica aguda

C. Leucemia linfocítica aguda

1. Cuadro clínico inicial y datos de la exploración física
2. Proceso diagnóstico
3. Esquema de clasificación
4. Factores pronósticos y estratificación del riesgo
5. LLA en adolescentes y adultos jóvenes

D. Perspectivas de futuro en la leucemia aguda

Bibliografía

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

Introducción

Durante la última década el proceso diagnóstico y la evaluación de la leucemia aguda se han tornado cada vez más complejos debido, en parte, a la disponibilidad de técnicas analíticas nuevas y tecnológicamente avanzadas, en especial los estudios genéticos (fig. 1). Estas nuevas técnicas ofrecen una mejor caracterización de la leucemia aguda, que cuenta aproximadamente con 50 subtipos diferentes (Arber 2016). La integración de los datos clínicos con los resultados de las pruebas diagnósticas morfológicas, histológicas, de citometría de flujo y citogenéticas y moleculares son esenciales para emitir un diagnóstico integral y orientar la planificación del tratamiento.

La evaluación inicial de los pacientes con leucemia aguda tiene dos objetivos: 1) caracterizar los factores específicos de la enfermedad basados en anomalías carotípicas y moleculares, factores causantes como la exposición previa a tóxicos, que pueden proporcionar información sobre el pronóstico; e 2) identificar los factores específicos del paciente, incluida la evaluación de las enfermedades concomitantes, que podrían afectar a la capacidad de cada persona para tolerar el tratamiento. A la hora de decidir el tratamiento se tienen en cuenta los factores específicos de la enfermedad y del paciente (NCCN 2019b).

Visión general de la presentación clínica

Las manifestaciones clínicas frecuentes de la leucemia aguda son el resultado de la proliferación clónica de **mieloblastos** (en la LMA) y **linfoblastos** (en la LLA), que sustituyen a las células normales de la médula ósea, lo que causa una producción insuficiente de eritrocitos (anemia), trombocitos (trombocitopenia) y leucocitos funcionalmente normales (neutrocitopenia) (tabla 1).

Tabla 1: Manifestaciones clínicas frecuentes de la leucemia aguda en el cuadro clínico inicial del paciente

	Manifestación clínica
Anemia	Cansancio Debilidad Malestar general Palidez Disnea de esfuerzo
Trombocitopenia	Hemorragias de las mucosas Aparición de equimosis con facilidad Petequias y púrpura Hemorragias espontáneas (hematomas intracraneales, subdurales o intrabdominales)
Neutrocitopenia	Fiebre Susceptibilidad a infecciones

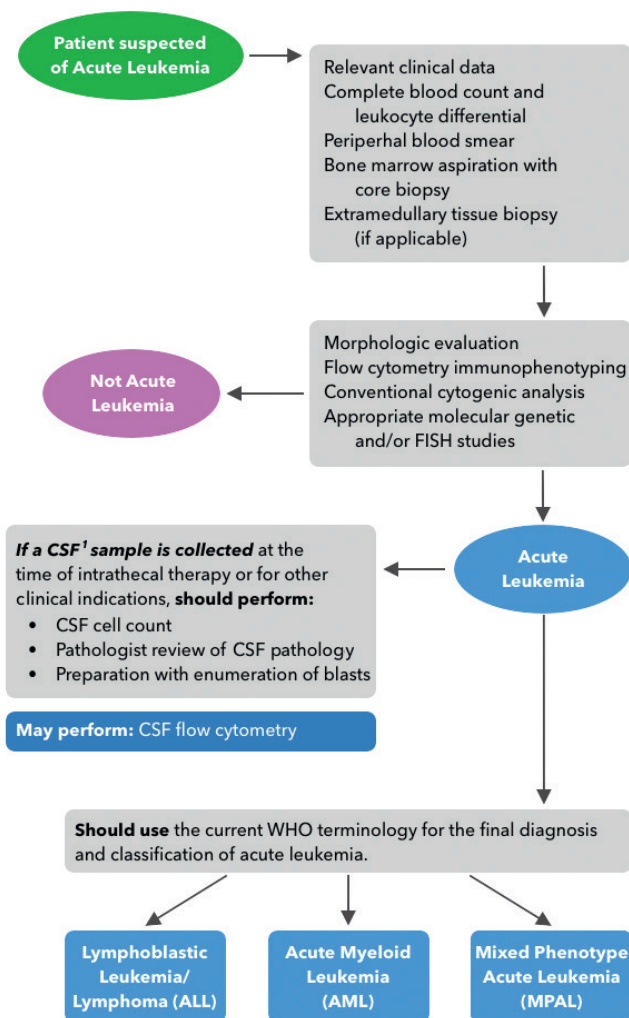


Figura 1: Proceso diagnóstico inicial de la leucemia aguda (Adaptado a partir de: Cessna (2017))

¹ CSF = LCR = líquido cefalorraquídeo es un líquido corporal transparente encontrado en el cerebro y en la médula espinal. Es producido por células endoteliales en los plexos coroideos de los ventrículos del cerebro, y absorbido en las granulaciones aracnoideas.

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

Cuadro clínico y localización afectada por la leucemia: la leucostasis es más frecuente en la LMA, mientras que la afectación a menudo se basa en el tipo de blastos leucémicos; la linfadenopatía se ve con más frecuencia en la LLA.

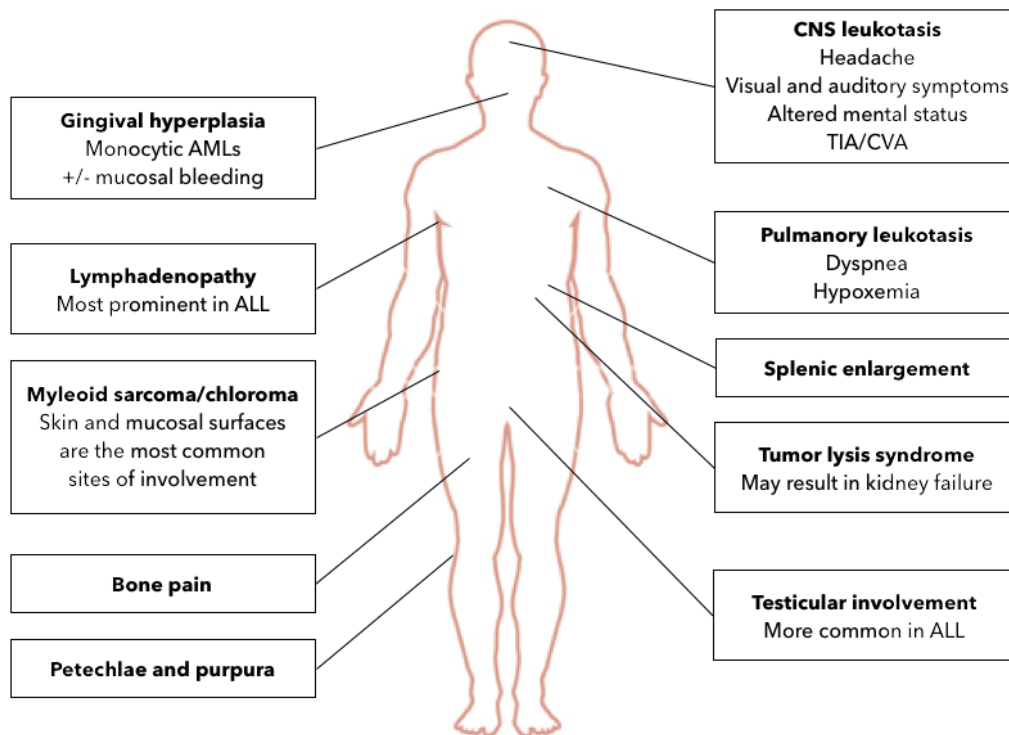


Figura 2. Localización anatómica de la posible afectación leucémica. LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; SNC, sistema nervioso central; AIT/ACV, accidente isquémico transitorio/accidente cerebrovascular. Adaptado a partir de: Duncan 2018.

Visión general de las prácticas diagnósticas habituales

El diagnóstico de leucemia aguda exige una anamnesis y una exploración física exhaustivas, así como una evaluación morfológica, la determinación de las características citoquímicas y fenotípicas inmunitarias y la evaluación de

las anomalías genéticas. Debe valorarse el estado funcional del paciente, con herramientas de evaluación, tales como la escala ECOG/OMS, como una indicación general de la capacidad para tolerar el tratamiento.

Para garantizar un diagnóstico preciso, se deben recopilar los datos clínicos pertinentes, los datos obtenidos en la exploración física y las pruebas de imagen, y entregárselos al anatomopatólogo.

Tabla 2

Datos clínicos, de utilidad en la emisión de un diagnóstico de leucemia aguda	La edad, el sexo y la raza del paciente, los antecedentes de cualquier trastorno hemático o enfermedades o síndromes predisponentes conocidos, cualquier neoplasia maligna anterior, la exposición a quimioterapia antineoplásica citotóxica, inmunoterapia, radioterapia y otras posibles sustancias tóxicas, cualquier manifestación clínica adicional de importancia diagnóstica o pronóstica.
Datos de la exploración física y las técnicas de imagen de utilidad para emitir un diagnóstico de leucemia aguda	Los datos de la exploración neurológica, la presencia de masas tumorales, otras lesiones tisulares, la presencia de organomegalia, incluidos testículos agrandados.

Fuente: Arber et al 2017

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

Evaluación morfológica

La evaluación morfológica e inmunofenotípica de sangre periférica y la médula ósea es un proceso fundamental para el diagnóstico de la leucemia aguda. El análisis de sangre periférica debe ponerse en relación con los resultados de un hemograma completo que incluya los trombocitos y la fórmula leucocitaria. El análisis de sangre periférica suele mostrar signos de insuficiencia medular, incluida **anemia, trombocitopenia y neutrocitopenia**. Suele haber presencia de blastos, pero el número varía enormemente. Es necesario analizar la biopsia con aguja gruesa de la médula ósea y la biopsia aspirativa para estratificar el riesgo y orientar las decisiones terapéuticas (NCCN 2019b).

Por lo general, un diagnóstico de leucemia aguda exige que al menos haya un 20 % de blastos en la sangre periférica o la médula ósea. Las tinciones citoquímicas pueden ser útiles para identificar los linajes de los blastos. El linaje mielóide o linfóide se determina con mayor frecuencia con una citometría de flujo multiparamétrica (CFM). Junto con la **citomorfología** y la **citoquímica**, el inmunofenotipado de la **citometría de flujo** de una biopsia aspirativa de la médula ósea es esencial para definir el linaje de las células leucémicas e identificar las características fenotípicas poco habituales que dan pistas sobre los tipos concretos de leucemia aguda (Singh 2018). Unos perfiles **inmunofenotípicos** concretos se han asociado con un pronóstico o unas anomalías moleculares y citogenéticas

únicas. La inmunohistoquímica de una biopsia aspirativa de la médula ósea es otra prueba diagnóstica utilizada para identificar la morfología y puede ser de utilidad si la biopsia aspirativa es insuficiente debido a varios motivos, como fibrosis de la médula o una médula abarrotada.

Análisis citogenético

El análisis citogenético de la biopsia aspirativa de médula ósea o sangre periférica se realiza para evaluar si los cromosomas presentan alguna anomalía, como translocación, inversión, deleción o adición/duplicación de un cromosoma. Puesto que tanto la LMA como la LLA son causadas por una serie de anomalías genéticas adquiridas, la presencia de estas se debe evaluar mediante las pruebas de cariotipado de los cromosomas en metafase con bandas G (citogenética convencional) y la hibridación in situ con fluorescencia de células en interfase (FISH). La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) es una prueba muy sensible para detectar cambios en los genes y los cromosomas que son demasiado pequeños para ser detectados mediante el cariotipado.

Tabla 3: Análisis realizados con frecuencia para diagnosticar la leucemia aguda

Análisis	Finalidad
Citoquímica	Las células de la muestra de médula ósea se tiñen para detectar el tipo de proteínas de las células
Inmunofenotipado	Detecta qué tipo de célula está presente mediante el análisis de las proteínas de la superficie de las células; con frecuencia, las proteínas de superficie son objetivo del tratamiento IHQ (Inmunohistoquímica): supone la adición de un marcador químico a las células obtenidas en la biopsia; las células se estudian con un microscopio Citometría de flujo: Tinte sensible a la luz que se añade a las células obtenidas a partir de sangre periférica o la médula ósea; las células atraviesan a continuación una máquina que mide las proteínas de la superficie celular
Citogenética	Análisis para detectar los defectos de los cromosomas; los resultados ayudan a confirmar y predecir el resultado del tratamiento Cariotipo: método estándar de análisis de los cromosomas para detectar anomalías cromosómicas asociadas a neoplasias malignas; evaluar el número de cromosomas (deben ser 23 pares) y los trozos de cromosomas ausentes FISH: tintes de color especial que se unen al ADN para evaluar defectos concretos previamente especificados, como la translocación o la inversión de cromosomas
Análisis molecular	Prueba de los genes y sus productos (proteínas) para detectar genes de fusión creados por translocaciones; los resultados se utilizan para predecir la evolución y el plan de tratamiento. Los genes analizados son FLT3, NPM1, CEBPA, IDH1, IDH2, TP53, KIT, ASXL1, RUNX1
RCP (reacción en cadena de la polimerasa)	Método molecular utilizado para analizar una secuencia corta de ADN y detectar mutaciones concretas previamente especificadas

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

Otras prácticas de evaluación y del proceso diagnóstico

Puesto que la coagulopatía es frecuente en el momento de la aparición de muchas leucemias, se recomienda evaluar el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial y la actividad del fibrinógeno como parte de la evaluación inicial y antes de llevar a cabo cualquier procedimiento invasivo.

Debe realizarse el tipificado del **complejo principal de histocompatibilidad** (HLA), así como una evaluación temprana y una búsqueda de un familiar o un donante alternativo en todos los pacientes con diagnóstico reciente de leucemia aguda para los que se estudie la posibilidad del trasplante de células madre [Consúltense los módulos 3 y 4 para obtener más información sobre las opciones de tratamiento].

Además del hemograma completo, con frecuencia se realizan otros análisis durante el proceso diagnóstico del paciente con sospecha de leucemia aguda, como: un perfil metabólico completo, ácido úrico y lactato deshidrogenasa séricos, pruebas funcionales hepáticas, perfil del **síndrome de lisis tumoral** (SLT), medición del ácido úrico, análisis de orina y hepatitis B y C y pruebas de anticuerpos del VIH y citomegalovirus (CMV). Se debe evaluar la presencia de infecciones oportunistas en todos los pacientes según sea apropiado (NCCN 2019a; NCCN 2019b). Los factores de riesgo, como la existencia de una cardiopatía o una edad avanzada, exigen una evaluación más exhaustiva caso por caso. Si se sospecha enfermedad extramedular, incluida enfermedad del sistema nervioso central (SNC), se recomienda realizar una PET/TC o una RMN. Los pacientes con signos o síntomas significativos en el SNC en el cuadro clínico inicial se deben valorar con una herramienta de evaluación diagnóstica apropiada, como una punción lumbar o una RMN.

Debido a la relación entre el estado general y el resultado del tratamiento, se debe llevar a cabo una evaluación que identifique a los pacientes que puedan no ser aptos para la quimioterapia intensiva. Estas pruebas incluyen la evaluación del rendimiento físico, las enfermedades concomitantes y la función cognitiva (Pettit 2015). Se han creado diversos modelos pronósticos para estratificar el riesgo y predecir la evolución de los pacientes sometidos a quimioterapia de inducción basándose en las características del paciente y la enfermedad. Aunque las enfermedades concomitantes, el estado funcional, la salud emocional, el rendimiento cognitivo, la polimedicación, el apoyo social y la presencia de síndromes geriátricos varían enormemente entre ancianos de la misma edad cronológica, a menudo las decisiones terapéuticas se basan únicamente en la edad cronológica. En la actualidad no existe un método de referencia para la evaluación del buen o el mal estado de salud o de la debilidad. En los pacientes ancianos, la

evaluación geriátrica puede resultar de utilidad para valorar las características individuales del paciente de forma estandarizada (Klepin 2019) a fin de planificar mejor el tratamiento personalizado.

Los pacientes y sus parejas deben recibir asesoramiento sobre fertilidad y se deben comentar las opciones de conservación con todos los pacientes.

Enfermedad mensurable residual

La enfermedad mensurable residual (EMR, anteriormente denominada enfermedad mínima residual) hace referencia a la enfermedad submicroscópica. La EMR puede ayudar a predecir la eficacia de un tratamiento y a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de recidiva, lo que permite aplicar tratamientos adicionales o en fases más tempranas. Cada vez más datos sugieren que la capacidad de identificar la enfermedad residual muy por debajo del umbral del 5 % de blastos basado en la morfología es importante para definir la clasificación del riesgo (Schoorhuis 2018).

Se utilizan diversos métodos para evaluar la EMR, incluida la citometría de flujo multiparamétrica (CFM), la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RCPc-TR), la secuenciación de próxima generación (NGS) y la RCP digital. La detección de la EMR se relaciona de manera significativa con el desenlace clínico en la leucemia aguda. El análisis de la EMR puede hacerse en diferentes momentos durante el tratamiento de la leucemia aguda basándose en los factores específicos de la enfermedad.

Diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA)

Cuadro clínico inicial y datos de la exploración física

Los datos analíticos más frecuentes en el momento del diagnóstico en pacientes con sospecha de padecer LMA se recogen en la **tabla 4**.

Proceso diagnóstico para la LMA

El proceso diagnóstico inicial para los pacientes con sospecha de padecer LMA consiste en una anamnesis y una exploración física exhaustivas (fig. 3). Los análisis y procedimientos específicos usados con frecuencia en el proceso diagnóstico se explican en la sección anterior «Visión general de las prácticas diagnósticas habituales».

Según la clasificación de 2016 de la OMS, el diagnóstico

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

de LMA se emite basándose en la presencia de un 20 % o más de blastos en la médula o la sangre periférica. No obstante, se puede diagnosticar LMA con menos del 20 % de blastos en pacientes con anomalías citogenéticas recurrentes, como t(15:17), t(8:21), t(16:16) o inv(16), lo que subraya la importancia de identificar determinadas anomalías genéticas recurrentes a la hora de diagnosticar la LMA (Arber 2016; Döhner 2017). Los resultados del proceso diagnóstico ayudan a definir la estratificación del riesgo y a orientar la terapia.

Tabla 4: Datos analíticos frecuentes en el momento de diagnóstico de la LMA

Signo	LMA
Trombocitos	Bajo en más del 90 %
Anemia	Grave en más del 90 %
Cifra de leucocitos	Alta en el 60 % Normal o baja en el 40 %
Fórmula leucocitaria	Muchos mieloblastos
Linfadenopatía	Presencia ocasional
Esplenomegalia	En el 50 %
Otros signos	SNC rara vez afectado

Fuente: Arber et al 2017

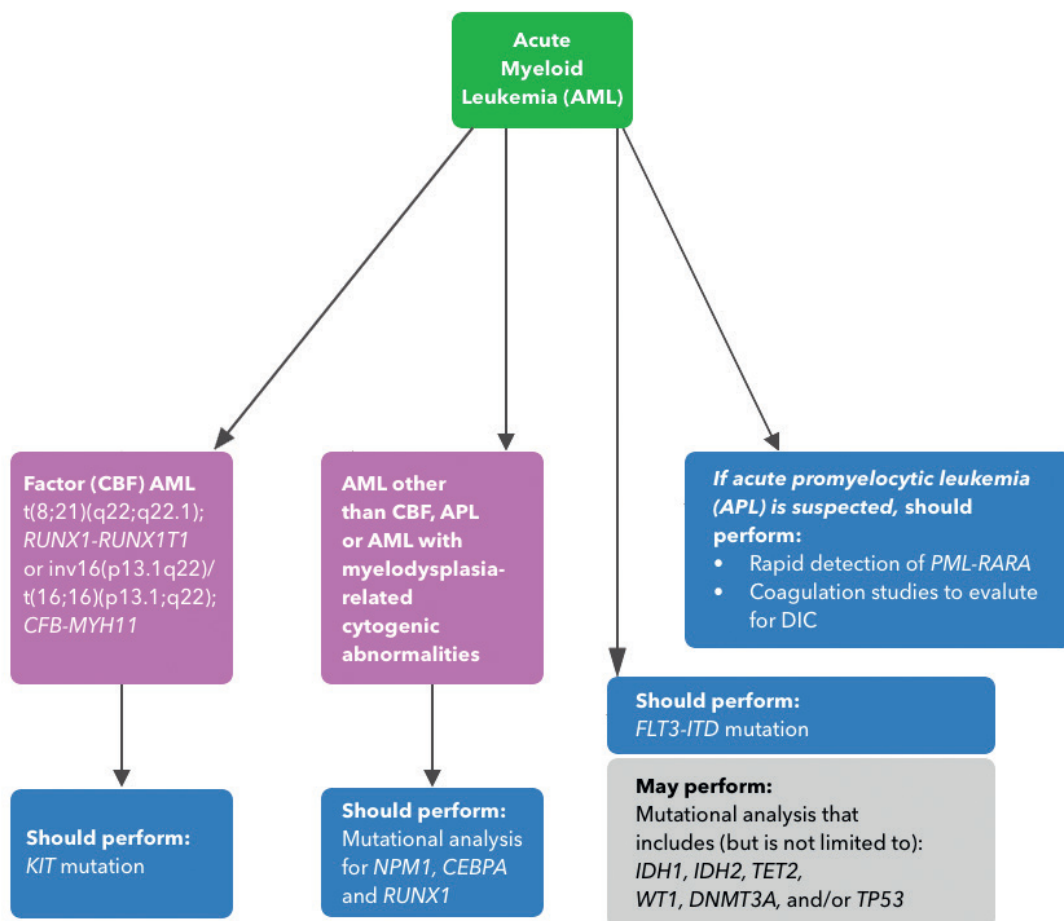


Figura 3. Proceso diagnóstico inicial de la leucemia mieloide aguda

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

Los análisis realizados con frecuencia para diagnosticar y, posteriormente, clasificar la LMA son:

- Hemograma completo, incluidos trombocitos y fórmula leucocitaria, así como tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y actividad del fibrinógeno
- Ácido úrico y lactato deshidrogenasa séricos
- Biopsia por punción con aguja gruesa y biopsia aspirativa de la médula ósea (incluidos inmunofenotipado y citoquímica)
- Análisis citogenético de la médula ósea (cariotipo, posiblemente hibridación in situ con fluorescencia [FISH])
- Análisis de mutaciones genéticas en c-KIT, FLT3-ITD, FLT3TKD, NPM1, CEBPA, IDH1/IDH2, RUNX1, ASXL1 y TP53

Aunque la afectación de la sangre periférica es frecuente, la infiltración de órganos, con mayor frecuencia el cerebro o los pulmones, es poco frecuente en la LMA y se ve en la mayoría de las ocasiones en los pacientes con grandes cifras de blastos (p. ej., > 50 000/µl) (Estey 2018).

Esquema de clasificación de la LMA

La clasificación y la comprensión de la LMA han avanzado desde un mero interés por las características morfológicas, citogenéticas y fenotípicas hasta un mayor énfasis en las anomalías genéticas moleculares. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la LMA en términos de entidades morbosas clasificadas por subgrupos genéticos citogenéticos y moleculares.

Es importante señalar que la detección de estas anomalías genéticas, como las reordenaciones cromosómicas o mutaciones de genes, es crucial en la LMA y que estas diferentes entidades conllevan pronósticos e implicaciones terapéuticas distintos.

En los últimos años, se han producido importantes avances en el conocimiento del panorama genómico de la LMA. También ha habido un rápido avance a la hora de identificar los diferentes tipos de mutaciones y comprender su importancia clínica y, en muchos casos, crear terapias específicas dirigidas a dichas anomalías. Las directrices de la European LeukemiaNet (ELN) de 2017 para el diagnóstico y el abordaje de la LMA en adultos recomiendan llevar a cabo una detección sistemática de los pacientes para identificar las mutaciones en el momento del diagnóstico (Döhner 2017). El análisis molecular de estas anomalías no solo tiene valor pronóstico, sino que puede contribuir a un enfoque más personalizado del abordaje del paciente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un sistema de clasificación para la leucemia aguda basado en la premisa de que la clasificación clínicamente significativa utiliza una combinación de características morfológicas, citoquímicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas para definir entidades morbosas de importancia clínica. Según el sistema de clasificación de la OMS, la LMA puede dividirse, en términos generales, en tres grupos principales: un grupo definido genéticamente (LMA con anomalías genéticas recurrentes), un grupo definido biológicamente (LMA con cambios relacionados con SMD o LMA secundaria a tratamiento anterior) y un grupo basado en la morfología celular y el origen del linaje (LMA, o LMA sin especificar) (fig. 4).

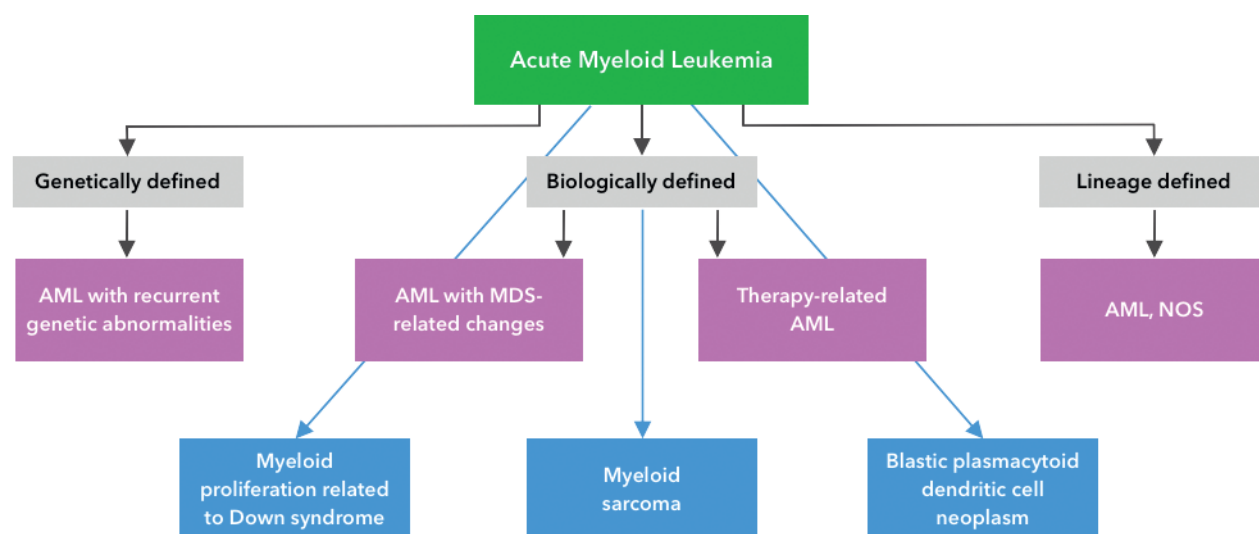


Figura 4: Principales categorías de LMA basadas en la clasificación de la OMS de 2008 (Adaptado a partir de: Singh 2018) LMA, leucemia mieloide aguda; SMD, síndrome mielodisplásico; SE, sin especificar

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

En 2016, la OMS amplió la clasificación de anomalías genéticas recurrentes y ahora se identifican siete subtipos de LMA con anomalías citogenéticas recurrentes (fig. 5).

LMA con t(8;21)(q22;q22), (LMA 1/ETO); LMA con eosinófilos anómalos en la médula ósea e inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13)(q22), (CBFB/MYH11);
LPA con LMA/RAR α ;
LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3), (MLLT3-KMT2A);
LMA con t(6;9)(p23;q34.1), (DEK-NUP214);
LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2), (GATA2, MECOM);
LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3q133), (RBM15-MKL1),
LMA con BCR-ABL1;
LMA con mutación del NPM1;
LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA. LMA con mutación del RUNX1

Figura 5: LMA con anomalías genéticas recurrentes (Arber 2016)

La LMA con mutación del NPM1, con una frecuencia aproximada del 30 %, representa el mayor grupo de anomalías genéticas (Bullinger 2017). Las anomalías genómicas que subyacen en la LMA en pacientes ancianos no se han descrito tan bien y parece haber un desplazamiento hacia unos grupos genómicos menos favorables con el aumento de la edad (Bullinger 2017).

Factores pronósticos y estratificación del riesgo en la LMA

Una evaluación precisa del pronóstico es clave para el abordaje de la leucemia aguda. La estratificación del riesgo permitirá la determinación del tratamiento más apropiado, lo que incluye el hecho de tomar una decisión sobre el trasplante de células madre hematopoyéticas. Determinadas variables citogenéticas y del paciente pueden repercutir en el pronóstico.

La presencia de enfermedades concomitantes y diversos factores del anfitrión pueden afectar negativamente a los resultados del tratamiento. Por ejemplo, los pacientes de entre 60 y 65 años son más susceptibles de padecer complicaciones derivadas del tratamiento (en concreto, infecciones graves) que los pacientes más jóvenes, lo que contribuye a un mayor riesgo de desenlace desfavorable. Las enfermedades preexistentes, como la diabetes, la cardiopatía coronaria o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pueden contribuir a un riesgo elevado. Otros factores de riesgo que pueden afectar al pronóstico son:

- Antecedentes de tabaquismo, tratamiento anterior con quimioterapia, exposición a radiación

- Trastornos autoinmunitarios (es decir, artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmunitaria, colitis ulcerosa)
- Anomalías de cariotipo complejo (> 3)
- Cariotipo monosómico (Fey 2013)

Aunque con frecuencia la información citogenética se desconoce al iniciar el tratamiento en los pacientes con LMA de novo, el cariotipo representa el factor pronóstico aislado más importante para predecir las tasas de remisión, los riesgos de recidiva y la supervivencia global (SG) (NCCN 2019b). Por tanto, el cariotipado completo y el análisis citogenético FISH son procedimientos diagnósticos importantes en la LMA. Basándose en un análisis retrospectivo de grandes estudios, entre el 40 y el 50 % de los pacientes con LM de novo tienen un cariotipo normal, que se asocia con un riesgo intermedio en términos de resultados de supervivencia.

La European LeukemiaNet (ELN) creó un sistema de clasificación del riesgo genético para la LMA con tres grupos (Döhner 2017). Esta estratificación clasifica el riesgo basándose en categorías genéticas como «bajo», «intermedio» y «alto». Esta estratificación se creó originalmente para uniformar la notificación de anomalías genéticas y ponerlas en relación con las características y resultados clínicos en la LMA con el fin de normalizar la evaluación del riesgo.

Aunque las lesiones genómicas contribuyen enormemente a la predicción de la supervivencia sin acontecimientos y la SG en la LMA, los modelos usados para predecir si un paciente entrará en remisión o su esperanza de vida solo son correctos en entre un 75 % y un 80 % de los casos (Döhner 2017). Además, el impacto en el pronóstico de muchos marcadores genéticos depende del contexto: el efecto de una determinada anomalía depende de la presencia o la ausencia de otra (Döhner 2017).

Leucemia promielocítica aguda (LPA)

La LPA es un subtipo de LMA de gran malignidad que comprende aproximadamente el 10 % de los casos de LMA (NCCN 2019b). La LPA tiene una morfología y una presentación clínica diferentes que pueden asociarse a una gran mortalidad en fases tempranas debido a una coagulopatía potencialmente mortal. Aunque la LMA normalmente se presenta en pacientes de más de 65 años, la LPA suele aparecer en edades más tempranas. La LPA puede ser de novo o relacionada con el tratamiento (NCCN 2019b). Algunas de las características de la LPA que se han notificado son: la edad promedio en el diagnóstico es de 47 años con una mayor incidencia en las mujeres; la mutación única t(15;17) es la más frecuente; la tasa de remisión es de aproximadamente el 80 - 98 % (Platzbaker 2017, Rashidi 2013).

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

Proceso diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Presentación clínica y datos de la exploración física en la LLA

La presentación clínica de la LLA normalmente es inespecífica y puede incluir cansancio o letargo, síntomas generales (p. ej. fiebres, sudoración nocturna, pérdida de peso), disnea, mareo, infecciones y facilidad para la aparición de hematomas o hemorragias. Los datos analíticos más frecuentes en el momento del diagnóstico en pacientes con sospecha de padecer LLA se recogen en la **tabla 5**.

Proceso diagnóstico para la LLA

El proceso diagnóstico inicial para los pacientes con sospecha de padecer LLA consiste en una anamnesis completa y una exploración física exhaustivas (fig.6). Los análisis y procedimientos específicos usados con frecuencia

Tabla 5: Datos analíticos frecuentes en el momento del diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda

Signo	LLA
Trombocitos	Bajo en más del 80 %
Anemia	Grave en más del > 90%
Cifra de leucocitos	Alta en el 50% Normal o baja en el 50%
Fórmula leucocitaria	Muchos linfoblastos
Linfadenopatía	Normalmente presente
Esplenomegalia	En el 60%
Otros signos	Sin profilaxis, afectación frecuente del SNC

SNC, sistema nervioso central
Fuente: Arber et al 2017

en el proceso diagnóstico se explican en la sección anterior «Visión general de las prácticas diagnósticas habituales».

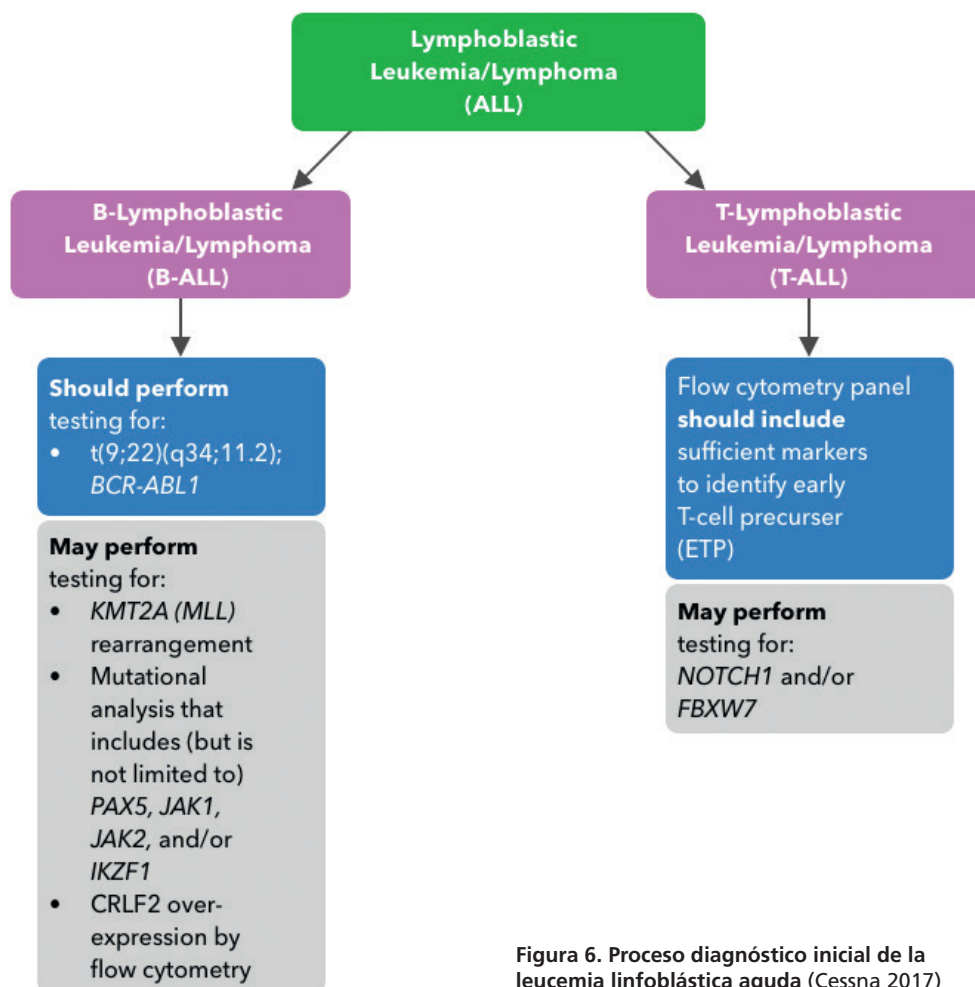


Figura 6. Proceso diagnóstico inicial de la leucemia linfoblástica aguda (Cessna 2017)

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

Por lo general, el diagnóstico de LLA exige la demostración de un 20 % o más de **linfoblastos** al analizar el material de una biopsia por punción y una biopsia aspirativa de la médula ósea (NCCN 2019a). El resultado de los procedimientos diagnósticos morfológicos, **inmunofenotípicos** y moleculares en la LLA sirve para:

- Confirmar el diagnóstico de LLA
- Distinguir la LLA de precursores de linfocitos B de la LLA de linfocitos T
- Distinguir la leucemia de Burkitt de la LLA de precursores de linfocitos B
- Distinguir la LLA con presencia del cromosoma Filadelfia (Ph+) de la LLA sin cromosoma Ph (Ph-)
- Reducir el tiempo hasta el inicio del tratamiento

Además de los procedimientos del proceso diagnóstico inicial recomendados para la leucemia aguda, se debe someter a los pacientes con sospecha de padecer LLA a pruebas funcionales renales y hepáticas, un perfil de **coagulación intravascular** diseminada y un perfil de **síndrome de lisis tumoral**, análisis de orina y de hepatitis B/C y evaluaciones de los anticuerpos contra el VIH y citomegalovirus (CMV). Se debe plantear la posibilidad de realizar las pruebas de adquisición de imágenes apropiadas (p. ej., TC/RMN de la cabeza con contraste) para detectar enfermedad meníngea, cloromas o hemorragias en el sistema nervioso central en el caso de los pacientes con signos o síntomas neurológicos en el momento del diagnóstico. Debe realizarse una evaluación minuciosa para detectar signos de infección activa. Las mujeres deben realizarse una prueba de embarazo y se debe evaluar a los hombres para detectar la afectación testicular, lo que incluye una radiografía del escroto según se indique (la afectación testicular es frecuente en los casos de LLA de linfocitos T). Además, puesto que muchos protocolos terapéuticos incluyen el uso de una antraciclina, se debe considerar la posibilidad de realizar una ecocardiografía o una gammagrafía cardíaca en el momento del proceso diagnóstico inicial.

Esquema de clasificación de la LLA

La LLA puede presentarse como leucemia cuando las células neoplásicas (linfoblastos) afectan a la sangre y la médula ósea (≥ 25 % de los blastos de la médula ósea) o como linfoma si los blastos infiltran principalmente el tejido extramedular. Existen muchos tipos de LLA que se diferencian según las características de los linfoblastos. La European LeukemiaNet ha creado una clasificación de la LLA basada en el inmunofenotipo de los linfoblastos cuando se analiza mediante citometría de flujo.

Aproximadamente el 75 % de los adultos con LLA padece los subtipos de la estirpe de linfocitos B, el 25 % restante presenta LLA de la estirpe de linfocitos T.

Tipo y subtipo	Frecuencia en adultos
LLA de linfocitos B	
• Pro-B o pre-pre-B	20%
• Frecuente	40%
• Pre-B	10%
• Linfocitos T maduros	5%
LLA de linfocitos T	25%
• Pro-T	
• Pre-T	
• Tímica-cortical	

Fuente: European LeukemiaNet. Disponible en: <https://www.leukemia-net.org/content/patients/leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf>. Último acceso: julio de 2019

Por tanto, la LLA puede dividirse en dos grupos principales y dos subgrupos. Los dos grupos principales son (**fig. 7**):

La LLA de linfocitos B (LLA-B): se caracteriza por la presencia de marcadores característicos de los linfocitos B normales en la superficie de las células.

La LLA de linfocitos T (LLA-T): se caracteriza por la presencia de marcadores característicos de los linfocitos T en la superficie de las células.

Estos dos subgrupos de LLA se diferencian claramente de otros tipos por sus características. El tratamiento de estas formas de LLA es muy diferente del de otros tipos.

LLA con cromosoma Filadelfia (LLA Ph+): tipo de LLA en el que se produce un intercambio de genes entre los cromosomas 9 y 22 (**fig. 8**). Esta es la alteración o translocación más frecuente de cromosomas en la LLA y conduce a la producción de proteínas anómalas, que participan en la aparición de la LLA Ph-. La LLA Ph- es más frecuente en adultos ancianos; la respuesta a la quimioterapia convencional es mala, aunque los tratamientos más recientes han mejorado el pronóstico (**véase el módulo 4**).

LLA de Burkitt: un tipo de LLA en la que existe una alteración entre los cromosomas 8 y 14. Este subtipo, también denominado LLA de precursores B maduros, tiene una incidencia de menos del 5 % de todos los casos de LLA. La LLA de precursores B maduros ha demostrado una buena respuesta a la quimioterapia.

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

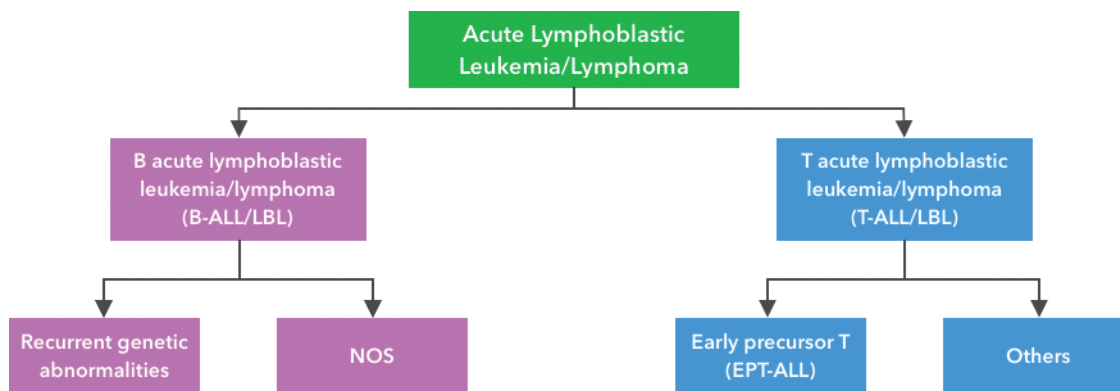


Figura 7. Vista general de la clasificación de la leucemia linfoblástica aguda (Adaptado a partir de: Singh 2018) LLA-PIT, leucemia linfoblástica aguda de precursores inmaduros de linfocitos T; LBL, linfoma linfoblástico, SE, sin especificar

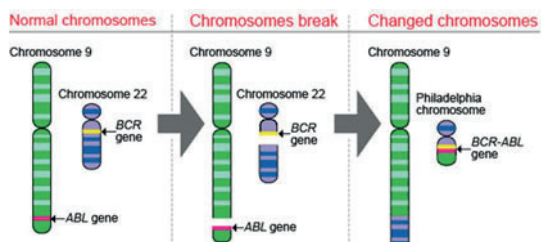


Figura 8. Cromosoma Filadelfia. El cromosoma Filadelfia está formado por una translocación entre partes de los cromosomas 9 y 22 y contiene el gen de fusión BCR-ABL1 anómalo.

Factores pronósticos y estratificación del riesgo en la LLA

Diversos factores específicos del paciente y relacionados con la enfermedad pueden tener importancia en el pronóstico de los pacientes con LLA. Aunque la edad avanzada, una cifra de leucocitos inicial elevada y la afectación del SNC se consideran factores pronósticos de importancia clínica (NCCN 2019a; Terwilliger 2017), la presencia del cromosoma Filadelfia, t(9:22), es el factor de riesgo más importante.

- Edad: los pacientes de más de 60 años presentan particularmente malos resultados
- Presencia de metástasis en el cerebro o la médula espinal
- Presencia de cambios en los genes, incluido el cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), una translocación entre los cromosomas 4 y 11, una translocación que afecta al cromosoma 14, amplificación de parte del cromosoma 21, < 44 cromosomas (hipodiploía), ≥ 5 cambios cromosómicos (cariotipo complejo)

- Cifra de leucocitos alta en el momento del diagnóstico ($> 30 \times 10^9$ en el caso de la LLA-B o $>100 \times 10^9$ en el caso de la LLA-T)
- Tratamiento previo o recidiva
- MRD + después de la terapia antileucemia, especialmente en pacientes no tratados previamente.

Aunque el proceso diagnóstico identifica algunos subconjuntos de alto riesgo, el pronóstico individual, sin embargo, se refina mucho mediante la dinámica de la respuesta de la LLA. Por ejemplo, los pacientes que no presentan factores de riesgo se definen como con riesgo normal. La edad avanzada, la reducción de la tolerancia a los tratamientos y una cifra de leucocitos más alta en la presentación se reconocen universalmente como variables de riesgo independientes que predicen una tasa más baja y una duración más breve de la remisión completa (Hoelzer 2016). La cinética de la respuesta al tratamiento inicial también está reconocida y cada vez se utiliza más como información para el pronóstico.

La importancia de la estratificación del riesgo para identificar el tratamiento apropiado y ayudar a predecir la respuesta a este subraya la necesidad de un enfoque diagnóstico rápido, pero integral en la LLA.

Las tasas de curación y la supervivencia en la LLA han mejorado en las últimas décadas, algo que se debe en gran medida a la incorporación de protocolos terapéuticos pediátricos en la población adulta, los avances en el conocimiento de la genética molecular y la patogénesis de la enfermedad, la incorporación de la terapia adaptada al riesgo, la aparición de nuevos fármacos selectivos y el alotrasplante de células hematopoyéticas. En la actualidad, la supervivencia relativa a los cinco años es del 35 % para todas las LLA (American Cancer Society,

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

2019). En vista del mal pronóstico asociado a la LLA Ph+ y la amplia disponibilidad de fármacos especialmente dirigidos a la cinasa BCR-ABL, la estratificación del riesgo inicial para todos los pacientes se basa en la presencia o la ausencia de la translocación cromosómica t(9:22) o la proteína de fusión BCR-ABL.

LLA en adolescentes y adultos jóvenes (AAJ)

En la LLA, se define a los pacientes adultos como aquellos de 40 años o más; los adolescentes y adultos jóvenes (AAJ) se suelen definir como los que tienen una edad comprendida entre los 15 y los 39 años. La supervivencia global (SG) a los 5 años de los AAJ con LLA ha mejorado. La información de la base de datos de la SEER muestra una SG del 61 % en esta población. La tasa de curación de la población de AAJ sigue siendo inferior a la de los niños, aunque se han observado mejoras sustanciales con la reciente adopción de los tratamientos pediátricos. A este respecto, los pacientes AAJ representan una población única, porque pueden recibir tratamiento basado en un protocolo pediátrico o en uno adulto, dependiendo de las prácticas del centro. Los datos sugieren que la supervivencia sin acontecimientos (SSA) de los pacientes AAJ de entre 15 y 21 años tratados con un protocolo pediátrico ha mejorado de manera sustancial en comparación con la de los pacientes de la misma edad tratados con protocolos para adultos con LLA. Sin embargo, en comparación con los niños, los pacientes AAJ presentan una menor frecuencia de anomalías cromosómicas o citogenéticas de bajo riesgo, como hiperdiploidía o ETV6-RUNX1 y una mayor incidencia de una citogenética de alto riesgo, lo que incluye una LLA con cromosoma Filadelfia, hipodiploidía y cariotipo complejo, y una mayor incidencia de LLA-PLT (NCCN 2019a).

Perspectivas de futuro en la leucemia aguda

Los bancos de datos de conocimientos basados en la genómica y los modelos de predicción de resultados se convertirán en valiosas herramientas para identificar los genes pertinentes de la enfermedad. El uso de nueva información genética para fundamentar la práctica clínica es un campo activo de investigación. Dada la enorme heterogeneidad genómica de la enfermedad, es probable que haya que realizar estudios en varios miles de pacientes para conseguir la significación clínica de la compleja arquitectura genética y delinear de qué modo puede usarse la identificación de las mutaciones para orientar la toma de decisiones clínicas. Aunque los nuevos enfoques terapéuticos dirigidos resultan prometedores para mejorar la respuesta de los pacientes, es importante que los sistemas de predicción de la respuesta basados en la genómica se mantengan flexibles y adaptables para reflejar estos avances de los tratamientos y los cambios en el seguimiento de la enfermedad (Bullinger 2017).

El campo de las posibilidades tecnológicas para medir la EMR de forma más exacta también se está ampliando con rapidez y ha empezado a ofrecer la posibilidad de capturar la heterogeneidad de la leucemia al nivel de una sola célula.

Los avances en la medicina, la farmacogenómica y la tecnología harán posible la optimización del tratamiento al centrarse en los caracteres genéticos y el crecimiento tumoral para personalizar las opciones terapéuticas.

Módulo II: Emisión de un diagnóstico de Leucemia Aguda como base para las decisiones terapéuticas

Bibliografía

- Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M et al. Initial diagnostic workup of acute Leukemia: Guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141:1342-1393
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute Leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391-2405
- Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid Leukemia diagnosis and pathways. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:934-946
- Cessna MH, Wang SA. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia. American Society of Hematology. Available at: <https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Reference.aspx#a3>. Accessed July 2019
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424-447
- Duncan DL, Montgomery ND, Foster MC, Zeidner J. Clinical Manifestations of Acute Leukemia. In *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Ed Emadi A, Karp JE. NY: demosMedical 2018
- Estey EH. Acute myeloid Leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 2018; 93:1267-1291
- Fey MF, Buske C, et al. Acute myeloblastic leukemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24 (Supplement 6): vi138-vi143
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Supplement 5): v69-v82
- Klepin HD, Estey E, Kadia T. More versus less therapy for older adults with acute myeloid Leukemia: new perspectives on an old debate. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2019: 39:421-432
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019a). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019b). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019
- Pettit K, Odenike O. Defining and treating older adults with acute myeloid Leukemia who are ineligible for intensive therapies. *Frontiers in Oncology*. 2015; <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00280>
- Rashidi A, Fisher SI. Therapy-related acute promyelocytic Leukemia: a systematic review. *Med Oncol* 2013;30:625.
- Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNew MRD Working Party. *Blood* 2018; 131:1275-1291
- Singh ZN, Chen QC. Pathology, Classification, and Methodologies. In *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Ed Emadi A, Karp JE. NY: demosMedical 2018
- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic Leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* 2017; 7(6):e577
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute Leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937-951

Datos generales

- El mayor conocimiento del estado de mutación de diversos genes antes del tratamiento ha permitido administrar un tratamiento dirigido en algunos pacientes; en la actualidad, el tratamiento se ha convertido en algo muy personalizado.
- Probablemente los parámetros fisiológicos sean mejores predictores de la tolerancia a la quimioterapia que la edad cronológica.
- La terapia de inducción de referencia se denomina 7 + 3 y es un tratamiento basado en una antraciclina y citarabina. El objetivo del tratamiento es eliminar todas las células leucémicas detectables y restablecer la hematopoyesis normal.
- La leucemia mieloide aguda afecta predominantemente a adultos ancianos y, aunque el pronóstico general es relativamente malo para esta población, la mayoría de los pacientes mejora con el tratamiento.
- El principal motivo por el que los pacientes no se curan es la resistencia al tratamiento, que a menudo se manifiesta como una recaída desde la remisión, en lugar de como mortalidad relacionada con el tratamiento, cuya incidencia está en declive.
- La leucemia promielocítica aguda puede ser mortal; se debe iniciar un tratamiento con tretinoína y tomar medidas para contrarrestar la coagulopatía antes incluso de emitir un diagnóstico.

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

- A. Introducción¹
 - 1. Visión general de las estrategias terapéuticas
 - 2. Análisis de los factores relacionados con el paciente a la hora de decidir el tratamiento
 - 3. Análisis de los factores relacionados con la enfermedad a la hora de decidir el tratamiento
- B. Quimioterapia antineoplásica de inducción
- C. Terapia intensiva posremisión
 - 1. Consolidación intensiva convencional
 - 2. Quimioterapia intensiva seguida de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas
 - 3. Acondicionamiento seguido de trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas
 - a. Acondicionamiento mieloablativo en comparación con acondicionamiento de intensidad reducida
 - 4. Enfermedad mensurable residual
- D. Tratamiento de las recidivas y las neoplasias primarias resistentes al tratamiento
- E. Estrategias terapéuticas para pacientes ancianos con buen estado general
- F. Estrategias terapéuticas para pacientes ancianos con mal estado general. Nuevos enfoques para el tratamiento de la LMA Inmunoterapia
- H. Estrategias terapéuticas para la leucemia promielocítica aguda
 - 1. Abordaje de la coagulopatía
 - 2. Abordaje de la hiperleucocitosis
 - 3. Tratamiento inicial de la leucemia promielocítica aguda
- I. Tratamiento para la leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento
- J. Tratamiento sintomático
- K. Abordaje de las crisis en fases tempranas
 - 1. Síndrome de lisis tumoral
 - 2. Hiperleucocitosis, leucostasis
 - 3. Neutropenia febril
- L. Repercusiones en la asistencia derivadas de los fármacos utilizados habitualmente en la LMA

Bibliografía

Apéndice 1: Criterios de respuesta en LMA

Apéndice 2: Pasos del trasplante de células hematopoyéticas alogénicas (HCT)

Recursos

¹ Puesto que continuamente se desarrollan y evalúan nuevos fármacos para el uso en la LMA, las opciones terapéuticas cambian con rapidez. La información de este módulo se actualizará con regularidad para reflejar dichos avances.

Introducción: Estrategias terapéuticas en la leucemia mieloide aguda

La estrategia terapéutica general para la leucemia mieloide aguda (LMA) no ha cambiado sustancialmente en más de 40 años. Es decir, la terapia se basa en una evaluación inicial del buen estado global para determinar si un paciente es un candidato idóneo para la quimioterapia intensiva (Stone 2019). Se recomienda tratar a los pacientes con LMA en centros con experiencia en el abordaje integral de este tipo de pacientes, en un entorno en el que se haya implantado una infraestructura multidisciplinaria (Fey 2013). Siempre que se pueda, el tratamiento debe ser tan intensivo como sea posible (teniendo en cuenta la tolerancia de cada paciente) y estar diseñado para curar la LMA. El tratamiento consta de 2 fases: terapia de inducción y terapia intensiva posterior a la remisión. Aunque todos los pacientes deben recibir tratamiento sintomático, para algunos pacientes una opción terapéutica apropiada puede ser un tratamiento menos intensivo centrado en el alivio de los síntomas.

Durante el proceso de toma de decisiones terapéuticas se tienen en cuenta tanto los factores relacionados con la enfermedad como los relacionados con el paciente. Debido a la intensidad del tratamiento y los efectos secundarios de mielodepresión de los antineoplásicos utilizados para tratar a los pacientes con LMA, se debe evaluar la presencia de infecciones activas en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Esta evaluación conlleva, por lo general, una exploración clínica minuciosa, así como técnicas adicionales para identificar la presencia de infecciones, como tomografías computerizadas de tórax y abdomen y estudios radiológicos de los dientes y las mandíbulas para identificar granulomas en la raíz de los dientes y caries. La preparación para el tratamiento intensivo también incluye con frecuencia la introducción de un catéter venoso central. La colaboración de un equipo multidisciplinario es esencial para garantizar no solo una respuesta clínica óptima, sino también una óptima calidad de vida para el paciente con LMA.

Análisis de los factores relacionados con el paciente

En el **módulo 2** se comentan los diversos factores de riesgo relacionados con el paciente que pueden afectar a las decisiones terapéuticas [véase Factores pronósticos y estratificación del riesgo en la LMA]. Una edad de entre 60 y 65 años representa un punto de divergencia terapéutica tanto para las recomendaciones terapéuticas del NCCN como de la ELN. En la actualidad, a la hora de planificar el tratamiento debe tenerse en cuenta, más que la edad cronológica, la presencia de enfermedades concomitantes, los deseos del paciente y la disponibilidad de sistemas de

apoyo social. Otros factores que se deben valorar a la hora de plantearse las opciones terapéuticas son:

- La capacidad cognitiva
- La polimedicación
- El estado funcional
- El estado nutricional
- La salud mental o la presencia de depresión

El buen estado general para tolerar la quimioterapia intensiva puede calcularse de manera relativamente precisa con herramientas de evaluación multiparamétricas. Esta información debe servir como base para la asignación a un tratamiento intensivo o menos intensivo. La determinación del buen estado general para la terapia intensiva no debe basarse en un único factor (como la edad), sino en una combinación de factores para optimizar la precisión de la predicción (Walter 2015). En los pacientes ancianos, sobre todo, el uso de herramientas de evaluación geriátrica validadas que se centren en la capacidad cognitiva y física pueden ayudar a predecir la tolerabilidad al tratamiento y mejorar la predicción de la supervivencia (Klepin 2013).

El pronóstico de los pacientes que reciben el diagnóstico en torno a los 65 años es peor que en el caso de pacientes más jóvenes. La edad avanzada a menudo se acompaña de debilidad, una baja reserva funcional y enfermedades concomitantes, lo que afecta negativamente a la tolerancia a las modalidades intensivas del tratamiento.

El inicio inmediato del tratamiento específico para la LMA es esencial para mejorar la esperanza de vida.

Apesar de esta situación, solo el 40 % de los pacientes ancianos recibe una terapia para la LMA específica en los tres primeros meses desde el diagnóstico en EE. UU., según los datos de SEER-Medicare (Medeiros 2015). Aun así, una evolución favorable depende de la administración de un tratamiento eficaz y debe evaluarse la relación riesgo-beneficio de someter a un paciente a una quimioterapia intensiva basándose no solo en la toxicidad prevista del tratamiento, sino también en la probabilidad de respuesta (Almeida 2016). A este respecto, existen datos que respaldan el hecho de que los pacientes tratados con pautas de baja intensidad viven más que aquellos que solo reciben tratamiento sintomático (Dombret 2015, Kantarjian 2012).

Análisis de los factores relacionados con el paciente

En el **módulo 2** se comentan los factores de riesgo moleculares y genéticos con potencial para afectar a las decisiones terapéuticas [véase Factores pronósticos y estratificación del riesgo en la LMA]. Las anomalías genéticas son poderosos factores pronósticos en la LMA. Las mutaciones en RUNX1 identifican a pacientes con mal

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

pronóstico. De manera similar, las mutaciones en ASXL1 también se asocian a una supervivencia inferior. El impacto en el pronóstico de muchos marcadores depende del contexto, ya que el efecto de una determinada anomalía depende de la presencia o la ausencia de otra. Por ejemplo, una mutación en NPM1 transmite un pronóstico «favorable» solo en ausencia de un FLT3-ITD, mientras que las mutaciones tanto en ASXL1 como en RUNX1 indican un pronóstico especialmente malo. (Döhner 2017).

Quimioterapia antineoplásica de inducción

El tratamiento de base de la terapia de inducción es una pauta posológica basada en una antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina) y citarabina

(arabinósido de citosina, Ara-C), que se asocia con efectos secundarios graves en la médula ósea y gastrointestinales.

Esta terapia de inducción de referencia se denomina 7 + 3 y su objetivo es eliminar todas las células leucémicas detectables y restablecer la hematopoyesis normal (tabla 1). La fase de inducción del tratamiento no siempre resulta satisfactoria y puede que se deba repetir antes de poder iniciar la terapia intensiva posterior a la remisión. Es importante que los pacientes finalicen la inducción en un estado que les permita tolerar tratamientos más intensivos durante la consolidación para lograr un control duradero de la enfermedad. Sin terapia posremisión, la recaída con frecuencia se produce entre los 6 y los 9 meses (NCCN 2019). Aunque las anomalías citogenéticas y moleculares son los indicadores pronósticos más importantes, la ausencia de remisión tras el primer ciclo de la terapia de inducción o una gran carga tumoral, definida como una cifra de leucocitos igual o superior a 40 000/ μ l, son factores que indican una mal pronóstico para la remisión a largo plazo (NCCN 2019).

Tabla 1: Pautas posológicas convencionales seleccionadas para la LMA

Pacientes aptos para la quimioterapia intensiva	
Terapia de inducción *, †, ‡	
todas las edades:: 7 + 3	3 d de una antraciclina i.v.: daunorrubicina al menos 60 mg/m ² ; idarrubicina 12 mg/m ² o mitoxantrona 12 mg/m ² y 7 d de infusión continua de citarabina (100-200 mg/m ²)
Terapia de consolidación ‡, §	
Pacientes jóvenes (18-60/65 a)	
Riesgo genético bajo	2-4 ciclos de dosis intermedias de citarabina (DIAC) (1000-1500 mg/m ² i.v.; o 1000-1500 mg/m ² i.v. TCH autógeno
Riesgo genético intermedio	2-4 ciclos de DIAC (1000-1500 mg/m ² i.v.; o 1000-1500 mg/m ² i.v.) y TCH autógeno
Riesgo genético alto	Terapia en dosis altas y TCH autógeno TCH alógeno
Pacientes ancianos (> 60/65 años)	
Riesgo genético bajo	2-3 ciclos de DIAC (500-1000 mg/m ² i.v.; o 500-1000 mg/m ² i.v.
Riesgo genético intermedio	No se ha determinado el valor de la terapia de consolidación intensiva; estudiar la posibilidad de un TCH en pacientes con buen estado de salud o de una terapia en fase de investigación
Pacientes no aptos para la quimioterapia intensiva	
Azacitidina ¶	75 mg/m ² , s.c., cada 4 sem, hasta la progresión
Decitabina #	20 mg/m ² , i.v., cada 4 sem, hasta la progresión
Citarabina en dosis bajas **	Citarabina en dosis bajas (20 mg s.c., cada 4 semanas, hasta la progresión) no se recomienda en pacientes con riesgo genético alto
El mejor tratamiento sintomático Venetoclax + Hipometilantes (Azacitidina o decitabina) Venetoclax + DB de AraC	Hidroxiurea; para pacientes que no toleran o no desean ningún tratamiento contra la leucemia
Tratamientos de rescate para pacientes que no responden al primer tratamiento de inducción o con recidiva y para candidatos a la terapia intensiva	
IDAC †† (con o sin antraciclina)	DIAC (1000-1500 mg/m ² i.v. [500-1000 mg/m ² en pacientes >60 a]; o 1000-1500 mg/m ² i.v. [500-1000 mg/m ² en pacientes >60 a]); con o sin daunorrubicina 45-60 mg/m ² , i.v.; idarrubicina 8-10 mg/m ² , i.v., o mitoxantrona 8-10 mg/m ² , i.v.

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

Tabla 1: Pautas posológicas convencionales seleccionadas para la LMA

FLAG-IDA ††	Fludarabina 30 mg/m ² i.v.; citarabina 1500-2000 mg/m ² i.v. empezando 4 h después de la infusión de fludarabina; idarrubicina 10 mg/m ² i.v.; G-CSF 5 mg/kg, s.c., puede administrarse G-CSF adicional empezando 7 d después del final de la quimioterapia hasta que la cifra de leucocitos sea >500/ul Estudiar la posibilidad de reducir la dosis en pacientes de más de 60 años: fludarabina 20 mg/m ² , citarabina 500-1000 mg/m ² , idarrubicina 8 mg/m ²
MEC	Mitoxantrona 8 mg/m ² ; etopósido 100 mg/m ² ; citarabina 1000 mg/m ²
TCH alógeno	Estudiar la posibilidad del trasplante para los pacientes con neoplasias primarias refractarias, y para los pacientes con segunda RC o con una citorreducción importante, pero todavía con enfermedad activa tras la terapia de rescate. Estudiar la posibilidad de un segundo trasplante en determinadas condiciones (véase «Tratamiento de rescate»). Llevar a cabo en una fase temprana la tipificación del HLA

FLAG, Fludarabina, Arabinofuranosil, citidina, G-CSF; FLAG-AMSA, FLAG + amsacrina; FLAG-MITO, FLAG + mitoxantrona; c, cada; TCH, trasplante de células hematopoyéticas; DIAC, dosis intermedia de ARA-C; s.c.; vía subcutánea; a, año

* En general, las pautas posológicas con dosis altas de citarabina se consideran la mejor opción para los pacientes que no responden a un primer ciclo de 7 +3 (véase pautas posológicas de rescate frecuentes)

† Los pacientes ancianos (por lo general, mayores de 65 a) y los pacientes con una genética de alto riesgo tienen una menor probabilidad de responder a la terapia de inducción convencional y pueden recibir hipometilantes o un tratamiento en fase de investigación

‡ Se puede estudiar la posibilidad de que los pacientes, al menos aquellos con una edad comprendida entre 18 y 60 años, con LMA recién diagnosticada y mutaciones activadoras de FLT3, reciban una terapia adicional con midostaurina (tras la quimioterapia).

§ Deben tenerse en cuenta los resultados de la evaluación de la EMR para seleccionar la terapia de consolidación apropiada.

¶ Aprobado por la FDA y la EMA para pacientes que no se consideran aptos para TCH con entre un 20 % y un 30 % de blastos y displasia multilineal; aprobado también por la EMA para pacientes no aptos para TCH alógeno con más de un 30 % de blastos medulares.

Aprobado por la EMA para pacientes con diagnóstico reciente de LMA de novo o secundaria que no son candidatos a la quimioterapia de inducción de referencia

** 20 mg/m² s.c. utilizada en algunos países.

†† Los datos de los ensayos clínicos indican que las dosis superiores a 1500 mg/m² están por encima de la meseta del efecto terapéutico máximo. Citarabina en dosis bajas en monoterapia no debe utilizarse en pacientes que presenten recidiva en los 6 meses posteriores a la terapia de consolidación con dosis más altas de citarabina.

‡‡ Idarrubicina puede sustituirse por mitoxantrona 10 mg/m² i.v. (FLAG-MITO); o por amsacrina 100 mg/m² (FLAG-AMSA)

Adaptado a partir de: Döhner 2017

Terapia intensiva posremisión

La terapia posremisión está justificada una vez que el paciente ha alcanzado la remisión clínica y hemática (véase el apéndice 1). El objetivo de esta fase de la terapia es eliminar cualquier célula leucémica restante y no detectada y prevenir la recidiva. Esta fase del tratamiento supone la administración de una quimioterapia intensiva y en dosis altas seguida de un TCH autógeno o alógeno (fig. 1). Con frecuencia, la fase posremisión del tratamiento dura varios meses. En la actualidad, la quimioterapia de mantenimiento no forma parte del tratamiento de referencia contra la LMA debido a la falta de datos convincentes sobre sus beneficios..

Consolidación intensiva convencional

Los tratamientos de consolidación suelen incluir citarabina en monoterapia en dosis altas con o sin poliquimioterapia.

Lo más frecuente es que se administren hasta 4 ciclos de citarabina en dosis altas (2000-3000 mg/m²), aunque no existen datos convincentes de que las dosis altas sean más eficaces que las intermedias (de 1000 a 1500 mg/m²) (Döhner 2017). Las distintas prácticas difieren en el número necesario de ciclos de tratamiento posremisión.

Quimioterapia intensiva seguida de trasplante autógeno de células madre hematopoyéticas (TCMH)

Un ciclo de quimioterapia intensiva (mieloablativa) seguido de un TCMH autógeno con células CD34+ de sangre periférica ofrece un tratamiento condensado (Döhner 2017). Según los análisis retrospectivos, el TCMH autógeno conduce a una supervivencia sin acontecimientos y una supervivencia sin recidivas mejores que la quimioterapia, un efecto que se observa principalmente en la leucemia con riesgo bajo e intermedio (Döhner 2017).

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

Acondicionamiento seguido de trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas

Con frecuencia se realiza un TCH alógeno de un hermano compatible o un donante sin parentesco en la LMA en primera remisión. El uso de donantes incompatibles, así como de la sangre de cordón y las **opciones haplocompatibles**, ofrece ahora mayores oportunidades de encontrar un donante para la mayoría de los pacientes. La decisión de realizar un **TCH alógeno** se basa en la relación riesgo-beneficio (mortalidad/morbilidad sin recidiva en comparación con la reducción del riesgo de recidiva), que, a su vez, se basa en las características genéticas moleculares y citogenéticas, así como en factores del paciente, el donante y el trasplante. En general, el TCH alógeno se recomienda cuando se espera que la incidencia de la recidiva sin trasplante sea superior al 35 o 40 % (Döhner 2017). El control de la **enfermedad mensurable residual** (EMR, en ocasiones denominada enfermedad mínima residual) sirve de guía para las decisiones terapéuticas (véase el apéndice 2).

Acondicionamiento mieloablatoivo en comparación con acondicionamiento de intensidad reducida

Los tratamientos de acondicionamiento mieloablatoivo no permiten la recuperación autógena y requieren la ayuda de las células madre. Para los pacientes ancianos o aquellos con enfermedades concomitantes importantes puede ser más adecuado un tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida. Esta opción terapéutica se basa en el efecto injerto contra leucemia, mediado por los linfocitos T del donante infundidos, en lugar de en el efecto citoreductor del tratamiento de acondicionamiento mieloablatoivo (Wall 2017). La disponibilidad de los tratamientos de acondicionamiento **no-mieloablatoivos** o de intensidad reducida supone que se pueda realizar el trasplante en pacientes ancianos, en algunos casos de hasta 75 años, mientras que la dosis de irradiación corporal total o de alquilante se suelen reducir en al menos un 30 % en comparación con un tratamiento ablatoivo (Cornelissen 2016). Dos tratamientos utilizados con frecuencia para el acondicionamiento de intensidad reducida son busulfán/fludarabina o fludarabina/irradiación corporal total baja. La primera es más intensiva o más mieloablatoiva y a menudo se utiliza en pacientes jóvenes y con un buen estado general y la segunda en pacientes ancianos o en aquellos con enfermedades concomitantes graves. Los tratamientos de acondicionamiento mieloablatoivos con frecuencia combinan la ciclofosfamida con la irradiación corporal total o un tratamiento de busulfán más ciclofosfamida.

La depleción total o parcial de linfocitos T y la ciclofosfamida posterior al trasplante pueden reducir el riesgo de padecer la **enfermedad injerto contra huésped (EICH)** aguda o crónica. El mayor problema, sin embargo, sigue siendo la prevención de la recidiva posterior al trasplante, para lo que se están probando diversos tratamientos.

Enfermedad mensurable residual

La remisión completa, definida mediante criterios morfológicos convencionales, es un estado muy heterogéneo con un amplio abanico de carga leucémica residual. En este sentido, muchos pacientes en remisión completa presentan en realidad enfermedad residual que conducirá a una recidiva clínicamente evidente si no se administra un tratamiento adicional. Por tanto, con frecuencia se llevará a cabo la evaluación de EMR:

- 1) En puntos temporales iniciales, como tras la terapia de inducción y de consolidación, para evaluar el estado de remisión y determinar la cinética de la respuesta de la enfermedad.
- 2) De manera secuencial tras la consolidación para detectar las recidivas inminentes (Döhner 2017).

[Véase el módulo 2 para obtener más información sobre la EMR].

Tratamiento de las recidivas y las neoplasias primarias resistentes al tratamiento

El riesgo de recidiva tras la terapia de inducción es considerable y está muy influido por la edad y el subtipo genético. Las decisiones de tratar a los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento conllevan un análisis cuidadoso de la relación riesgo-beneficio de la administración de más tratamientos y no existe un tratamiento de rescate concreto que haya demostrado ser eficaz para estos pacientes. La inclusión en un ensayo clínico debe ser la prioridad para estos pacientes siempre que sea posible. Las opciones terapéuticas se describen en la tabla 1.

Una estrategia, especialmente en los adultos jóvenes (16-49 años) sin antecedentes de THC, es la terapia de rescate intensiva seguida de TCH alógeno. En presencia de enfermedad activa, el TCH alógeno también puede resultar beneficioso. Otras opciones son un ciclo corto de quimioterapia (fludarabina, citarabina y amsacrina [FLAMSA]) inmediatamente antes de la quimioterapia de intensidad reducida y el TCH alógeno (Döhner 2019).

La evolución de los pacientes que recaen tras el TCH alógeno durante una primera o segunda remisión completa es especialmente mala. No se han creado algoritmos terapéuticos para el tratamiento de pacientes adultos con LMA recidivante o resistente.

Faltan opciones terapéuticas para los pacientes que no toleran la quimioterapia de rescate intensiva. Una opción es azacitidina y decitabina para pacientes ancianos. En el caso de los pacientes con una segunda o tercera recidiva, existen diversas opciones terapéuticas que se asocian a una tasa de respuesta completa de en torno al 20 % y una mediana de la supervivencia global de aproximadamente 3 meses. En el futuro, es posible que los tratamientos dirigidos mejoren la supervivencia de estos pacientes.

Estrategias terapéuticas para ancianos con buen estado general

Diversos estudios clínicos han demostrado que las personas de hasta 80 años se benefician claramente del tratamiento intensivo más que del tratamiento sintomático según se refleja en la mejora de las tasas de remisión completa y supervivencia global (Nourkeyhani 2018). Los pacientes ancianos en buen estado general a menudo reciben el mismo tratamiento de inducción que sus compañeros más jóvenes. Lograr una remisión completa puede mejorar la calidad de vida al reducir la cantidad de ingresos hospitalarios, las infecciones y la necesidad de transfusiones. Un estudio fundamental de Löwenberg et al (2009) demostró una clara mejora de la supervivencia gracias a la terapia intensiva en pacientes de 65 años o más. No obstante, las remisiones son, por lo general, breves, y no se ha determinado el valor de la terapia posremisión en esta población (Walter 2015).

Los tratamientos de acondicionamiento no mieloablativos o de intensidad reducida han ampliado el intervalo de edad de los pacientes aptos para el TCH alógeno a los 70-75 años y quizá más (fig.1) (Walter 2015).

En algunos pacientes muy concretos también puede lograrse la remisión tras el TCH alógeno. Sin embargo, aunque este tipo de TCH puede hacerse de forma segura en pacientes ancianos, la recidiva sigue siendo una causa importante de mortalidad tras el trasplante (Wall 2017).

Estrategias terapéuticas para ancianos con mal estado general

La LMA en ancianos se asocia con una mayor resistencia al tratamiento y más problemas en el transporte de fármacos, que en los adultos jóvenes (Walter 2015). A pesar de los riesgos, existen datos procedentes de ensayos clínicos y su registros, que indican el beneficio de algún tipo de tratamiento en los pacientes ancianos (Sanford 2015).

Los graves efectos secundarios gastrointestinales y en la médula ósea que causa con frecuencia el protocolo de inducción 7 +3 hacen que este tratamiento no sea adecuado para pacientes ancianos o con un mal estado general. La estrategia terapéutica de referencia óptima, sin embargo, sigue sin estar clara. Lo más frecuente es tratar a estos pacientes con citarabina en dosis bajas (DBAC) (Döhner 2019; Stone 2019; Sanford 2015) o con fármacos hipometilantes, azacitidina o decitabina (Walter 2015). La ventaja de los hipometilantes es que no se asocian a un riesgo importante de mucositis ni de efectos secundarios en los órganos. En un metaanálisis de 13 estudios que utilizaron estos dos tratamientos, la tasa de remisión completa era del 15 %, la tasa de respuesta global del 22 %, la mediana de supervivencia sin recidiva era de 8,8 meses, la mediana de la supervivencia global de 6,3 meses y la mortalidad a los 60 días era del 21 % (Stone 2019). La respuesta a la DBAC no es duradera y casi todos los pacientes recaen (Sanford 2015). Pueden ser

necesarios hasta seis ciclos de tratamiento para observar una respuesta máxima a azacitidina o decitabina; es poco probable que los pacientes sin respuesta tras tres ciclos muestren una respuesta o se beneficien de terapias adicionales (Döhner 2019).

Se están investigando nuevos fármacos con distintos mecanismos de acción en combinación con DBAC e hipometilantes para el tratamiento de pacientes ancianos o con un mal estado general y LMA recién diagnosticada. Algunos estudios en curso están investigando barasertib más decitabina, azacitidina y citarabina en dosis bajas (DBAC), sapacitabina más decitabina y volasertib más DBAC.

Estrategias terapéuticas para la leucemia promielocítica aguda (LPA)

Debido a las complicaciones potencialmente mortales, se debe hospitalizar de inmediato a las personas con sospecha de LPA y tratarla como una urgencia médica. Se debe iniciar el tratamiento con tretinoína y adoptarse medidas para contrarrestar la coagulopatía antes incluso de emitir un diagnóstico (Sanza 2019). Los pacientes con coagulopatía presentan riesgo de padecer un ictus o una trombosis importante y se deben controlar con regularidad para detectar los signos y síntomas correspondientes a estas complicaciones.

Abordaje de la coagulopatía

- Iniciar el tratamiento con tretinoína cuando exista sospecha de LPA, incluso si aún no han finalizado las pruebas diagnósticas.
- Controlar las cifras de trombocitos y los parámetros de coagulación habituales (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, la concentración de fibrinógeno y los productos de degradación de la fibrina y el fibrinógeno)
- Realizar transfusiones de fibrinógeno o crioprecipitado, trombocitos o plasma recién congelado para tratar la coagulopatía si se sospecha LPA.
- Mantener la concentración de fibrinógeno por encima de entre 100 y 150 mg/dl, la cifra de trombocitos por encima de entre $30 \times 10^9/l$ y $50 \times 10^9/l$, y un índice internacional normalizado (IIN) inferior a 1,5.
- Evitar los procedimientos invasivos hasta que la coagulopatía no se haya estabilizado.

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

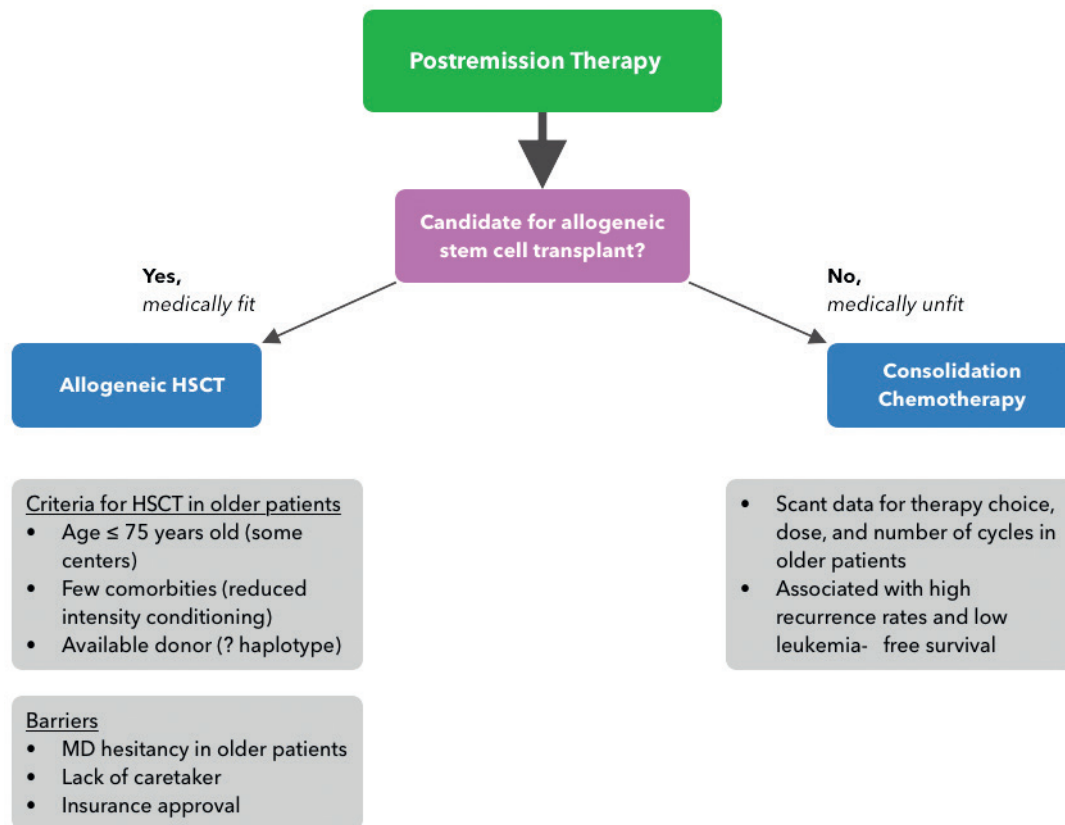


Figura 1. Aspectos que deben tenerse en cuenta para la terapia de consolidación o posremisión en pacientes ancianos con LMA (Izquierda): Tras la terapia de inducción, la elección de la terapia posterior viene dictada por el grupo de riesgo genético, el estado físico del paciente y su voluntad de someterse a un trasplante de células hematopoyéticas (TCH). De manera sistemática, los pacientes ancianos que se someten a un TCH viven más que aquellos que no lo hacen. Los tratamientos de acondicionamiento de intensidad reducida se asocian a una evolución clínica igualmente buena que la de los pacientes más jóvenes. (Derecha): Normalmente, la terapia de consolidación consiste en citarabina en dosis altas o citarabina más antraciclina en dosis más bajas que durante la terapia de inducción; no existe consenso acerca del número óptimo de fármacos, sus dosis ni el número óptimo de ciclos (Adaptado a partir de: Nourkeyhai 2018)

Abordaje de la hiperleucocitosis (cifra de leucocitos superior a $10 \times 10^9/l$) en el cuadro clínico inicial

- Iniciar quimioterapia citorreductora, incluso si los resultados moleculares están pendientes
 - ATRA + quimioterapia, idarrubicina o daunorrubicina en monoterapia o en politerapia con citarabina
 - ATRA + TOA (tríoóxido de arsénico), citorreducción con idarrubicina o gemtuzumab ozogamicina
 - Pueden administrarse corticoesteroides profilácticos, que pueden reducir el riesgo del síndrome de diferenciación de la LPA

Tratamiento inicial de la LPA

El tratamiento recomendado para pacientes sin riesgo alto (leucocitos $\leq 10 \times 10^9/l$) es tretinoína + TOA o tretinoína de referencia + quimioterapia.

Existen dos opciones terapéuticas para los pacientes de alto riesgo (cifra de leucocitos $> 10 \times 10^9/l$):

- ATRA + TOA con la adición de alguna quimioterapia citorreductora (el uso de TOA para pacientes con riesgo alto no está aprobado por la FDA ni la EMA)
- ATRA más quimioterapia

El síndrome de diferenciación, anteriormente denominado síndrome del ácido retinoico es una complicación

potencialmente mortal de la terapia con fármacos diferenciadores (tretinoína o TOA). La diferenciación de los blastos leucémicos y los promielocitos causada por la terapia con tretinoína o TOA puede provocar migración celular, activación endotelial y liberación de interleucinas y factores vasculares responsables del daño tisular. Aproximadamente un cuarto de los pacientes sometidos a terapia de inducción presentará síndrome de diferenciación, que se caracteriza por:

- fiebre sin foco
- hipotensión
- aumento de peso superior a 5 kg
- síndrome de dificultad respiratoria aguda o
- síndrome de extravasación capilar que causa insuficiencia renal (Montesino 2011)

El abordaje del síndrome de diferenciación de la LPA supone:

- Inicio de tratamiento con corticoesteroides de forma inmediata en cuanto surja la sospecha clínica de síndrome de diferenciación de la LPA incipiente, que se debe suspender una vez se haya resuelto el síndrome (también puede iniciarse el tratamiento con corticoesteroides como profilaxis si la cifra de leucocitos es alta en el cuadro clínico inicial)
- Suspensión temporal de la terapia causante de la diferenciación (ATRA o TOA)

La respuesta completa (RC) se alcanza en casi todos los pacientes a los que se administra el tratamiento de referencia tretinoína + quimioterapia o tretinoína + TOA y que no mueren a causa de una complicación. El tratamiento con tretinoína o TOA debe continuarse hasta lograr la diferenciación terminal con menos de un 5 % de blastos en la médula ósea. La mediana de tiempo hasta la RC con tretinoína + TOA o quimioterapia es de entre 4 y 5 semanas, aunque algunos pacientes deben continuar el tratamiento hasta un máximo de entre 8 y 10 semanas (Sanz 2019).

En pacientes con persistencia o recidiva molecular tras tretinoína + quimioterapia, puede utilizarse tretinoína + TOA. Cuando sea posible, el TCH es el tratamiento recomendado tras una recidiva.

LMA relacionada con el tratamiento

La LMA relacionada con el tratamiento se produce como una complicación tardía (entre 5 y 7 años) después de la terapia citotóxica para una neoplasia primaria o un trastorno no neoplásico. Aunque su incidencia es escasa, cada vez aumenta más debido al incremento del número de supervivientes de cáncer. La supervivencia de los pacientes con LMA relacionada con el tratamiento sigue siendo baja, debido principalmente a las secuelas del tratamiento anterior y las características adversas de la enfermedad. Debe estudiarse la posibilidad de un TCH alógeno debido a los malos resultados obtenidos con la quimioterapia convencional (Döhner 2019).

Nuevos enfoques terapéuticos: Inmunoterapia

En el ámbito clínico se han empezado a aplicar recientemente nuevas estrategias que utilizan el sistema inmunitario para eliminar las células leucémicas en la LMA (Lichtenegger 2017) y representan una opción terapéutica para los pacientes que no se consideran aptos para los tratamientos intensivos o para los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento (Ramos 2015). La inmunoterapia dirigida se basa en un antígeno diana adecuado para evitar la toxicidad fuera del tumor vinculada a la diana no deseada (Lichtenegger 2017). El uso de la inmunoterapia se complica en la LMA por diferentes características, como la falta de un antígeno objetivo específico de la LMA, una baja carga mutacional que se traduce en respuestas inmunitarias endógenas y en mecanismos de resistencia intrínsecos de los blastos leucémicos contra las respuestas inmunitarias (Lichtenegger 2017). Se debe investigar más para crear una inmunoterapia personalizada en la LMA.

Se muestran, en seguida, ejemplos de inmunoterápicos aplicados en el tratamiento de la LMA.

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

Fármaco	Comentarios
Conjugados anticuerpo-fármaco (CAF): gemtuzumab ozogamicina (GO); SGNCD33A; IMGN779; SGN-CD123A; CPX-351	En la actualidad se están realizando ensayos clínicos que investigan el beneficio clínico del uso de inmunoterapia sola o en combinación con quimioterapia
Anticuerpos reclutadores de linfocitos T MGD006; AMG 330; JNJ 63709178; Xmab14045; MCLA-117	La mayoría de los fármacos están en fase de desarrollo preclínico y clínico inicial para su uso en la LMA
Linfocitos T-CAR	Están en marcha ensayos clínicos y preclínicos para evaluar la eficacia y seguridad de los linfocitos T-CAR; el uso de la terapia con linfocitos T-CAR se complica por la expresión sin restricciones de los antígenos asociados a la LMA
Inhibidores del punto de control: Pidilizumab; ipilimumab; nivolumab; pembrolizumab; durvalumab; avelumab; atezolizumab	Dan indicaciones de ser seguros y tolerarse bien; pueden ofrecer beneficios si se utilizan como monoterapia; ensayos actuales están evaluando la eficacia de los inhibidores del punto de control combinados con un hipometilante
Vacunación con células dendríticas (tipos): Fusión de células dendríticas y leucémicas; células de LMA autógenas irradiadas letalmente y modificadas genéticamente; células dendríticas derivadas de monocitos; células similares a dendríticas generadas a partir de células de LMA alógenas estandarizadas	Parece ser beneficiosa para producir nuevas respuestas inmunitarias; en el futuro puede que se utilice en combinación con inhibidores del punto de control o inmunomoduladores, incluidos hipometilantes para potenciar la respuesta inmunitaria
Fuentes: Lichtenegger 2017	

Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático consiste en ayudar a los pacientes a tratar tanto los síntomas de su enfermedad como cualquier efecto secundario que pueda derivarse del tratamiento. El tratamiento sintomático se debe personalizar según las necesidades de cada paciente y puede (y debe) aplicarse en cualquier momento durante la asistencia continua del cáncer. En el **módulo 5** se ofrece más información sobre la prestación del tratamiento sintomático y la atención integral del paciente con leucemia aguda.

Abordaje de las crisis en fases tempranas

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una afección que aparece cuando un gran número de células cancerosas combinadas con la quimioterapia en dosis altas desencadena una rápida lisis de las células tumorales en un período breve. La ruptura de las células tumorales (células leucémicas) aumenta la concentración de ácido úrico, potasio y fósforo con mayor rapidez que aquella con la que los riñones pueden eliminarlos. Si no se trata, el SLT puede causar insuficiencia renal y la muerte.

Las manifestaciones clínicas y el abordaje del SLT se presentan en el **módulo 5**.

Crisis blástica leucémica aguda, hiperleucocitosis, leucostasis

La crisis blástica leucémica (hiperleucocitosis) es un marcado aumento de células leucémicas en la sangre periférica. Los valores de corte arbitrarios para definir la hiperleucocitosis van de 50 000 a 100 000 células/mm³. Un subconjunto de los pacientes con hiperleucocitosis puede presentar un cuadro clínico de leucostasis; una urgencia oncológica potencialmente mortal, en la que se cree que las células leucémicas (normalmente blastos inmaduros, aunque no siempre) causan disfunción orgánica por el deterioro de la perfusión microvascular. El lecho microvascular de los pulmones y el SNC son los que se ven afectados con mayor frecuencia.

Las manifestaciones clínicas y el abordaje de la hiperleucocitosis se presentan en el **módulo 5**.

Neutrocitopenia febril

La neutrocitopenia, una de las consecuencias de la mielodepresión causada por el tratamiento, pone al paciente en riesgo de padecer una infección. Se puede plantear la posibilidad de utilizar factores de crecimiento (G-CSF o GM-CSF) para los pacientes sépticos o que tienen una infección potencialmente mortal en un intento de acortar la duración de la neutrocitopenia. Se debe tener precaución, ya que los factores de crecimiento pueden complicar la interpretación de los resultados de la médula ósea y un súbito aumento de los neutrófilos puede complicar el cuadro clínico. Por este motivo, los factores de crecimiento deben suspenderse al menos

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

antes de cualquier punción aspirativa de la médula que esté prevista. No se recomiendan factores de crecimiento durante el tratamiento de inducción en pacientes con LPA, ya que pueden complicar la evaluación de la respuesta. En el **módulo 5** se presenta información más detallada sobre la evaluación y el abordaje de la neutrocitopenia.

Repercusiones en la asistencia derivadas de los fármacos utilizados habitualmente en la LMA

Con respecto a los medicamentos y fármacos antineoplásicos administrados, se debe informar tanto a pacientes como a cuidadores sobre:

- mecanismo de acción
- vía y duración de la administración
- efectos secundarios posibles y previstos
- medidas de cuidado personal (tabla 4)

HiDAC-Patienten sollten genau auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden; eine Nierenfunktionsstörung ist in hohem Maße mit einem erhöhten Risiko für eine zerebellare Toxizität verbunden (NCCN 2019). Vor jeder HiDAC-Verabreichung sollten die Patienten auf Nystagmus, Dysmetrie, undeutliches Sprechen und Ataxie untersucht und bei Vorliegen von Anzeichen abgesetzt werden.

Eine detailliertere Beschreibung der Interventionen zur Bewältigung der Nebenwirkungen der Therapie und der akuten Leukämie wird in **Módulo 5** vorgestellt.

Tabla 4: Repercusiones en la asistencia derivadas de los fármacos y tratamientos utilizados habitualmente en el tratamiento de la LMA

Fármaco/Clase/ Vía	Posibles efectos secundarios	Abordaje
Alquilantes	Pueden causar LMA relacionada con el tratamiento	
Tretinoína (ATRA) POO	Alteración de la capacidad de conducir o manejar maquinaria debido a las cefaleas; síndrome de hipervitaminosis A; sequedad de piel; muy teratogénico	Aplicar crema hidratante y protector labial; evitar la exposición al sol; administrar acetaminofeno o paracetamol para la cefalea; recomendar al paciente que comunique cualquier cambio en la visión o cefalea intensa
Amsacrina Antineoplásico intercalado i.v.	Mielodepresión; mucositis/estomatitis; arritmias cardíacas (rara)	Monitorizar el ritmo cardíaco durante y después de la administración de fármacos; mantener un equilibrio hidroelectrolítico suficiente; instruir sobre el aumento del riesgo de infecciones y hemorragias, los signos y síntomas de infecciones y hemorragias y cuándo contactar con un profesional sanitario
Trióxido de arsénico i.v.	Prolongación del intervalo QT, taquicardia, hiperleucocitosis, hiperglucemia, dermatitis, trombocitopenia, diarrea, náuseas, vómitos, escalofríos, tos, cansancio, pirexia, parestesia, insomnio, puede afectar al estado nutricional	Monitorizar el ECG y los electrolitos; controlar los signos y síntomas de hiperleucocitosis; iniciar medidas para reducir el riesgo de hemorragias; informar a los pacientes de los riesgos y síntomas de la reacción a la infusión y de cómo notificar al profesional sanitario si aparecen; administrar antieméticos de ser necesario; Formar sobre las medidas para reducir el riesgo y los signos o síntomas de hemorragia
Azacitidina Antimetabolito Demetilación s.c. o i.v.	Síndrome de lisis tumoral; mielodepresión; estreñimiento; náuseas, vómitos; dolor/enrojecimiento en el lugar de la inyección; pirexia; anorexia; artralgias, mialgias; mareo, cefalea; disnea; anomalías renales si se administra en combinación con otros antineoplásicos	La mielodepresión es frecuente durante los dos primeros ciclos, menos de ahí en adelante; iniciar las medidas para reducir el riesgo de infección y hemorragia; formar sobre el aumento del riesgo de infección y hemorragia, los signos y síntomas de infección y hemorragia, y sobre cuándo contactar con el profesional sanitario
Corticoesteroides (dexametasona, prednisona)	Cansancio, adelgazamiento de la piel, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia, aumento del riesgo de infección, leucocitosis, osteopenia, osteoporosis, inestabilidad emocional, cambios de personalidad, aumento de peso, disminución de la libido	Monitorizar la hiperglucemia o hipoglucemia. Instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos o síntomas de infección y sobre cuándo contactar con el profesional sanitario

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

Fármaco/Clase/Vía	Posibles efectos secundarios	Abordaje
Citarabina (también denominado arabinósido de citosina [ARA-C]) Antimetabolito i.v.	Mielodepresión; exantema, molestias digestivas, neurotoxicidad, sepsis, infecciones con dosis altas, náuseas, vómitos, síndrome de la citarabina (síntomas pseudogripales), síndrome de lisis tumoral	Controlar para detectar reacciones alérgicas, convulsiones o pérdida de consciencia; administrar antieméticos en caso necesario; instruir sobre el aumento del riesgo de infecciones y hemorragias, los signos y síntomas de infecciones y hemorragias y cuándo contactar con un profesional sanitario
Citarabina en dosis altas DAAC i.v.	(como anteriormente)	Monitorizar la función renal; controlar al paciente para detectar signos de toxicidad cerebelosa y suspender si aparece; suspender el fármaco si la creatinina aumenta con rapidez
Decitabina Hipometilante i.v.	Mielodepresión; náuseas, estreñimiento o diarrea; tos; hiperglucemia	Instruir sobre el aumento del riesgo de infecciones y hemorragias, los signos y síntomas de infecciones y hemorragias, y cuándo contactar con un profesional sanitario
Doxorrubicina Antraciclina i.v.	Náuseas, vómitos; cansancio; mielodepresión; alopecia; úlceras bucales; sensibilidad a la luz solar, ojos llorosos, infertilidad Puede causar toxicidad cardíaca aguda y crónica	Administrar fármacos para profilaxis de las náuseas o los vómitos (benzodiacepinas) y para las náuseas o los vómitos agudos (antagonistas del receptor 5-HT ₃ , dexametasona, aprepitant, benzodiacepina); mantener trozos de hielo en las mejillas o chupar trozos de hielo o agua helada durante la administración; valorar el estado cardíaco antes del inicio del tratamiento; instruir sobre el aumento del riesgo de infecciones y hemorragias, los signos y síntomas de las infecciones y las hemorragias, y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario; derivar a un especialista en infertilidad
Fludarabina Antimetabolito i.v.	Reacciones autoinmunitarias; anemia; inmunodepresión; neutrocitopenia; infecciones (pulmonares); neurotoxicidad; hiperucemia	Puede aparecer neurotoxicidad con dosis más altas, por lo general entre 21 y 60 días después de la administración: informar al paciente o familiar de que debe buscar asistencia médica de inmediato si aparece confusión, incontinencia, convulsiones, cambios en la visión; garantizar una hidratación suficiente; monitorizar los electrolitos, administrar alopurinol, controlar para detectar signos o síntomas de infección pulmonar y educar al paciente en consonancia
G-CSF/filgrastim (Neupogen) [®] Citocina s.c.	Dolor articular y óseo; aumento de la cifra de leucocitos; pirexia, aumento de la alcalina sérica; cefalea	Evaluar y medicar para el dolor o las molestias
Gentuzumab ozogamicina Anticuerpo monoclonal PO	Reacciones relacionadas con la infusión (fiebre, escalofríos, hipotensión) mielodepresión; náuseas, vómitos, diarrea; fiebre, escalofríos; inapetencia; disnea; hipopotasemia	Administrar prequimioterapia para reducir la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. El paciente no debe recibir inmunización ni vacunaciones mientras toma el fármaco. Indicar al paciente que contacte con un profesional sanitario si presenta disnea o fiebre. Instruir al paciente sobre el aumento del riesgo de infecciones y hemorragia, los signos y síntomas de infecciones y hemorragias, y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario
Hidroixurea Antimetabolito PO	Mielodepresión; molestias digestivas, anorexia; neoplasia maligna secundaria; enfermedad pulmonar intersticial; posible insuficiencia renal o hepática	Monitorizar las cifras de glóbulos sanguíneos; indicar al paciente que debe evitar exponerse a la luz solar; instruir sobre el aumento del riesgo de infecciones y hemorragias, los signos y síntomas de infecciones y hemorragias, y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario
Idarrubicina Antraciclina antibiótico antitumoral i.v.	Mielodepresión, náuseas, vómitos, diarrea; estomatitis; alopecia; arritmias; posibles cambios en la piel y las uñas	Vesicante: seguir los PNT; evaluar el estado cardíaco antes de iniciar el tratamiento con el fármaco; la orina puede cambiar de color entre 1 y 2 días después de la administración; instruir sobre el aumento del riesgo de infecciones y hemorragias, los signos y síntomas de infecciones y hemorragias y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

Fármaco/Clase/ Vía	Posibles efectos secundarios	Abordaje
Midostaurina Terapia dirigida PO	Mielodepresión; náuseas, vómitos, diarrea; inflamación de las extremidades; cansancio; cefalea; hiperglucemia; estomatitis; artralgia; Puede causar enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis; prolongación del intervalo QT	Comprobar la compatibilidad entre fármacos; monitorizar el ECG y los electrolitos; instruir sobre el aumento del riesgo de infecciones y hemorragias, los signos y síntomas de infecciones y hemorragias, y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario
Mitoxantrona Antibiótico antitumoral i.v.	Mielodepresión; náuseas, vómitos; fiebre; insuficiencia hepática (temporal)	Supervisar la dosis máxima de por vida; indicar al paciente que debe contactar con un profesional sanitario si presenta signos de ictericia; instruir sobre el aumento del riesgo de infecciones y hemorragias, los signos y síntomas de infecciones y hemorragias, y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario

GI, gastrointestinal; DAAC, dosis alta de ARA-C; i.v., intravenoso; PNT, procedimiento normalizado de trabajo; s.c., subcutáneo
Fuentes: NCCN 2019; https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dacogen-epar-summary-public_en.pdf; <http://chemocare.com/default.aspx>; <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content>. All sites accessed October 2019

Apéndice 1: Criterios de respuesta en la LMA

Categoría	Definición	Comentario
Respuesta		
Remisión completa (RC) sin enfermedad mínima residual	Si se evalúa antes del tratamiento, la RC con negatividad para un marcador genético mediante PCRc-TR o RC con negatividad mediante CFM	Las sensibilidades varían según el marcador analizado y el método empleado; se debe comunicar la prueba utilizada y su sensibilidad; los análisis deben realizarse en laboratorios experimentados
Remisión completa	Blastos de la médula ósea <5 %; ausencia de blastos circulantes o blastos con cuerpos de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; CAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$; cifra de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$	EMR +/- o desconocida
Remisión completa con recuperación hemática incompleta (RC1)	Todos los criterios de RC excepto neutrocitopenia residual ($< 1,0 \times 10^9/l$) o la trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/l$)	
Estado sin leucemia morfológica	Blastos en la médula ósea < 5%; ausencia de blastos con cuerpos de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; no se requiere recuperación hemática	La médula no debe estar simplemente aplásica; deben contarse al menos 200 células o la celularidad debe ser de al menos el 10 %
Remisión parcial (RP)	Todos los criterios hemáticos de RC; disminución de los blastos en la médula ósea del 5 % al 25 %; descenso de los blastos en la médula ósea antes del tratamiento en al menos un 50 %	Importante en el contexto de los estudios clínicos de fase I o II

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

Categoría	Definición	Comentario
Fracaso del tratamiento		
Enfermedad primaria resistente	La ausencia de RC o RC1 después de dos ciclos de terapia de inducción intensiva excluye a los pacientes con muerte en aplasia o muerte por causa indeterminada	Los tratamientos con dosis más altas de citarabina se consideran, por lo general, la mejor opción para los pacientes que no responden al primer ciclo de 7 +3; la probabilidad de responder a estas pautas es menor tras el fracaso
Muerte en aplasia	Muertes que se producen ≥ 7 días después de finalizar el tratamiento inicial mientras existe citopenia; con una médula ósea aplásica o hipoplásica conseguida en los 7 días posteriores a la muerte, sin datos de LMA persistente	
Muerte por causa indeterminada	Muertes que ocurren antes del fin del tratamiento o < 7 días después de la finalización o muertes que se producen ≥ 7 días después de la finalización de la terapia inicial sin blastos en la sangre, pero sin disponibilidad de exploración de la médula ósea	
CAN, cifra absoluta de neutrófilos; d, días, FCM, citometría de flujo multiparamétrica; EMR, enfermedad mensurable residual Adaptado a partir de: Döhner 2017		

Apéndice 2: Pasos en el trasplante alógeno de células hematopoyéticas (TCH)

Paso 1 del proceso de trasplante: Obtención de células madre o recogida de células del donante

La aféresis se utiliza para recoger o cosechar las células madre sanguíneas del sistema de sangre periférica del donante, o de la médula ósea, o de un cordón umbilical. La sangre se centrifuga a alta velocidad en una cámara de centrifugado que separa las células madre de la sangre. Los componentes sanguíneos restantes se vuelven a infundir al donante.

Paso 2 del proceso de trasplante: Tratamiento de acondicionamiento

El acondicionamiento hace referencia al tratamiento al que se somete el paciente inmediatamente antes de la infusión de células madre. El tratamiento, ya sea ablativo (quimioterapia en dosis altas), ya sea de intensidad reducida (dosis más bajas de quimioterapia), elimina cualquier célula leucémica restante y debilita el sistema inmunitario para reducir el riesgo de que el cuerpo rechace las células donadas tras el trasplante.

Paso 3 del proceso de trasplante: Infusión de células madre

Las células madre del donante se infunden al paciente, de manera similar al procedimiento utilizado en una transfusión de sangre

Paso 4 del proceso de trasplante: Prendimiento del injerto

El prendimiento del injerto, o la recuperación del hemograma, es el tiempo que necesitan las células madre hematopoyéticas para migrar desde la sangre periférica hasta la médula ósea y empezar a poblarla. El prendimiento del injerto necesita entre 2 y 6 semanas desde la infusión de las células madre para volver a unos valores del hemograma normales y normalmente se define como la consecución de una cifra de neutrófilos sostenida en la sangre periférica superior a $500 \times 10^6/l$.

Las complicaciones del TCH se comentan de manera detallada en el [módulo 5](#).

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

Bibliografía

- Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid Leukemia in the older adults. *Leukemia Research Reports* 2016; 6:1-7
- Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 2016; 127:62-70
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424-447
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood* 2015; 126:291-299
- Emadi A, Karp JE. Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds) *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119
- Fey MF, Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic Leukemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(Suppl 6):vi138-vi143
- Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:2670-2677
- Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous Leukemia. *Blood*. 2013; 121:4287-4294
- Lichtenegger FS, Krupka C, Haubner S, et al. Recent developments in immunotherapy of acute myeloid Leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 2017; 10:142; DOI 10.1186/s13045-017-0505-0
- Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1235-1248
- Male HJ, Lin T. Therapy: Management of Hyperleukocytosis. In: Emadi A and Karp JE *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 113-115
- Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid Leukemia patients in the United States. *Annals of Hematology* 2015; 94:1127-1138
- Montesinos P, Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic Leukemia: experience of the Pethema Group and review of the literature. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2011; 3: e2011059
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019b). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019
- Nourkeyhani H, Wang ES. ALM Treatment in Older Adults. In: Emadi A and Karp JE (Eds) *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 128-136
- Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current approaches in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Medicine* 2015; 4:665-695
- Sanford D, Ravandi F. Management of newly diagnosed acute myeloid Leukemia in the elderly: current strategies and future directions. *Drugs and Aging* 2015; 32:983-997
- Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic Leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; 133:1630-1643
- Stone A, Zukerman T, Flaishon L, et al. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid Leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia Research* 2019; 82:36-42
- Wall SA, Devine S, Vasu S. The who, how and why: allogeneic transplant for acute myeloid Leukemia in patients older than 60 years. *Blood Reviews* 2017; 31:362-369
- Walter RB, Estey EH. Management of older or unfit patients with acute myeloid Leukemia. *Leukemia* 2015; 29:770-775

Módulo III: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda

Recursos

Recursos para profesionales sanitarios

Cancer Research UK. Investigación sobre la LMA - Tratamiento	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-myeloid-Leukemia-aml/research-clinical-trials/research-aml
National Health Service (Servicio Nacional de Salud del Reino Unido). Acute Myeloid Leukaemia – Treatment	https://www.nhs.uk/conditions/acute-myeloid-Leukemia/treatment/
Leukemia Treatment Regimens: acute myeloid leukemia (AML)	https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/hematologic-cancers/Leukemia-treatment-regimens-acute-myeloid-Leukemia-aml/
Información detallada sobre los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
UK Medical Research Council. Actualizaciones sobre las actividades en investigación oncológica	https://mrc.ukri.org/
National Institute for Health and Care Excellence. Orientación basada en datos y actualizaciones sobre el tratamiento del cáncer	https://www.nice.org.uk/
Información sobre actividades de investigación. En alemán:	https://www.krebsgesellschaft.de/
Búsqueda de información sobre estudios clínicos respaldados por el National Cancer Institute (NCI)	https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/advanced-search
KNOW AML: La primera iniciativa mundial de concienciación sobre la leucemia mieloide aguda (LMA).	https://know-aml.com/en/information-support

Recursos para pacientes y familiares

Información sobre antineoplásicos, incluido el abordaje de los efectos secundarios. Patrocinado por Cleveland Clinic, EE. UU.	http://chemocare.com/default.aspx
Patient Power. Leucemia mieloide aguda - Tratamiento sintomático	https://www.patientpower.info/acute-myeloid-Leukemia/treatment-journey/supportive-care
Cancer Champions. Chemotherapy, Immunotherapy, Targeted Therapy. What's the difference?	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Información sobre la leucemia o el cáncer agudos. En flamenco e inglés	https://www.hovon.nl
Información sobre temas generales de oncología y aspectos destacados de la investigación. En alemán:	https://www.krebsgesellschaft.de/
KNOW AML: La primera iniciativa mundial de concienciación sobre la leucemia mieloide aguda (LMA).	https://know-aml.com/en/information-support

Datos generales

- El desenlace de la LLA está muy estrechamente relacionado con la edad del paciente: mientras que la tasa de curación alcanza el 90 % en los niños, menos del 10 % de los ancianos se cura de su enfermedad.
- El tratamiento prefase, normalmente con corticoesteroides y vincristina o ciclofosfamida, ofrece abordaje y prevención de complicaciones metabólicas, infecciosas y hemorrágicas antes de iniciar la fase de inducción.
- Existe una sólida relación entre el nivel de enfermedad mensurable residual (EMR) y el riesgo de recidiva, y la importancia pronóstica de las mediciones de EMR realizadas durante todo el proceso de tratamiento.
- La vincristina, los corticoesteroides, la L-asparaginasa (cuando sea posible) y/o la ciclofosdamida, son los fármacos «de base» que se utilizan en el tratamiento de inducción de la remisión.
- Nuevas opciones de tratamiento para pacientes con EMR + (blinatumomab, después de quimioterapia convencional previa) y pacientes con enfermedad recidivante / refractaria (blinatumomab, inotuzumab, ozogamicina)
- Se pueden producir efectos graves o potencialmente mortales si los síndromes de crisis en fases tempranas, como el síndrome inflamatorio o de liberación de citocinas, o el síndrome de lisis tumoral y la hiperleucocitosis no se reconocen pronto y no se tratan de forma adecuada y sin demora.
- El tratamiento sintomático (p. ej., tratamiento de las infecciones, administración de hemoderivados, intervenciones psicosociales) debe iniciarse de forma temprana siempre que sea necesario.

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

A. Introducción¹

- 1) Visión general de las estrategias terapéuticas
- 2) Análisis de los factores relacionados con el paciente a la hora de decidir el tratamiento
- 3) Tratamiento prefase

B. Enfermedad mensurable residual

C. Terapia de inducción de la remisión

- 1) Enfoque de referencia

D. Tratamiento de consolidación

E. Profilaxis del sistema nervioso central

F. Trasplante alógeno de células hematopoyéticas

G. Terapia de mantenimiento

H. Tratamiento de la LLA recidivante o resistente

I. Tratamiento para la LLA con cromosoma Filadelfia

J. Estrategias terapéuticas para pacientes ancianos o débiles

K. Nuevos enfoques terapéuticos.

L. Tratamiento sintomático

M. Abordaje de las crisis en fases tempranas

1. Síndrome de liberación de citocinas/inflamatorio (SLC)
2. Síndrome de lisis tumoral (SLT)
3. Hiperleucocitosis
4. Neutrocitopenia febril

N. Repercusiones en la asistencia derivadas de los fármacos utilizados habitualmente en la LLA

Bibliografía

Apéndice 1: Resumen de opciones terapéuticas en la LLA

Apéndice 2: Pasos implicados en el trasplante de células madre hematopoyéticas alógeno (TCH)

Recursos

¹ Puesto que continuamente se desarrollan y evalúan nuevos fármacos para el uso en la LLA, las opciones terapéuticas cambian con rapidez. La información de este módulo se actualizará con regularidad para reflejar dichos avances.

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Introducción: Estrategias terapéuticas

El tratamiento eficaz de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) consiste en el control de la médula ósea y la enfermedad sistémica y el tratamiento (o prevención) de la enfermedad en zonas resguardadas, en especial, la enfermedad situada en el sistema nervioso central (SNC). Por tanto, la piedra angular del tratamiento es la poliquimioterapia antineoplásica de administración sistémica con terapia preventiva para el SNC. La profilaxis del SNC se consigue con la quimioterapia (intratecal o sistémica en dosis altas) y, en algunos casos, radioterapia craneal (NCCN 2019; Terwilliger 2017).

El tratamiento con fines curativos supone la consecución de la **respuesta completa (RC)** seguida de **trasplante alógeno de células hematopoyéticas (TCH alógeno)** (Hoelzer 2016). Cuando la duración de la primera RC es larga (más de 2 años), la reinducción con un tratamiento de inducción de referencia es apropiada en recaída. Sin embargo, si la primera RC es breve o la LLA es resistente al tratamiento, se debe plantear la posibilidad de introducir al paciente en un ensayo con fármacos nuevos que no tengan resistencia cruzada con la quimioterapia (Hoelzer 2016). A pesar de las altas tasas de RC, la tasa de cura para la LLA es del 40 y el 50 % debido a las recidivas (Sive 2012).

Dada la rareza de la LLA en adultos, la complejidad y las complicaciones únicas del tratamiento y la frecuente aplicación del TCH alógeno, el tratamiento debe llevarse a cabo en un centro especializado en el tratamiento de pacientes con LLA, ya que la supervivencia parece ser superior si los pacientes reciben su tratamiento en un hospital universitario o clínico (Wieduwilt 2018). Es muy recomendable entrar en un estudio clínico para asegurarse el tratamiento más innovador y la máxima recuperación de datos para su análisis y evaluación.

Los centros pueden diferir en los protocolos de tratamiento y su nomenclatura, pero los principales componentes del tratamiento contra la LLA son:

- Inducción de la remisión
- Profilaxis y tratamiento del SNC
- Consolidación
- TCH alógeno
- Terapia de mantenimiento a corto plazo (también denominada continuación posremisión o posremisión)

La mayoría de los recursos dividen las recomendaciones para el tratamiento de la LLA en dos categorías: tratamiento de la LLA sin cromosoma Filadelfia (Ph-) y tratamiento de la LLA con cromosoma Filadelfia (Ph+). Por tanto, las estrategias terapéuticas presentadas en este módulo hacen referencia a la enfermedad sin cromosoma

Filadelfia, salvo que se indique lo contrario.

Análisis de los factores relacionados con el paciente

La evolución de la LLA está muy estrechamente relacionada con la edad del paciente; las tasas de curación en la LLA infantil van del 80 al 90 % y se reducen a menos del 10 % en los pacientes ancianos o débiles (Hoelzer 2016). Se utilizan protocolos relacionados con la edad en los que los límites de edad están dirigidos principalmente por las toxicidades hemáticas y no hemáticas del tratamiento. En cuanto a los aspectos del tratamiento que deben tenerse en cuenta, la edad se divide en los siguientes grupos generales en el caso de los adultos:

- Protocolos de LLA en adultos: adultos jóvenes (aproximadamente de 15 a 39 años); adultos desde 35-40 hasta ≤ 55-60 años
- Protocolos de LLA en ancianos: > de 55 a 60 años
- Pacientes débiles (que no se consideran aptos para terapia intensiva): por lo general, mayores de 70-75 años

Se debe realizar una evaluación precisa y minuciosa del paciente anciano para valorar su capacidad de someterse a una terapia intensiva. La edad cronológica no ofrece, por sí sola, suficiente información sobre el estado físico o el estado general. Otros determinantes que deben tenerse en cuenta son:

- la presencia de enfermedades concomitantes
- la capacidad cognitiva
- la polimedicación
- el estado funcional
- el estado nutricional
- la salud mental o la presencia de depresión
- la presencia de soporte social

Debe utilizarse una herramienta de evaluación geriátrica especializada para obtener datos precisos sobre el buen estado del paciente, lo que resulta de gran valor para predecir los efectos secundarios relacionados con el tratamiento y la evolución (Klepin 2011).

La pronunciada **mielodepresión** causada por las terapias contra la LLA y la LMA significa que los pacientes ancianos necesitarán tratamiento sintomático con transfusiones de hemoderivados, **factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)** y antibióticos profilácticos durante la inducción de la remisión.

Los diversos factores de riesgo relacionados con el paciente con potencial para influir en las decisiones terapéuticas se comentan en el **módulo 2**.

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Tratamiento prefase

El tratamiento debe comenzar de inmediato una vez que se ha emitido un diagnóstico. Con frecuencia se administra una terapia prefase con corticoesteroides (normalmente entre 20 y 60 mg/día de prednisona o entre 6 y 16 mg/día de dexametasona) en monoterapia o en politerapia con otro fármaco (p. ej., vincristina, ciclofosfamida) junto con alopurinol e hidratación durante unos 5 o 7 días. La terapia prefase permite el tratamiento y la prevención de complicaciones metabólicas, infecciosas y hemorragias antes de comenzar la terapia de inducción (véase Abordaje de las crisis en fases tempranas más adelante en este módulo).

Durante este tiempo también se llevan a cabo actividades de conservación de la fertilidad. La respuesta a la terapia prefase permitirá finalizar el proceso diagnóstico y el análisis de los resultados (Hoelzer 2016). La respuesta a la terapia prefase define la quimiosensibilidad de la LLA y ofrece una posible predicción de la respuesta al tratamiento. La duración media del tratamiento total para la LLA varía entre 1,5 y 3 años.

Enfermedad mensurable residual

La remisión completa, definida mediante criterios morfológicos convencionales, es un estado muy heterogéneo con un amplio abanico de carga leucémica residual. En este sentido, muchos pacientes en remisión

completa (RC) presentan en realidad enfermedad residual, que conducirá a una recidiva clínicamente evidente si no se administra un tratamiento adicional. Los estudios sobre la LLA en adultos indican una fuerte correlación entre la **enfermedad mensurable residual** (también denominada enfermedad mínima residual [EMR]) y el riesgo de recidiva y la importancia pronóstica de la

presencia de la EMR en todo el proceso de tratamiento (**tabla 1**). Por lo tanto, la evaluación de EMR a menudo se realizará:

- 1) En puntos temporales iniciales, como tras la inducción. La EMR puede servir como predictor independiente de la recidiva, incluso en pacientes que se considera tener un riesgo normal definido por otros métodos. Ser EMR + asigna a los pacientes un alto riesgo.
- 2) Tras las terapias de consolidación, se ha demostrado que la EMR tiene una importancia pronóstica clave y ofrece la posibilidad de ajustar el tratamiento posterior a la consolidación o proporcionar una terapia alternativa
- 3) De manera secuencial tras la consolidación para detectar las recidivas inminentes (Döhner 2017).

[Véase el módulo 2 para obtener más información sobre la EMR]

Tabla 1: Parámetros de respuesta en la LLA según la enfermedad mensurable residual

Terminología	Definición
Remisión hemática completa (RC)	Células leucémicas no detectables con microscopía óptica en la médula ósea (<5 % de blastos), sangre periférica, líquido cefalorraquídeo
Remisión molecular completa/negatividad de EMR (RCmol)	Paciente en RC EMR no detectable mediante sondas moleculares sensibles
Respuesta molecular/EMR, menor que la RCmol (Rmol)	Paciente en RC, no en RCmol EMR de bajo nivel no detectable Evaluable mediante CFM
Recidiva de EMR/molecular (Relmol)	Paciente aún en RC, RCmol/Rmol anterior Pérdida del estado de RCmol/Rmol Evaluable mediante CFM y también por otras técnicas, en la UE se está utilizando especialmente PCR (o NGS)
Recidiva	Pérdida del estado de RC Recidiva hemática (>5 % blastos en médula ósea) Recidiva extramedular (SNC, otra localización)

SNC, sistema nervioso central; CFM, citometría de flujo multiparamétrica; EMR, enfermedad mínima residual

Adaptado a partir de: Hoelzer 2016

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Inducción de la remisión

El objetivo de la terapia de inducción es causar una RC o una **RCmol/ buena respuesta molecular** (Apéndice 1), mediante la erradicación de las células leucémicas en la médula ósea. Además de las características de la enfermedad identificadas en el diagnóstico de la LLA, la respuesta al tratamiento inicial predice la evolución; se suele llevar a cabo una medición de la respuesta entre 6 y 16 semanas después del inicio de la quimioterapia. Tras la terapia de inducción apropiada, aproximadamente entre el 60 y el 80 % de los adultos con LLA suele alcanzar una RC (PDQ 2019). La persistencia de EMR tras la terapia inicial está muy relacionada con la **supervivencia sin enfermedad y global (SG)** (Terwilliger 2017).

El tratamiento de inducción de la remisión combina, por lo general, quimioterapia con prednisona. Pueden añadirse otros fármacos, como asparaginasa y ciclofosfamida.

Por tanto, los fármacos que sirven de base de todo el tratamiento de inducción contra la LLA son: Vincristina,

una antraciclina (p. ej., daunorrubicina o doxorrubicina), y corticoesteroides (p. ej., prednisona o dexametasona) con o sin L-asparaginasa o ciclofosfamida. L-asparaginasa es el único fármaco utilizado de forma específica en la LLA, con más frecuencia en pacientes pediátricos. La asparaginasa pegilada (Asp PEG) presenta la ventaja de tener un período de eliminación de la asparagina mucho más prolongado. Sin embargo, la administración de L-asparaginasa representa un problema en algunos adultos, debido al aumento del riesgo de acontecimientos adversos. Por este motivo, la asparaginasa puede omitirse (o administrarse en dosis reducidas) de los protocolos de tratamiento utilizados en los pacientes de más de 40 años (Terwilliger 2017). Con frecuencia se prefiere dexametasona a prednisona, puesto que penetra la barrera hematoencefálica y actúa sobre los blastos leucémicos restantes (Hoelzer 2016). No obstante, dexametasona se asocia con más acontecimientos adversos que prednisona (Terwilliger 2017).

En la **tabla 2** se muestran ejemplos de los tratamientos de inducción a la remisión usados con frecuencia.

Tabla 2: Ejemplo de protocolos de tratamiento con quimioterapia de inducción de la remisión utilizados con frecuencia en adultos de 40 años o más a 65 años con LLA

Hiper-CVAD +/- Rituximab	Ciclos 1, 3, 5 y 7 Días 1-3: Ciclofosfamida 300mg/m ² i.v. + MESNA 600 mg/m ² /día Días 1 -4 y 11 -14: Dexametasona 40 mg/día por vía oral, + / Días 1 y 8 Rituximab 375mg/m ² i.v. Día 4 Doxorrubicina 50 mg/m ² i.v. durante 24 horas Días 4 y 11 Vincristina 2 mg i.v. Ciclos 2, 4, 6 y 8 Día 1: MTX 200 mg/m ² i.v. seguido de 800 mg/m ² i.v. continuos seguido de leucovorina 50 mg i.v. tras la finalización de MTX hasta un nivel de MTX inferior a <0,05 µm Días 2-3: Citarabina 3 g/m ² (1 g/m ² para pacientes de más de 60 años) i.v. +/ Días 1 y 8 Rituximab 375 mg/m ² i.v. Profilaxis del SNC Día 2: MTX 12mg i.t. Día 8: Citarabina 100 mg i.t.
--------------------------	---

Fuentes: Kantarijan 2004; Thomas 2010

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Tabla 2: Ejemplo de protocolos de tratamiento con quimioterapia de inducción de la remisión utilizados con frecuencia en adultos de 40 años o más a 65 años con LLA

MRC UKALLXII/ECOG2993	<p>Inducción</p> <p>Fase 1 (Semanas 1-4): Días 1, 8, 15 y 22: Daunorrubicina 60 mg/m² i.v. + vincristina 1,4 mg/m² i.v. Días 1-28: Prednisona 60 mg/m² por vía oral a diario Día 15: MTX 12,5 mg i.t. Días 17-28: L-asparaginasa 10 000 UI i.v. o i.m.</p> <p>Fase 2 (Semanas 5-8): Días 1, 15 y 29: Ciclofosfamida 650 mg/m² i.v. Días 1-4, 8-11, 15-18 y 22-25: Citarabina 75 mg/m² i.v. Días 1-28: 6-Mercaptopurina 6 mg/m² por vía oral a diario Días 1, 8, 15 y 22: MTX 12,5 mg i.t.</p> <p>Intensificación Días 1, 8 y 22: MTX 3 g/m² i.v. Días 2, 9 y 23: L-asparaginasa 10 000 UI i.m. o i.v.+ leucovorina de rescate</p> <p>Consolidación Ciclo 1: Días 1-5: Etopósido 100 mg/m² i.v. + citarabina 75 mg/m² i.v. Días 1, 8, 15 y 22: Vincristina 1,4 mg/m² i.v. Días 1-28: Dexametasona 10 mg/m² por vía oral a diario.</p> <p>Ciclo 2 (4 semanas después del ciclo 1): Días 1-5: Citarabina 75 mg/m² i.v. + etopósido 100 mg/m² i.v.</p> <p>Ciclo 3 (4 semanas después del ciclo 2): Días 1, 8, 15 y 22: Daunorrubicina 25 mg/m² i.v. Día 29: Ciclofosfamida 650 mg/m² i.v. Días 31 -34 y 38 -41: Citarabina 75 mg/m² i.v. Días 29-42: Tioguanina 60 mg/m² por vía oral a diario.</p> <p>Mantenimiento Vincristina 1,4 mg/m² i.v. cada tres meses Prednisona 60 mg/m² por vía oral 5 días cada 3 meses 6-mercaptopurina 75 mg/m² por vía oral a diario MTX 20 mg/m² por vía oral o i.v. una vez a la semana. Continuar durante 2,5 años desde el inicio de la terapia de intensificación.</p>
-----------------------	---

Fuente: Rowe 2005

i.t., intratecal; i.v., intravenoso; a Blinatumomab puede causar acontecimientos adversos mortales o potencialmente mortales, incluido el síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidades. Deben seguirse estrictamente las instrucciones de preparación (incluido el mezclado) y administración de blinatumomab para reducir al mínimo los errores con el medicamento. Es esencial la monitorización estrecha del paciente durante la administración del fármaco.

Consolidación posremisión

La justificación para emplear el tratamiento tras la remisión es el uso de una terapia sistémica en dosis altas para alcanzar la concentración suficiente de fármacos en «zonas resguardadas», como el SNC. La mayoría de los protocolos utilizan entre 6 y 8 ciclos con metotrexato en dosis altas o citarabina +/- asparaginasa en dosis altas.

Citarabina en dosis altas	De 1 a 3 g/m ² para entre 4 y 12 dosis
Metotrexato en dosis altas	Desde 1 a 1,5 g/m ² hasta 3 g/m ²

Profilaxis del sistema nervioso central (SNC)

Aunque algunos pacientes (entre el 3 y el 7 % aprox.) presentan afectación del sistema nervioso central (SNC) en el momento del diagnóstico, muchos acabarán presentando esta afectación si no se inicia el tratamiento dirigido al SNC. Esto significa que todos los pacientes con LLA deben recibir tratamiento profiláctico para el SNC (Hoelzer 2016). El objetivo de la profilaxis del SNC o del tratamiento es eliminar células leucémicas de sitios a los que no se puede acceder fácilmente con la quimioterapia sistémica debido a la barrera hematoencefálica, con el objetivo global de prevenir la enfermedad o la recidiva en el SNC. Los factores asociados con el aumento del riesgo de leucemia en el SNC son:

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

- Inmunofenotipo de linfocitos T maduros
- Inmunofenotipo de linfocitos T
- Cifras de leucocitos altas
- Aumento de la concentración de LDH sérico (Lazarus 2006)

El tratamiento profiláctico del SNC eficaz es esencial en pacientes sin afectación en el momento del comienzo del tratamiento. Las modalidades terapéuticas para la profilaxis del SNC utilizadas en mono o en politerapia son:

- irradiación del SNC (solo cráneo)
- metotrexato intratecal
- monoterapia o triterapia intratecal (normalmente metotrexato, esteroides, citarabina)
- terapia sistémica en dosis altas con metotrexato o citarabina (NCCN 2019; Hoelzer 2016)

Con estas terapias, la tasa de recidiva del SNC en ensayos clínicos realizados recientemente podría reducirse del 10 % a menos del 5 % (Hoelzer 2016). Los pacientes que presentan afectación del SNC se tratan con la quimioterapia de referencia y aplicaciones intratecales adicionales hasta que ya no haya blastos en el líquido cefalorraquídeo. Para ser eficaz, debe administrarse profilaxis del SNC a intervalos durante el transcurso del tratamiento.

Los acontecimientos adversos asociados con la irradiación craneal son:

- Disfunciones neurocognitivas
- Tumores secundarios del SNC
- Otras complicaciones a largo plazo

Trasplante alógeno de células hematopoyéticas

Las opciones terapéuticas tras la consecución de una respuesta completa son la quimioterapia de consolidación y de mantenimiento o el TCH alógeno. El TCH alógeno ha seguido siendo la mejor opción para los pacientes con un riesgo alto y pacientes con enfermedad recidivante o resistente y se considera el tratamiento de referencia y la mejor opción para una respuesta duradera (véase el apéndice 2). Los beneficios del TCH alógeno en adultos con un riesgo normal no están claros. Sin embargo, aquí la evaluación del riesgo con la EMR puede ser un marcador pronóstico para volver a estratificar a los pacientes como de alto riesgo, convirtiéndolos en candidatos para el TCH alógeno (Terwilliger 2017). El TCH alógeno debe plantearse en todos los pacientes con recidiva. [En el módulo 5 se presenta más información sobre el abordaje de los pacientes sometidos a un TCH alógeno].

Terapia de mantenimiento

El objetivo de la terapia de mantenimiento es prevenir la recidiva de la enfermedad tras la inducción posremisión y la consolidación. Por lo general, los tratamientos de mantenimiento se basan en 6-mercaptopurina (6-MP) diaria y metotrexato semanal (con frecuencia combinado con vincristina y corticosteroides de forma periódica) durante 2 o 3 años.

Parece haber una relación entre la mielodepresión que se produce durante la terapia de mantenimiento y la evolución: esta última es mejor en los pacientes mielodeprimidos que en aquellos que presentan una cifra más alta de neutrófilos (Schmiegelow 2010).

Tratamiento de la LLA recidivante

Los pacientes que sufrieron una recidiva tras la remisión suelen morir al cabo de 1 año, incluso si se logra una segunda RC. El TCH alógeno puede plantearse si el estado clínico del paciente lo permite, existe un donante adecuado y el paciente está dispuesto a someterse al procedimiento.

Mientras que entre el 85 y el 90 % de los pacientes entra en remisión tras el tratamiento de inducción, hay pacientes que son resistentes a este tratamiento y un gran porcentaje de pacientes recae tras alcanzar la RC. Las opciones terapéuticas de la enfermedad recidivante son el aumento de la quimioterapia antineoplásica, la reformulación de la monoquimioterapia, el TCH alógeno, los nuevos anticuerpos monoclonales y los linfocitos T-CAR (tabla 3).

En los pacientes con enfermedad recidivante y resistente, en especial aquellos con varias recidivas, la toxicidad de la politerapia antineoplásica puede limitar las opciones. Por este motivo, se utiliza la monoterapia de rescate. La opción más prometedora para prolongar la supervivencia y posiblemente curar la LLA en estos pacientes es el TCH alógeno, aunque los nuevos anticuerpos desarrollados recientemente (p. ej., blinatumomab – (blinatumomab NO es un anticuerpo monoclonal, es un BiTE, una molécula atacante de células T biespecíficas, cuya construcción es basada en los locales de unión al antígeno de 2 anticuerpos monoclonales, Y también su estructura no es el de un anticuerpo); inotuzumab; ozogamicina) ofrecen ahora una posibilidad de curación (Terwilliger 2017). Recientemente se han autorizado los fármacos T-CAR Anti-CD19 para el tratamiento de la LLA recidivante y resistente al tratamiento, en pacientes hasta los 25 años.

Los fármacos y las pautas posológicas empleadas como tratamiento de las recidivas o la enfermedad resistente en el caso de la LLA de linfocitos T o B se describen con anterioridad y en la tabla 3.

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Tabla 3: Ejemplos de pautas posológicas de los tratamientos para la LLA resistente o recidivante en adultos

Tratamientos con clofarabina (para la LLA-B)	Inducción Días 1-5: Clofarabina 40 mg/m ² i.v. + etopósido 100 mg/m ² i.v. + ciclofosfamida 440 mg/m ² i.v. Consolidación Días 1-4: Clofarabina 40 mg/m ² i.v. + etopósido 100 mg/m ² i.v. + ciclofosfamida 440 mg/m ² i.v.
Tratamientos con citarabina	Días 1-5: Citarabina 3 g/m ² i.v. Día 3: Idarrubicina 40 mg/m ²
Tratamientos con alquilantes	Días 1-3: Mitoxantrona 8 mg/m ² i.v. diarios Días 1-5: Etopósido 100 mg/m ² i.v. diarios + ifosfamida 1,5 g/m ² i.v. diarios
Nelarabina (para la LLA-T)	Días 1, 3 y 5: Nelarabina 1,5 g/m ² /día i.v. Repetir ciclo cada 21 días.
Aumento de la hiperCVAD	Ciclos 1, 3, 5 y 7 Día 1: Pegaspargasa 2500 unidades/m ² i.v. Días 1-3: Ciclofosfamida 300 mg/m ² i.v. + MESNA 600 mg/m ² i.v. Día 4: Doxorubicina 50 mg/m ² i.v. Días 1, 8 y 15: Vincristina 2 mg i.v. Días 1 -4 y 15 -18: Dexametasona 80 mg i.v. por vía oral Ciclos 2, 4, 6 y 8 Día 1: MTX 1 g/m ² i.v. con leucovorina 50 mg i.v. tras la finalización de MTX, seguido de leucovorina 15 mg i.v. Días 2-3: Citarabina 3 g/m ² i.v. Día 5: Pegaspargasa 2500 unidades/m ² i.v. Mantenimiento Mercaptopurina 50 mg por vía oral + MTX 20 mg/m ² por vía oral + vincristina 2 mg i.v. + prednisona 200 mg por vía oral
Inyección de sulfato de vincristina liposómica	Sulfato de vincristina liposómica 2,25 mg/m ² i.v. semanal hasta respuesta, progresión, reacción adversa o búsqueda de TCH
Blinatumomab ^a (para LLA-B; preferente)	Ciclo 1 Días 1-7: Blinatumomab ^a 9 µg/día i.v. Días 8-28: Blinatumomab ^a 28 µg/día i.v. Ciclos posteriores Días 1-28: Blinatumomab ^a 28 µg/día i.v. Repetir ciclo cada 42 días

i.t., intratecal; i.v., intravenoso; a Blinatumomab puede causar acontecimientos adversos mortales o potencialmente mortales, incluido el síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidades. Deben seguirse estrictamente las instrucciones de preparación (incluido el mezclado) y administración de blinatumomab para reducir al mínimo los errores con el medicamento. Es esencial la monitorización estrecha del paciente durante la administración del fármaco.
Fuentes: DeAngelo 2007; Faderl 2011; O'Brien 2013; Topp 2012; Topp 2011

Tratamiento de la LLA con cromosoma Filadelfia (Ph+)

El tratamiento de los pacientes adultos con LLA con Ph+ incluye, por lo general, la adición de un inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) (ponatinib, imatinib, dasatinib) a los tratamientos utilizados para tratar la LLA pH-(tabla 4). Según las directrices de la NCCN (2019), los tratamientos de inducción para la LLA Ph+ son:

- ITC + hiperCVAD (tratamiento hiperfraccionado con ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) que se alterna con metrotexato y citarabina en dosis altas

- ITC + poli quimioterapia (daunorrubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida)
- ITC + corticoesteroides
- ITC + vincristina + dexametasona

Se recomienda el TCH alógeno con acondicionamiento mieloablativo de referencia, como la mejor opción terapéutica en pacientes con cromosoma Ph+, con un donante adecuado en primera remisión completa (Hoelzer 2016).

Los tratamientos de mantenimiento en esta población, descritos en las directrices de la NCCN (2019), son:

- ITC (imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib) para el tratamiento de mantenimiento

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

- Inyección mensual de vincristina + prednisona (durante 2 o 3 años), +/- metotrexato semanal + 6-MP diaria según se tolere

Con frecuencia se incorpora mesilato de imatinib al plan terapéutico para pacientes ancianos con LLA Ph+. Este fármaco es un inhibidor de la BCR-ABL y se ha demostrado que tiene actividad clínica como monoterapia en esta población. Con mayor frecuencia, el mesilato de imatinib se utiliza en combinación con la quimioterapia.

Los ITC, sobre todo imatinib, pueden ser beneficiosos como terapia de mantenimiento tras el TCH en pacientes con cromosoma Filadelfia para reducir el riesgo de recidiva y proporcionar una remisión más duradera. La recidiva poco después de la terapia de inducción se asocia con unos peores resultados de supervivencia en esta población (NCCN 2019). Los tratamientos recomendados para la LLA Ph+ recidivante o resistente a menudo combinan un ITC con cualquier tratamiento de inducción que no se haya administrado con anterioridad (NCCN 2019).

Tabla 4: Ejemplos de protocolos de tratamiento usados con frecuencia en adultos ≥ 40 años, Ph+

HiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) + Tirosina Inhibidores de cinasa (ITC)	<p>Inducción 4 ciclos de hiperCVAD, alternados con 4 ciclos citarabina y MTX en dosis altas Días 1 -14 de cada ciclo: Dasatinib 50 mg por vía oral dos veces al día O imatinib 400 mg diario por vía oral O Día 1: Ciclofosfamida 1200 mg/m² i.v. Días 1-3: Daunorrubicina 60 mg/m² i.v. Días 1-21: Prednisolona 60 mg/m² por vía oral Días 1, 8, 15 y 22: Vincristina 1,3 mg/m² i.v. en embolada Días 8-63: Imatinib 600 mg por vía oral Día 29: MTX 15 mg i.t., citarabina 40 mg i.t., dexametasona 4 mg i.t. O Pretratamiento durante 7 días: Prednisona en dosis crecientes de 10–40 mg/m²/día Días 1–45: Imatinib 800 mg diario por vía oral + prednisona 40 mg/m² diario (pacientes >60 años) O Pretratamiento durante 7 días: Prednisona en dosis crecientes de 10-60mg/m²/día Días 1-24: Prednisona 60 mg/m² diaria (máx 120 mg diarios) Días 1-48: Dasatinib 70 mg por vía oral dos veces al día Días 22 y 43: MTX i.t. Días 25-32: Disminución progresiva de prednisona</p>
	<p>Consolidación Trasplante alógeno de células hematopoyéticas (TCH), estudiar la posibilidad de ITC tras el TCH O Continuar poliquimioterapia + ITC</p>
	<p>Mantenimiento MTX semanal + 6-MP diaria + inyección i.v. mensual de vincristina + inyección i.v. mensual de prednisona durante 2 o 3 años</p>
	<p>Enfermedad recidivante o resistente al tratamiento</p>
Dasatiniba (ITC) (preferente)	Dasatinib 140 mg diario por vía oral. Continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Nilotinib ^b (ITC)	Nilotinib 400 mg por vía oral dos veces al día. Continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Imatinib (ITC) (preferente)	Imatinib 600 mg diario por vía oral. Continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Ponatinib ^c (ITC) (preferente)	Ponatinib 45 mg diario por vía oral. Continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
<p>i.t., intratecal; i.v., intravenoso. ^a Para pacientes con mutaciones Y253H, E255K/V o F359V/C/I. ^b Para pacientes con mutaciones F317L/V/I/C, T315A o V299L ^c Ponatinib tiene actividad contra las mutaciones de T315I y es eficaz para el tratamiento de pacientes con enfermedad resistente o con progresión con diversos ITC, pero se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos vasculares graves. Las indicaciones de la FDA son para el tratamiento de pacientes adultos con LLA con cromosoma Filadelfia y T315I y para el tratamiento de pacientes adultos con LLA con cromosoma Filadelfia para los que no está indicada ninguna otra terapia con ITC. Fuentes: Lilly 2010; Ottmann 2007a; Kantarjian 2006; Ottmann 2002; Cortes 2013 Tenga en cuenta que los ensayos sobre la monoterapia con blinatumomab en R / R Ph + ALL (Martinelli, JCO2017) y de la terapia de combinación con ITC, como enfoque de primera línea, han demostrado eficacia y tolerabilidad. El uso en combinación con dasatinib en Ph + en primera línea, es el primer enfoque sin quimioterapia con datos muy prometedores (Chiaretti, EHA y ASH 2019).</p>	

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Estrategias terapéuticas para pacientes ancianos o con mal estado general

La incidencia de la LLA está aumentando en las personas de más de 50 años (Guru 2015) y el mayor porcentaje de muertes por LLA se da en los pacientes de entre 65 y 74 (SEER 2019).

Los pacientes ancianos, en especial los de 65 años o más, con LLA, suelen padecer varias enfermedades concomitantes y presentar un mal estado funcional. Además, tienen menor probabilidad de participar en estudios clínicos. Los factores que contribuyen a una mala evolución en los pacientes ancianos son la incapacidad de ofrecer una terapia óptima y una mayor tasa de muerte durante la fase de inducción del tratamiento (Sawalha 2018).

Los protocolos de tratamiento diseñados para pacientes ancianos o débiles son, por lo general, menos intensivos y

se basan en corticoesteroides, vincristina y asparaginasa y evitan el uso de antraciclinas y alquilantes para reducir las muertes precoces relacionadas con el tratamiento (tabla 5).

Los resultados de varios estudios clínicos indican que este tipo de tratamientos menos intensivos en pacientes ancianos generó una tasa de RC del 71 %, la tasa de muertes precoces se redujo al 15 % y la SG era significativa a los 33 meses. Estos resultados resaltan la necesidad de tratamiento, con independencia de la edad del paciente.

Se debe administrar tratamiento profiláctico del SNC a los pacientes ancianos en intervalos durante la terapia de inducción y posremisión, como debería hacerse con los adultos jóvenes.

Se ha demostrado que el blinatumomab muestra un perfil de eficacia / tolerabilidad en ancianos, que es bastante comparable al de los adultos más jóvenes, con una advertencia para una mayor neurotoxicidad. (Kantarjian, 2016).

Tabla 5: Tratamientos de inducción para adultos de ≥ 65 años

Baja intensidad

Vincristina + prednisona
Prednisona, vincristina, metotrexato, 6-mercaptopurina (POMP)

Intensidad moderada

Idarrubicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, citarabina +/- rituximab
Vincristina, dexametasona, idarrubicina, ciclofosfamida, citarabina, metotrexato y L-asparaginasa
Doxorrubicina, vincristina, dexametasona, citarabina, ciclofosfamida
Dexametasona, doxorubicina, vincristina, metotrexato, citarabina, L-asparaginasa, quimioterapia intratecal

Alta intensidad

HiperCVAD con citarabina en dosis reducidas (1 g/m²)

Fuentes: Gokbuget 2012; Ribera 2016; Hunault-Berger 2011; Larson 1998

El TCH (posiblemente con acondicionamiento de intensidad reducida) puede tenerse en cuenta en los pacientes ancianos con un buen estado general que alcancen la remisión. En esta población solo debe realizarse el TCH en centros con experiencia en trasplantes y con los recursos adecuados y suficientes.

Aquí, las terapias dirigidas con ITC proporcionan en la actualidad unas mejores respuestas, ya que estos fármacos son mejor tolerados que la quimioterapia en los pacientes ancianos (tabla 6).

Tabla 6: Tratamientos de inducción para adultos de ≥ 65 años con LLA Ph+

Baja intensidad

ITC (imatinib, dasatinib, nilotinib +/- corticoesteroides
ITC (dasatinib, imatinib) + vincristina, dexametasona

Intensidad moderada

ITC (dasatinib, nilotinib) con poli quimioterapia (vincristina, dexametasona, metotrexato, citarabina, asparaginasa)

Alta intensidad

ITC (dasatinib, ponatinib) con hiperCVAD con citarabina en dosis reducidas (1 g/m²)

ITC, inhibidor de la tirosina cinasa

Fuentes: Foa 2011; Rousset 2016; Jabbour 2015; O'Brien 2008; Ottmann 2007b

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Nuevos enfoques terapéuticos

En un intento de mejorar la respuesta lograda con la quimioterapia y el TCH alógeno se están investigando estrategias nuevas y novedosas para el tratamiento de la LLA en adultos (tabla 7). En especial para LLA de linaje B se están estudiando terapias con anticuerpos y para la LLA con cromosoma Filadelfia, terapias dirigidas con ITC.

Ahora que se puede caracterizar el inmunofenotipo y el genotipo de la leucemia de un paciente, la terapia dirigida puede tener un efecto positivo sobre la remisión

y la supervivencia. Los anticuerpos monoclonales también pueden desencadenar vías externas, como ADCC, CDC. Los inmunocombinados, como inotuzumab ozogamicina, se unen a las células leucémicas, se introducen en ellas y liberan una citocina que mata a las células leucémicas. La terapia con agentes BiTE, como blinatumomab, causan la activación directa de los linfocitos T contra los blastos.

Estos nuevos enfoques del tratamiento de la LLA pueden proporcionar a los adultos las mismas expectativas favorables de tratamiento, que las disponibles en la actualidad, para los pacientes pediátricos con LLA.

Tabla 7: Nuevos tratamientos en investigación para la LLA

Fármaco	Posibles indicaciones
Anticuerpos monoclonales Blinatumomab CD22	Linfocito B
Epratuzumab	Recidivante/resistente, linfocito B
Inotuzumab ozogamicina	Recidivante/resistente, pacientes mayores de 60 años
Moxetumomab pasudodotox	Recidivante/resistente
Pasudotox	Recidivante/resistente
B-CD20 (rituximab)	Leucemia con CD20
Ofatumumab	LLA con CD20
Obinutuzumab	LLA de precursores de linfocitos B con CD20
REGN1979	Recidivante/resistente
C-CD19	LLA de linfocitos B
Denintuzumab mafodotina	Recidivante/resistente
ADCT-402	Recidivante/resistente
ADCT-301	Recidivante/resistente
Inhibidores de las proteasas Bortezomib	Recidivante/resistente en combinación con quimioterapia
Inhibidor JAK-3 Ruxolitinib	Linfocitos B con riesgo alto recién diagnosticada con reordenaciones CRLF2
Receptor de antígeno 6-quimérico Linfocitos T (CAR)	Recidivante/resistente como puente al TCH alógeno o para producir una remisión duradera
Inhibidores de la vía P13K/mTOR	Recidivante/resistente

Fuente: Terwilliger 2017

Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático consiste en ayudar a los pacientes a tratar tanto los síntomas de la enfermedad como cualquier efecto secundario que pueda derivarse del tratamiento. El tratamiento sintomático se debe personalizar según las necesidades de cada paciente y puede (y debe) aplicarse en cualquier momento durante la asistencia continua del cáncer. En el **módulo 5** se ofrece más información sobre la prestación del tratamiento sintomático y la atención integral del paciente con LLA.

Abordaje de las crisis en fases tempranas

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una afección que aparece cuando un gran número de células cancerosas combinadas con la quimioterapia en dosis altas causa una rápida lisis de las células tumorales en un período breve. La ruptura de las células tumorales (células leucémicas) aumenta la concentración de ácido úrico, potasio y fósforo con mayor rapidez de la que los riñones pueden eliminarlos. Si no se trata, el SLT puede causar insuficiencia renal y la muerte.

Las manifestaciones clínicas y el abordaje del SLT se presentan en el **módulo 5**.

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Síndrome de liberación de citocinas/inflamatorio (SLC)

Este síndrome es potencialmente mortal y puede ocurrir después de la administración de las siguientes opciones terapéuticas, que incluyen:

- Anticuerpos no marcados, como rituximab, alemtuzumab y OKT3
- Anticuerpos biespecíficos, como blinatumomab
- Terapias adoptivas de linfocitos T, como los linfocitos T-CAR
- Infusión de células mononucleares haploidénticas para tratar la leucemia resistente

Las manifestaciones clínicas y el abordaje del SLT se presentan en el [módulo 5](#).

Hiperleucocitosis (Cifra de trombocitos superior a $10 \times 10^9/L$)

La crisis blástica leucémica (hiperleucocitosis) es un marcado aumento de células leucémicas en la sangre periférica. Los valores de corte arbitrarios para definir la hiperleucocitosis van de 50 000 a 100 000 células/mm³. Aunque la hiperleucocitosis es relativamente infrecuente en la LLA, un subconjunto de los pacientes con esta enfermedad puede padecer leucostasis, una urgencia oncológica potencialmente mortal, en la que las células leucémicas (normalmente blastos inmaduros, aunque no siempre) causan disfunción orgánica por el deterioro de la perfusión microvascular. El lecho microvascular de los pulmones y el SNC son los que se ven afectados con mayor frecuencia.

Las manifestaciones clínicas y el abordaje del SLT se presentan en el [módulo 5](#).

Neutrocitopenia febril

Los neutrófilos son esenciales para ofrecer al huésped una defensa contra la infección, en especial contra las infecciones bacterianas y fúngicas. La neutrocitopenia es un efecto secundario frecuente tanto de la quimioterapia como de la LLA. La duración y la cifra mínima de la neutrocitopenia están relacionados con la incidencia de fiebre e infecciones, lo que causa no solo una morbilidad y mortalidad importantes, sino que también ponen en riesgo las terapias adicionales (Heinz 2017). Puede que la fiebre sea la única indicación de una grave infección subyacente durante la neutrocitopenia causada por la quimioterapia, ya que los signos y síntomas de la inflamación se suelen atenuar.

Las manifestaciones clínicas y el abordaje de la neutrocitopenia febril se presentan en el [módulo 5](#).

Repercusiones en la asistencia, derivadas de los fármacos utilizados habitualmente en la LLA

Con respecto a cualquier y todos los medicamentos y fármacos antineoplásicos administrados, se debe informar tanto a pacientes como a cuidadores, sobre: Art und Dauer der Verabreichung

- mecanismo de acción
- vía y duración de la administración
- efectos secundarios posibles y previstos
- medidas de cuidado personal

Fármacos que exigen precauciones especiales

Inotuzumab: Se debe considerar la citorreducción (hidroxiurea o una combinación de esteroides y vincristina) con una cifra de leucocitos superior a 10 000 células/ml.

Blinatumomab: Debe plantearse la posibilidad de la citorreducción (con esteroides) con una cifra de leucocitos superior a 15 000 células/ml, ya que la alta carga tumoral puede aumentar el riesgo de toxicidad. Realice un seguimiento de los pacientes para detectar el síndrome de liberación de citocinas (SLC). Realice un seguimiento intenso de los pacientes para detectar toxicidad neurológica, que puede causar confusión, dificultad para encontrar las palabras, somnolencia, ataxia, temblores, convulsiones o síncope al primer signo de cualquiera de estos acontecimientos.

Tisagenlecleucel: Puede presentarse el síndrome de liberación de citocinas o reacciones adversas neurológicas. Se puede pensar en la posibilidad de administrar fármacos contra las convulsiones durante el primer mes posterior a la infusión de tisagenlecleucel. Puede aparecer neutrocitopenia grave, depleción de linfocitos T y aplasia de linfocitos B, que pueden tratarse con factor de crecimiento, tratamiento antimicrobiano profiláctico o inmunoglobulina intravenosa.

Asparaginasa: Existe una incidencia significativa de reacciones de hipersensibilidad con los productos de asparaginasa en algunas pautas posológicas. De especial interés son las reacciones alérgicas, urticariales o las anafilaxias, más graves, ya que estas reacciones pueden asociarse con anticuerpos neutralizantes y falta de eficacia (NCCN 2019). La asparaginasa debe suspenderse de forma permanente en los pacientes que presenten una reacción anafiláctica grave. Existen tres formulaciones de asparaginasa en el uso clínico y se pueden cambiar los fármacos en los pacientes que hayan presentado una reacción alérgica. Se debe administrar medicación prequimioterápica contra las alergias.

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

6- mercaptopurina (6-MP). Diversos factores pueden afectar a la biodisponibilidad de 6-MP y, posteriormente, repercutir en la atención al paciente. La 6-MP por vía oral puede tener una concentración muy variable de fármaco y metabolito entre los pacientes, lo que puede verse afectado por la edad, el sexo y los polimorfismos genéticos.

El uso simultáneo de algunos antineoplásicos, como metotrexato, puede alterar los efectos secundarios. Existe cierta controversia en torno al efecto de los productos lácteos y el estado de ayunas en el metabolismo de 6-MP

que lleva a la conclusión de que es más importante la adherencia terapéutica al fármaco que cualquiera de estos factores (Maese 2018). Puede que se deba ajustar la dosis en pacientes con hepatotoxicidad o mielodepresión o en aquellos con heterocigosis en el gen TPMT.

Methotrexato: Leucovorina se suele administrar entre 12 y 24 horas después de metotrexato para «rescatar» de forma selectiva a las células normales de los efectos adversos del metotrexato causados por la inhibición de la producción de folatos reducidos.

Tabla 8: Repercusiones en la asistencia derivadas de los fármacos y tratamientos utilizados habitualmente en el tratamiento de la LLA

Fármaco/Clase/Vía	Posibles efectos secundarios	Abordaje
6-mercaptopurina (6-MP) (Tioguanina) Antimetabolito Oral	Mielodepresión: inicio 7-10 días después de la administración; hepatotoxicidad en dosis > 2,5 mg/kg/día	Controlar el hemograma completo; Controlar los signos y síntomas de mielodepresión; Controlar las pruebas funcionales hepáticas.
Blinatumomab BiTE(R) un enganche de células T biespecífico i.v.	Mielodepresión, síndrome de liberación de citocinas, toxicidad neurológica	Seguir estrictamente las instrucciones de preparación y administración; realizar seguimiento para detectar complicaciones neurológicas e instruir al paciente sobre los signos o síntomas de estas; supervisar para detectar signos o síntomas de infección.
Clofarabina Antimetabolito i.v.	Mielodepresión; aumento de las PFH; vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal, anorexia; aumento de la creatinina; cefalea; cambios en la piel; taquicardia; dolor de extremidades	Monitorizar el funcionamiento hepático y renal; valorar los cambios en la piel y facilitar crema hidratante sin perfume en caso necesario; monitorizar el funcionamiento cardíaco; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos y síntomas de infección, los signos y síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario.
Corticoesteroides (dexametasona, prednisona) por vía oral	Cansancio, adelgazamiento de la piel, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia, aumento del riesgo de infección, leucocitosis, osteopenia, osteoporosis, inestabilidad emocional, cambios de personalidad, aumento de peso, disminución de la libido	Monitorizar la hiperglucemia o hipoglucemia Instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos o síntomas de infección y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario. Hay que indicar que no se debe dejar de tomar los corticoesteroides de forma abrupta.
Citarabina, alta dosis (ADAC) antimetabolito i.v., i.t.	Mielodepresión; cefalea; náuseas o vómitos, estomatitis, diarrea; exantema; síntomas pseudogripales; alopecia; dolor ocular	Controlar la función renal; controlar los signos de toxicidad cerebelosa y suspender si aparecen; suspender el fármaco si la creatinina aumenta con rapidez; suministrar antieméticos; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluidos el aumento del riesgo de infección, los signos y síntomas de infección, los signos y síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario.
Desanatinib inhibidor de la tirosina quinasa (ITC) Oral	Mielodepresión; diarrea, náuseas; cefalea; dolor muscular u óseo; fiebre; exantema; retención de líquidos, aumento de peso	Controlar los efectos secundarios y formar a los pacientes sobre estos; recomendar al paciente que contacte con un profesional sanitario en caso de hinchazón, aumento de peso o aumento de la disnea; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluidos el aumento del riesgo de infección, los signos y síntomas de infección, los signos y síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario.

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Fármaco/Clase/Vía	Posibles efectos secundarios	Abordaje
Daunorrubicina Antraciclina i.v.	Dolor en la zona de la infusión i.v.; mielodepresión; náuseas, vómitos, diarrea; estomatitis; alopecia	Iniciar los procedimientos recomendados para evitar la extravasación del fármaco; formar al paciente sobre los signos/síntomas de la extravasación del fármaco; dar instrucciones sobre la correcta higiene bucal; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos o síntomas de infección, signos o síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario.
Doxorrubicina Antraciclina i.v.	Náuseas, vómitos; cansancio; alopecia; úlceras bucales; sensibilidad a la luz solar, ojos llorosos, infertilidad	Formar a los pacientes sobre los efectos secundarios; administración de intervenciones farmacológicas para la profilaxis de las náuseas o los vómitos (benzodiazepinas), para las náuseas o vómitos agudos (antagonistas del receptor 5-HT ₃ , dexametasona, aprepitant, benzodiazepina); mantener trozos de hielo en los carrillos, o chupar trozos de hielo, o beber agua helada durante la administración; derivación a un especialista en fertilidad.
Etopósido Alcaloide vegetal Oral	Neutrocitopenia, trombocitopenia; alopecia; náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea; hipotensión; reacción de recuerdo a la radiación	Facilitar antiemético en caso necesario; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos o síntomas de infección, los signos o síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario.
G-CSF/filgrastim Citocina s.c.	Dolor articular y óseo; aumento de la cifra de leucocitos; pirexia, aumento de la alcalina sérica; cefalea	Evaluar y medicar para el dolor o las molestias.
Idarrubicina Antraciclina antibiótico antitumoral i.v.	Vesicante; mielodepresión; náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis; alopecia; anomalías del ritmo cardíaco	Iniciar los procedimientos recomendados para evitar la extravasación del fármaco; formar al paciente sobre los signos/síntomas de la extravasación del fármaco; supervisar la dosis total durante toda la vida; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos o síntomas de infección, signos o síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario.
Imatinib inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) Oral	Mielodepresión; náuseas o vómitos, diarrea; cefalea; exantema; dolor muscular o articular; aumento de peso	Este fármaco no atraviesa de forma suficiente la barrera hematoencefálica; monitorizar el hemograma; monitorizar los signos y síntomas de mielodepresión; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos y síntomas de infección, los signos y síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario; suministrar antieméticos; controlar el estado de hidratación si aparecen diarrea, náuseas o vómitos importantes; aplicar crema hidratante sin perfume.
Inotuzumab ozogamicina Anticuerpo monoclonal y citotóxico i.v.	Pruebas funcionales hepáticas elevadas; mielodepresión; náuseas; molestias gástricas; escalofríos	Administrar prequimioterapia para evitar reacciones relacionadas con la infusión; controlar de cerca las enzimas hepáticas; controlar los signos y síntomas de mielodepresión; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos y síntomas de infección, los signos y síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario.
L-asparaginasa	Posibles reacciones de hipersensibilidad; pancreatitis, hemorragia; tromboembolia; hemorragia intracraneal; trombosis cerebral, isquemia o ictus; hiperglucemia; hepatotoxicidad	Administración de premedicación contra la alergia; controlar los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad; evaluar al paciente para detectar cambios neurológicos; instruir al paciente sobre los posibles efectos secundarios neurológicos y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario.

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Fármaco/Clase/Vía	Posibles efectos secundarios	Abordaje
Mercaptopurina Antimetabolito Oral	Mielodepresión; reacción adversa hepática; náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, estomatitis; infertilidad; disnea	Evaluar el hemograma completo para detectar alteraciones del estado hemático; controlar las pruebas funcionales hepáticas; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluidos el aumento del riesgo de infección, los signos y síntomas de infección, los signos y síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario; recomendar al paciente que consulte con un especialista en fertilidad si así lo desea; formar al paciente para que contacte con un profesional sanitario si siente dificultad para respirar.
Metotrexato Antimetabolito i.v., i.m., i.t., Oral	Neutrocitopenia, trombocitopenia; estomatitis; vómitos; hepatotoxicidad; hiperazoemia (más frecuente con dosis altas), hiperucemia; neurotoxicidad; toxicidad pulmonar; disfunción renal	Puede que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con hepatotoxicidad o mielodepresión o en paciente ancianos; controlar los signos y síntomas de infección y hemorragia; controlar la función renal; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluidos el aumento del riesgo de infección, los signos y síntomas de infección, los signos y síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario.
Nelarabina Antimetabolito i.v.	Mielodepresión; náuseas, diarrea, estreñimiento; tos; cansancio extremo; mareo, neuropatía periférica; disnea; cefalea; inflamación de tobillos y pies, aumento de peso	Controlar a los pacientes para detectar cambios neurológicos; controlar los cambios de peso; ofrecer formación sobre cómo conservar la energía y medidas para reducir el cansancio; instruir a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluidos el aumento del riesgo de infección, los signos y síntomas de infección, los signos y síntomas de hemorragia y sobre cuándo contactar con un profesional sanitario.
Nilotinib inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) Oral	Mielodepresión; exantema cutáneo; exantema	Evaluar el hemograma completo para detectar alteraciones del estado hemático; aplicar al paciente crema hidratante sin perfume en caso necesario; recomendar al paciente tomar acetaminofeno si es necesario.
Ponatinib Inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) Oral	Hipertensión; mielodepresión; hiperglucemia; hipofosfatemia; erupción cutánea; PFH elevadas, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas; cefalea	Controlar la PA y avisar al paciente de los signos y síntomas de hipertensión; controlar la glucemia y avisar al paciente de los signos y síntomas de hiperglucemia; controlar los valores de las PFH y bioquímicos; proporcionar medicamentos y medidas para reducir las molestias GI.
Rituximab Anticuerpo monoclonal i.v.	Fiebre, escalofríos; debilidad; náuseas; cefalea; tos; síntomas de resfriado	Administración de premedicación contra la alergia; puede causar un descenso temporal de la PA; recomendar al paciente que contacte con un profesional sanitario si aumenta la gravedad de los efectos secundarios.
Vincristina Alcaloide vegetal i.v.	Vesicante; alopecia; estreñimiento; mielodepresión	Iniciar los procedimientos recomendados para evitar la extravasación del fármaco; formar al paciente sobre los signos/síntomas de la extravasación del fármaco; formar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos o síntomas de infección, signos o síntomas de hemorragia y cuándo contactar con un profesional sanitario.

PA, presión arterial; GI, gastrointestinal; PFH, pruebas funcionales hepáticas, i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo.
Fuentes: NCCN 2019; <http://chemocare.com/default.aspx>; <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content>

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Bibliografía

- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Ph+ Leukemias. *New England Journal of Medicine* 2013; 369:1783–1796
- DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage ALL or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007; 109:5136–5142
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424–447
- Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116–119
- Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult ALL salvage therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2011; 11:54–59
- Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Ph+ ALL. *Blood* 2011; 118:6521–6528
- Gokbuget N, Beck J, Bruggemann M, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic Leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German multicenter study group for adult ALL (GMALL). *Blood* 2012; 120:1493
- Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* 2017; 96:1775–1792
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27(Suppl 5): v69-v82
- Hunault-Berer M, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic Leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica*. 2011; 96:245–252
- Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic Leukemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncology* 2015; 16:1547–1555
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Ph+ ALL. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(24):2542–2551
- Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult ALL. *Cancer*. 2004; 101(12):2788–2801
- Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA et al. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous Leukemia. *Journal of the American Geriatric Society* 2011; 59:1837–1846
- Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized control trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic Leukemia: CALGB 9111. *Blood* 1998; 92:1556–1564
- Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic Leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108:465–472
- Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph+ ALL who failed imatinib: results from a phase 3 study. *American Journal of Hematology* 2010; 85:164–170
- Maese L, Raetz E. Simplifying 6-MP delivery. *The Hematologist* 2018. Available at: <https://www.hematology.org/Thehematologist/Years-Best/8118.aspx>. Accessed December 2019
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed November 2019
- O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Ph- ALL. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31:676–683
- O'Brien S, Thomas DA, Ravand F, et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone in elderly patients with acute lymphocytic Leukemia. *Cancer* 2008; 113:2097–2101
- Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Ph+ ALL with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007a; 110:2309–2315

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

- Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). *Cancer* 2007b; 109:2068–2076
- Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid Leukemias. *Blood*. 2002; 100:1965-1971
- PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated February 2019. Available at: <https://www.cancer.gov/types/Leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>. Accessed October 2019
- Ribera JM, Garcia O, Oriol A, et al. PETHEMA group: Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit patients with acute lymphoblastic Leukemia: results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leukemia Research* 2016; 41:12-20
- Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016; 128:774-782
- Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic Leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106:3760-3767
- Sawalha Y, Advani AS. Management of older adults with acute lymphoblastic Leukemia: challenges & current approaches. *International Journal of Hematologic Oncology* 2018; <https://doi.org/10.2217/ijh-2017-0023>
- Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, et al. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic Leukemia predicts risk of relapse. *Leukemia* 2010; 24:715-720
- Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic Leukemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *British Journal of Haematology* 2012; 157:463-471
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>. Accessed October 2019
- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic Leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* 2017; 7, e577; doi:10.1038/bcj.2017.53
- Thomas DA, O'Brien S, Fader IS, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Ph- precursor B-lineage ALL. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:3880–3889
- Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012; 120:5185–5187
- Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage ALL patients results in high response rate and prolonged Leukemia-free survival. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29:2493–2498
- Wieduwilt MJ. Treatment of ALL in Adults. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 167-181

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Apéndice 1. Resumen de opciones terapéuticas en la LLA

Algoritmo terapéutico

La quimioterapia incluye la terapia de inducción que dura entre 1 y 2 meses, los ciclos de consolidación (alternos) entre 6 y 8 meses y la terapia de mantenimiento entre 2 y 2,5 años. El tratamiento profiláctico para evitar la recidiva del SNC es obligatorio.

Terapia con anticuerpos

En la actualidad se están investigando los inmunoconjugados anti-CD22 dirigidos contra CD22.

Anti-CD19; activación de los propios linfocitos T de los pacientes dirigidos contra CD19.

Blinatumomab (CD3/CD19) biespecífico en investigación y ya registrado para adultos R / R LLA, adultos EMR + LLA, pediátricos R / R LLA

Linfocitos T modificados con receptores de antígenos quiméricos contra CD19 en fases tempranas del desarrollo.

Terapia dirigida con inhibidores de las tirosina cinasas en la LLA Ph+

En la terapia de primera línea los inhibidores de las tirosina cinasas debe combinarse con quimioterapia

El inhibidor de las tirosina cinasas imatinib (400-800 mg/día) se debe administrar en forma continua, también después del TCH.

Se recomienda una supervisión prolongada de la EMR basada en BCR-ABL-1, así como la detección de mutaciones de resistencia. En caso de EMR persistente, aumento de la cantidad de EMR o mutación de resistencia, cambiar a un inhibidor de tirosina cinasas de segunda o tercera generación.

TCH

El TCH alógeno en la RC1 mejora de manera significativa la SG y la SSA en pacientes con riesgo alto o EMR y es la mejor opción posterior a la remisión para la LLA Ph+ y en la LLA con reordenación LLM.

Los tratamientos de acondicionamiento se adaptan a la edad con el TCH alógeno completo en comparación con tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida para pacientes ancianos o pacientes cuyo estado no sea bueno para un tratamiento de acondicionamiento completo. Se debe estudiar la función del TCH autógeno para los pacientes sin EMR en el contexto de estudios clínicos. Todos los pacientes en RC ≥ 2 son candidatos para el TCH alógeno.

Opciones para la LLA recidivante/resistente

Es necesario todo el proceso diagnóstico para excluir o descubrir anomalías clónicas y ofrecer bases para las terapias dirigidas.

Tratamiento diferente para pacientes con una primera remisión corta frente a aquellos con una remisión larga (>18/24 meses) para los que se estudia el tratamiento de inducción; no se ha establecido una terapia de reinducción de referencia, nuevos fármacos utilizados con más frecuencia.

LLA, leucemia linfoblástica aguda; Ph, Filadelfia; EMR, enfermedad mensurable residual; SNC, sistema nervioso central; Ph+, con Filadelfia; TCH, trasplante de células hematopoyéticas; RC1, primera remisión completa; SG, supervivencia global, SSA, supervivencia sin acontecimientos; AIR, acondicionamiento de intensidad reducida; RC ≥ 2 segunda remisión completa o posterior. Adaptado a partir de: Hoelzer 2016

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Recursos	
Recursos para profesionales sanitarios	
Pautas posológicas de los tratamientos contra la leucemia: leucemia linfoblástica aguda (LLA)	https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/hematologic-cancers/Leukemia-treatment-regimens-acute-lymphoblastic-Leukemia-all/ https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hematology/acute-lymphoblastic-Leukemia-2/
Información detallada sobre los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
UK Medical Research Council. Actualizaciones sobre las actividades en investigación oncológica	https://mrc.ukri.org/
Cancer Research UK. Información sobre el cáncer y los tratamientos oncológicos	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
UK Medical Research Council. Actualizaciones sobre las actividades en investigación oncológica	https://mrc.ukri.org/
National Institute for Health and Care Excellence. Orientación basada en datos y actualizaciones sobre el tratamiento del cáncer	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer
Deutsche Krebsgesellschaft: Listado de centros oncológicos en seis países europeos facilitado en inglés y alemán	https://www.oncomap.de/centerso
National Institute for Health and Care Excellence. Orientación basada en datos y actualizaciones sobre el tratamiento del cáncer	https://www.nice.org.uk/
Información sobre actividades de investigación. En alemán	https://www.krebsgesellschaft.de/
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	https://www.cancer.gov/types/Leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq https://www.Leukemia-net.org/content/patients/Leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf
Búsqueda de información sobre estudios clínicos respaldados por el National Cancer Institute (NCI)	https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/advanced-search
Recursos para pacientes y familiares	
Información sobre antineoplásicos, incluido el abordaje de los efectos secundarios. Patrocinado por Cleveland Clinic, EE. UU.	http://chemocare.com/default.aspx
Patient Power. Información sobre la LLA y su tratamiento	https://patientpower.info/search/?center=&query=acute+lymphoblastic+Leukemia
Cancer Champions. Chemotherapy, Immunotherapy, Targeted Therapy. What's the difference?	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Cancer Research UK. Información sobre el cáncer y sus tratamientos dirigidos en pacientes	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer
Información sobre las causas, los síntomas, los tipos y el tratamiento de la LLA de la European LeukemiaNet	https://www.Leukemia-net.org/content/patients/Leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf
Información sobre la leucemia o el cáncer agudos. En flamenco e inglés	https://www.hovon.nl
Información sobre temas generales de oncología y aspectos destacados de la investigación. En alemán	https://www.krebsgesellschaft.de/

Módulo IV: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Datos generales

- Es difícil clasificar los problemas sufridos por los pacientes con leucemia aguda como estrictamente relacionados con la enfermedad o estrictamente relacionados con el tratamiento
- La mielodepresión (manifestada en forma de anemia, trombocitopenia y neutrocitopenia) es un efecto secundario frecuente y esperado del tratamiento, así como una consecuencia de la propia leucemia
- La mucositis, daño en el epitelio de las mucosas causado principalmente por la quimioterapia, puede ser extremadamente dolorosa y ocasionar otros problemas, como adelgazamiento, anorexia, deshidratación e infección
- Las medidas del tratamiento sintomático se deben personalizar para satisfacer las necesidades de cada paciente basándose en factores como la edad, el estado funcional, el alcance de la citopenia, el riesgo de complicaciones infecciosas, el estado de la enfermedad y los fármacos concretos utilizados en el tratamiento
- Los cuidadores deben asimilar información compleja y, puesto que el hogar se convierte en el ámbito de una atención continua, se ven obligados a desarrollar habilidades para prestar no solo asistencia con las actividades de la vida cotidiana, sino también con actividades que normalmente se consideran dentro del terreno de los cuidados de enfermería o el tratamiento médico

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

- A. Introducción
 - B. Abordaje de crisis tempranas
 - 1. Síndrome de lisis tumoral
 - 2. Hemorragia aguda
 - 3. Hiperleucocitosis
 - 4. Síndrome de liberación de citocinas
 - C. Abordaje de los efectos secundarios de la enfermedad y el tratamiento
 - 1. Problemas frecuentes
 - 2. Neutrocitopenia febril
 - D. Aspectos que se deben tener en cuenta en ancianos con leucemia aguda
 - E. Abordaje del paciente sometido a trasplante de células hematopoyéticas
 - 1. Complicaciones frecuentes
 - 2. Cuestiones psicosociales
 - 3. Cuestiones relacionadas con la salud a largo plazo
 - F. Cuestiones psicosociales y psicosexuales relacionadas con la leucemia aguda y su tratamiento
 - 1. Angustia
 - 2. Actividad sexual
 - 3. Cuestiones sobre fertilidad
 - G. Tratamiento sintomático
 - 1. Aspectos farmacológicos
 - 2. Transfusiones con hemoderivados
 - 3. Nutrición, fisioterapia, ejercicio
 - 4. Cuidar al cuidador
 - H. Supervivencia al cáncer
 - I. Cuidados paliativos
 - J. Iniciativas educativas para pacientes y familiares
- Bibliografía
- Recursos

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Introducción: Abordaje del paciente con leucemia aguda

El diagnóstico de leucemia aguda es un momento lleno de miedo, incertidumbre y muchas preguntas para los pacientes y sus familiares (Albrecht 2014). El paciente se enfrenta a una repentina modificación de su modo de vida, lo que, a su vez, repercute en prácticamente todas las dimensiones de su vida diaria. El mal pronóstico asociado con la leucemia aguda en adultos puede incrementar aun más la angustia por la incertidumbre sobre el futuro y el miedo a morir (Nørskov 2019). Si no se trata, la leucemia aguda puede resultar letal en unas semanas.

En contraste con otros tipos de cáncer, la trayectoria de la leucemia aguda conlleva un inicio agudo seguido de un tratamiento intensivo, que con frecuencia se ve complicado por una considerable cantidad de síntomas que puede tener profundos efectos sobre el bienestar físico, afectivo y psicológico y sobre la capacidad funcional (Chen 2018; Bryant 2015; Albrecht 2014; Papadopoulou 2013; Oliva 2011). En un estudio realizado para conocer mejor la vivencia de los síntomas, los pacientes notificaron unas mejoras significativas en la salud física global, una reducción importante del cansancio, la ansiedad, la depresión y los trastornos del sueño y un gran aumento de la calidad de vida (CdV) en el momento del alta hospitalaria tras la terapia de inducción (Bryant 2018).

El tratamiento de la leucemia aguda ha cambiado de manera espectacular en los últimos años y ahora ofrece una importante mejora de las tasas de respuesta y supervivencia en comparación con anteriores opciones terapéuticas. Con algunas excepciones, es difícil clasificar los problemas vividos por los pacientes con leucemia aguda como estrictamente relacionados con la enfermedad o estrictamente relacionados con el tratamiento. Proporcionar el tratamiento sintomático necesario para estos problemas es una parte esencial del abordaje global de la leucemia aguda.

Abordaje de crisis tempranas

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una enfermedad producida por la rápida destrucción de las células tumorales y se considera una urgencia metabólica oncológica debido al mal desenlace clínico si no se reconoce y se trata. El síndrome puede ocurrir de manera espontánea, pero se produce principalmente con la terapia de inducción y, con frecuencia, se hace evidente entre 12 y 72 horas después del comienzo de la quimioterapia antineoplásica.

Manifestaciones clínicas y analíticas del SLT:

- Hiperuricemia (ácido úrico > 8 mg/dl)
- Hiperfosfatemia (fósforo > 4,5 mg/dl)
- Hiperpotasemia (potasio > 6 mmol/l)
- Hipocalcemia (calcio corregido < 7 mg/dl, Ca ionizado < 1,1)
- Aumento pronunciado de la lactato deshidrogenasa (LDH)
- Lesión renal aguda
- Arritmia cardíaca
- Convulsiones/Irritabilidad neuromuscular

Adaptado a partir de: Emadi 2018

Por lo general, los síntomas son inespecíficos y pueden ser:

- Náuseas con o sin vómitos
- Falta de apetito y cansancio
- Orina oscura, oliguria o dolor en fosa lumbar
- Entumecimiento, convulsiones o alucinaciones
- Calambres y espasmos musculares
- Palpitaciones cardíacas

La profilaxis de referencia del SLT consiste en hidratación con diuresis y administración de alopurinol o tratamiento con rasburicasa. Rasburicasa es una forma recombinante diseñada genéticamente de la enzima urato oxidasa y debe considerarse el tratamiento inicial en pacientes con una cifra de blastos en rápido aumento, ácido úrico elevado o signos de insuficiencia renal (NCN 2019). Una ventaja de rasburicasa por encima de alopurinol es que proporciona una rápida descomposición del ácido úrico sérico, lo que elimina la necesidad de alcalinización de la orina. Sin embargo, rasburicasa puede causar graves reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia en algunos pacientes.

El tratamiento del SLT consiste en

- Líquidos i.v.
- Alopurinol, en especial rasburicasa
- Corrección de desequilibrios hidroelectrolíticos

Hemorragia aguda

Los pacientes con leucemia aguda tienen predisposición a padecer hemorragias y anomalías de la coagulación. Este riesgo surge de la trombocitopenia causada por la quimioterapia, los trastornos de la coagulación o la supresión de la producción de plaquetas causada por una infección grave.

El tratamiento profiláctico de las hemorragias puede consistir en:

- Transfusiones de trombocitos
- Administración de Mesna
- Administración de ácido tranexámico

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Órgano/localización	Signos/síntomas de hemorragia
Riesgo moderado de hemorragia con una cifra de trombocitos inferior a 20,000 – 50,000 x 10⁹/L	
Piel	Petequias
Cavidad bucal	Hemorragia gingival
Aparato genitourinario	Menorragia, hematuria
Riesgo grave de hemorragia con una cifra de trombocitos igual o inferior a 20,000 x 10⁹/L	
Hemorragia intracraneal	Cefalea grave, rigidez de nuca, vómitos, confusión
Hemorragia pulmonar	Hemoptisis, disnea, cianosis
Hemorragia gastrointestinal	Rectorragia, melena

Hiperleucocitosis (crisis hemoblástica de la leucemia aguda)

- La hiperleucocitosis está presente en el momento del diagnóstico de hasta un 20 % de los pacientes con LMA (Male 2018), pero es relativamente poco frecuente en la LLA.
- Las manifestaciones pulmonares pueden ir desde una disnea leve hasta una hipoxia potencialmente mortal.
- Los síntomas neurológicos pueden ir desde la confusión leve o la somnolencia hasta el delirio y el coma; pueden observarse deficiencias neurológicas focales en lugar de globales.

Los signos y síntomas frecuentes son: cefalea, visión borrosa, pérdida visual, marcha inestable, acúfenos, deficiencias de nervios craneales, hemorragia retiniana, papiledema y rigidez de nuca.

- Otras manifestaciones clínicas: infarto de miocardio agudo o arritmia; isquemia o infarto intestinal; insuficiencia renal aguda; isquemia de extremidades; priapismo.

Lo ideal es la prevención de la hiperleucocitosis mediante la administración temprana del tratamiento antineoplásico, con una pauta posológica de inducción de 7 + 3, por ejemplo. Sin embargo, esto no siempre es posible. Las medidas para tratar la hiperleucocitosis son:

- 1) quimioterapia antineoplásica: el tratamiento más eficaz y beneficioso, pero puede no estar disponible de inmediato si no se ha confirmado un diagnóstico
- 2) hidroxiurea: recomendada si los síntomas son leves
- 3) leucaféresis: limitada a pacientes con síntomas de leucostasis probable o muy probable (Male 2018; Röling 2015)

Síndrome de liberación de citocinas

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) puede producirse tras el tratamiento con algunos tipos de inmunoterapia, como los anticuerpos monoclonales y los linfocitos T-CAR. Es causado por una gran y rápida liberación de citocinas en el torrente sanguíneo desde las células inmunitarias afectadas por la inmunoterapia.

Manifestaciones clínicas del SLC:

- Fiebre, escalofríos, cansancio, anorexia, mialgia, artralgia
- Cefalea, alteración del estado mental, delirio, afasia, alucinaciones, temblores, marcha anormal, convulsiones
- Exantema
- Náuseas, vómitos, diarrea
- Taquipnea, hipoxemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda
- Taquicardia, hipotensión, aumento de la tensión diferencial, miocardiopatía
- Hiperazoemia, aumento de la creatinina
- Transaminitis, hiperbilirrubinemia

Adaptado a partir de: Emadi 2018

El tratamiento del SLC es:

- Grado 1 (síntomas que no son potencialmente mortales) y grado 2 (síntomas que exigen intervenciones moderadas) en ausencia de enfermedades concomitantes: Tratamiento sintomático, incluido tratamiento de la neutrocitopenia febril; control del equilibrio hidroelectrolítico; administración de antipiréticos; supervisión estrecha del funcionamiento cardíaco, renal y hepático
- Grado 2 (con enfermedades concomitantes y en pacientes ancianos), grado 3 (síntomas que requieren un tratamiento intensivo), grado 4 (presencia de síntomas potencialmente mortales): Tratamiento sintomático más tocilizumab con o sin corticoesteroides (Emadi 2018)

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Abordaje de los efectos secundarios de la enfermedad y el tratamiento

Abordaje de problemas frecuentes en pacientes con leucemia aguda

La **mielodepresión**, manifestada como una reducción de eritrocitos (causa **anemia**), neutrófilos (**neutrocitopenia**; causa un aumento del riesgo de infección) y trombocitos (**trombocitopenia**; causa un aumento del riesgo de hemorragia), es un efecto secundario frecuente y previsto de las terapias utilizadas en la leucemia aguda, así como una consecuencia de la propia leucemia aguda. La gravedad de los efectos secundarios de la anemia, la neutrocitopenia y la trombocitopenia dependerá de la cifra real de eritrocitos, neutrófilos y trombocitos, respectivamente, y de cuánto tiempo se mantenga baja esa cifra.

Por lo general, la anemia y la trombocitopenia se trata con ayuda de transfusiones (tabla 1).

La mayoría de los pacientes sufre **cansancio**, que puede ser una importante causa de una reducción de la actividad física y la calidad de vida (Snowden 2011). Las causas del cansancio son multifactoriales e incluyen causas tratables (anemia) y causas fisiológicas y relacionadas con el tratamiento (medicamentos sedantes). Es menos probable que el cansancio relacionado con el cáncer, en comparación con el cansancio de las personas sanas, se alivie con el descanso, pues es más angustioso y difiere en los perfiles de evolución diarios (Glaus 1996). Por desgracia, a menudo el cansancio es infravalorado por los profesionales sanitarios. El uso de una herramienta de valoración o una escala de cansancio puede ayudar a recopilar de forma sistemática e integral datos sobre la vivencia del cansancio por los pacientes.

Riesgo de infección: Consecuencia de la **neutrocitopenia** y la **inmunodepresión**; el riesgo varía según el tipo y la cantidad de quimioterapia recibida, el tratamiento de acondicionamiento para el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) y otras enfermedades concomitantes. Las medidas de prevención son fundamentales para reducir el riesgo de infección y su gravedad, pero de igual importancia son el reconocimiento temprano de los signos y síntomas de infección y el rápido comienzo del tratamiento apropiado. Las decisiones sobre el uso y la elección de los antibióticos para prevenir y tratar las infecciones deben tomarse caso y por caso y centro por centro.

Trombocitopenia: Número anormal de trombocitos, definido como inferior a $100\,000/\text{mm}^3$. El riesgo de hemorragia grave aumenta a medida que desciende la cifra de trombocitos; con un número inferior a

$20\,000/\text{mm}^3$ existe riesgo de hemorragia espontánea. Los datos de los estudios clínicos muestran una evolución similar en los pacientes que recibieron transfusiones de trombocitos profilácticas en un nivel de $10\,000/\text{mm}^3$, en lugar de $20\,000/\text{mm}^3$.

Toxicidad cerebelosa: Efecto secundario dependiente de la dosis de citarabina (ARA-C) que suele comenzar con efectos cerebrales (es decir, somnolencia, confusión, desorientación, pérdida de memoria y disfunción cognitiva) y signos cerebelosos, como disartria, ataxia, disfagia y marcha inestable. Por lo general, los síntomas remiten una vez se suspende la citarabina. El riesgo de aparición aumenta en presencia de insuficiencia renal y en pacientes de más de 60 años.

Alopecia: Puede producirse tras la administración de determinados antineoplásicos y es frecuente tras el trasplante. Conlleva la caída del cabello de la cabeza y del vello corporal y es un estado temporal; el pelo volverá a crecer cuando finalice la quimioterapia.

Problemas gastrointestinales (GI): En este contexto, algunos síntomas GI frecuentes son:

- **mucositis bucal**
- esofagitis
- náuseas
- vómitos
- diarrea

La **mucositis bucal** o **estomatitis**: Es el resultado del daño en el epitelio de la mucosa causado principalmente por la quimioterapia y puede ser muy dolorosa y ocasionar otros problemas como adelgazamiento, anorexia, deshidratación e infección (Pallera 2004, Sonis 2004, Brown 2004). En el caso de los pacientes que chuparon trozos de hielo o hicieron enjuagues con agua helada durante las infusiones más breves de quimioterapia se notificó una menor incidencia de los grados 3 y 4 (Svanberg 2010).

Neuropatía periférica (NP): Disfunción neurológica de las neuronas periféricas, motoras, sensitivas y autónomas (EONS 2012a); se asocia con el uso de vincristina y puede ser debilitante en algunos pacientes (Ludwig 2010). La NP puede repercutir en la CdV debido a los efectos físicos, sociales y psicológicos del dolor neuropático constante (Tariman 2008). En la actualidad no existen medicamentos eficaces para aliviar los síntomas neuropáticos.

Complicaciones pulmonares: Hemorragia alveolar difusa, que se caracteriza por el inicio agudo de infiltrados alveolar e hipoxemia, es una complicación potencialmente mortal. Los factores de riesgo son edad avanzada, TCH alógeno y acondicionamiento mieloablativo (Majhail 2006). El tratamiento consiste en corticosteroides y tratamiento sintomático.

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Tabla 1: Abordaje de problemas frecuentes en pacientes con leucemia aguda

Problema	Presentación clínica	Abordaje
Alopecia	Caída completa del cabello	Informar al paciente sobre la causa y la duración de la alopecia; proporcionar apoyo psicosocial; asesorar sobre el uso de peluca o la protección de la cabeza
Anemia	Cansancio; disnea; dolor torácico con el esfuerzo; palpitations cardíacas; palidez de la piel o las membranas mucosas	Evaluar signos y síntomas; formar sobre la aparición prevista de anemia; transfusiones de sangre
Anorexia	Adelgazamiento; cambios en el sentido del gusto; deterioro del estado general; cansancio; náuseas, vómitos, diarrea	Revisar los medicamentos como origen del problema; proporcionar complementos nutricionales por vía oral, hidratación i.v.; comidas escasas y frecuentes, recuento de calorías; peso semanal; consulta con un nutricionista; identificar y corregir la causa subyacente
Toxicidad cerebelosa	Somnolencia, desorientación, disfunción cognitiva; disfagia, marcha inestable	Realizar evaluaciones neurológicas antes de cada dosis; suspender citarabina si aparecen signos o síntomas
Estreñimiento	Los síntomas pueden ir desde el descenso ocasional o intermitente de las defecaciones hasta consecuencias potencialmente mortales (obstrucción)	Mantener una ingestión de líquidos elevada y una alimentación con mucha fibra si resulta apropiado desde el punto de vista médico; aumentar la actividad física; plantear la posibilidad del uso de laxantes y estimulantes
Diarrea	Aumento de la frecuencia de las deposiciones, heces sueltas o acuosa, calambres abdominales, deshidratación, adelgazamiento	Revisar los medicamentos como posible causa; evaluar la concentración de electrolitos; administrar antidiarreicos en ausencia de infección GI; mantener o incrementar la ingestión de líquidos; proporcionar tratamiento de reposición de líquidos; obtener una muestra de las heces para evaluar los patógenos intestinales; proporcionar complementos nutricionales si está indicado
Hemorragia alveolar difusa	Disnea, hemoptisis, fiebre, dolor torácico, tos	Evaluar con regularidad para detectar complicaciones pulmonares; indicar a los pacientes que deben contactar de inmediato con un profesional sanitario si aparecen síntomas
Ojo		Colirio de corticoesteroides en ambos ojos a diario para los trastornos oculares relacionados con citarabina en dosis altas
Cansancio	Disminución de la energía; incapacidad o dificultad para realizar actividades de la vida cotidiana; insomnio; no sentirse descansado después del sueño nocturno; debilidad generalizada	Fomentar la actividad física; evaluar la ingestión de alimentos; establecer períodos regulares de sueño y vigilia; aconsejar al paciente que planifique y establezca prioridades en las actividades diarias; derivación a un fisioterapeuta
Cistitis hemorrágica	Hematuria; micción dolorosa; tenesmo vesical/polaquiuria; dolor en la parte baja del abdomen; nocturia; incontinencia urinaria	Evaluación y reconocimiento de signos y síntomas frecuentes; hidratación i.v.; analgésicos
Infección: prevención		Higiene de las manos; precauciones de contacto para microorganismos resistentes; cumplimiento de las recomendaciones de control de las infecciones generalizadas; correcto cuidado del catéter venoso central; manipulación y lavado seguro/cocinado minucioso de los alimentos; administración de factores estimulantes de colonias (CSF); profilaxis antibiótica; profilaxis antifúngica; profilaxis contra neumonía neumocistósica ⁹ ; profilaxis antivírica
Infección: abordaje	Fiebre, escalofríos, mialgia, malestar, náuseas, hipotensión, hipoxia, sepsis (temperatura > 38,5 °C, taquicardia, debilidad muscular, cansancio, confusión, descenso de la presión arterial)	Controlar con regularidad los signos y síntomas de infección (cavidad bucal, punto de salida del catéter); administración de G-CSF hasta la recuperación de los neutrófilos, reducir la dosis de fármaco o suspenderlo si la cifra de neutrófilos es inferior a 500/mm ³ , tratamiento profiláctico contra infecciones con antibacterianos, antivíricos y antifúngicos; controlar los signos y síntomas de infección; en caso de fiebre, iniciar tratamiento con antibióticos de amplio espectro, acetaminofeno, hidratación y tratamiento sintomático

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Problema	Presentación clínica	Abordaje
Náuseas	Anorexia, adelgazamiento; signo del pliegue, deshidratación; desnutrición si son graves	Evaluar los patrones de las náuseas; determinar las intolerancias alimentarias; determinar el tipo de náusea (aguda, retardada, anticipatoria, irruptiva, resistente); puede requerir la infusión i.v. de líquidos o soporte nutricional si es grave
Úlceras bucales (mucositis/estomatitis)	Inflamación, eritema, ulceraciones de la mucosa bucal; disfagia	Limpieza bucal 5 o 6 veces al día; administración de analgésicos locales o sistémicos; modificaciones de la alimentación (alimentos húmedos o blandos; evitación de alimentos ácidos, picantes o salados)
Dolor	Informe del paciente de un nuevo dolor o de cambios en un dolor existente	Evaluar con regularidad el dolor en todos los estadios de la enfermedad; evaluar el efecto de los analgésicos y modificar el tipo de fármaco; ajustar las dosis hasta lograr la eficacia; la radioterapia local puede aliviar el dolor; consultar con un especialista en dolor en caso necesario
Sepsis	Temperatura ≥ 38 °C; escalofríos; piel sudorosa o con manchas; «sentirse indispuesto»; oliguria; cambios en el estado mental; taquicardia; taquipnea; hipotensión	Control frecuente de las CV y evaluación para detectar cambios sutiles en el estado; oxigenoterapia; cultivos sanguíneos; antibióticos i.v.; hidratación i.v.
Exantema; sequedad de piel	Por lo general, los síntomas son autolimitados	Antihistamínicos para el tratamiento sintomático; evaluación para detectar posibles reacciones farmacológicas graves
Trombocitopenia	Hemorragia gastrointestinal o de las mucosas; aumento de hematomas, dificultad para detener las hemorragias; petequias; exudado en el punto de salida del catéter	Obtener los antecedentes de hemorragias del paciente; iniciar medidas de precaución frente a hemorragias; controlar la fórmula leucocitaria y la cifra de trombocitos; exploración de las mucosas, las escleróticas, la piel; evaluaciones neurológicas para detectar síntomas de hemorragia intracraneal; reducir la dosis de fármaco o suspender si la cifra de trombocitos $< 25\ 000/\text{mm}^3$
Vómitos	Desde leves (1 episodio/24 horas) hasta más graves (6 episodios/24 horas); consecuencias potencialmente mortales si son graves	Pueden ser autolimitados; ofrecer antieméticos; evitar estímulos nocivos; pueden requerir líquidos i.v. o soporte nutricional si son graves

^a Los problemas presentados en esta tabla pueden estar relacionados con la leucemia en sí, los efectos secundarios del tratamiento o los efectos secundarios o complicaciones del trasplante de células hematopoyéticas (TCH); ^b Debe administrarse a pacientes con riesgo de neumonía neumocistósica G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; i.v. intravenoso; CV, constantes vitales; Bibliografía: EONS 2012b; Kenyon 2018; Majhail 2006; Snowden 2011; Tariman 2008; Wallhult 2018; Wilson 2018

Neutrocitopenia febril

La neutrocitopenia febril se define como una temperatura bucal de $> 38,3$ °C o dos valores consecutivos de > 38 °C durante 2 horas y una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ o que se prevé que descienda por debajo de esta concentración. Las bajas cifras de neutrófilos son consecuencia de la leucemia aguda, el tratamiento con quimioterapia antineoplásica y los tratamientos de acondicionamiento utilizados para el TCH. La rotura de la integridad de la mucosa es un factor de riesgo para padecer bacteriemia. Dado que el paciente está neutrocitopénico, puede que no se presenten los signos y síntomas habituales de infección (es decir, calor e inflamación).

Las decisiones sobre el uso y la elección de los antibióticos para prevenir y tratar las infecciones deben adoptarse caso por caso y centro por centro. Otras medidas profilácticas y terapéuticas para la neutrocitopenia son (tabla 2):

- Es absolutamente necesario iniciar el tratamiento antimicrobiano de amplio espectro provisional para los pacientes febriles que están profundamente neutrocitopénicos
- Las transfusiones de leucocitos pueden ser beneficiosas en pacientes concretos con médula aplásica e infecciones graves que no responden a los antibióticos
- Antibióticos profilácticos por vía oral administrados a pacientes con granulocitopenia que se prevé prolongada e importante
- Los cultivos de vigilancia en serie pueden ser útiles para detectar la presencia o transmisión de microorganismos resistentes

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Tabla 2: Abordaje de la neutrocitopenia febril

Fase de tratamiento	Actividad
Medidas preventivas	Correcto lavado de manos/Correcta higiene Evitación del contacto con personas con síntomas de infección Higiene bucal y cuidado de la piel para mantener la barrera mucosa Cultivos de detección para infecciones bacterianas o fúngicas Antimicrobianos para profilaxis de patógenos bacterianos, víricos y fúngicos ^a Administración de G-CSF
Evaluación	Evaluar el funcionamiento del aparato circulatorio y respiratorio, tubo digestivo; flujo en la región perineal o genitourinaria; orofaringe; sistema nervioso central
Tratamiento	Inicio inmediato de tratamiento antibiótico de amplio espectro Cultivos sanguíneos de sangre periférica y vías centrales; cultivos de esputos y heces; análisis de orina Radiografía o tomografía computerizada torácica Tratamiento antifúngico provisional si la fiebre se mantiene más de 4 días
TCH	La profilaxis vírica puede mantenerse durante períodos más largos y en dosis más altas Requiere tratamiento si el paciente es seropositivo o presenta CMV Debido al alto riesgo de infección por microorganismos encapsulados, puede administrarse TMP o SMX como tratamiento profiláctico

^a Su uso debe limitarse a pacientes con alto riesgo de neutrocitopenia febril; CMV, citomegalovirus; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; TCH, trasplante de células hematopoyéticas
Adaptado a partir de: Lucas 2018; Klastersky 2016

Aspectos que se deben tener en cuenta en adultos ancianos

Debido a la naturaleza intensiva de la mayoría de las pautas de tratamiento, los ancianos con leucemia aguda a menudo reciben un tratamiento adaptado a la edad (véanse módulos 3 y 4). Los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de presentar una peor

respuesta, como períodos de neutrocitopenia más

largos, aumento de las tasas de infección y estancias hospitalarias más prolongadas (Oran 2012). También presentan una menor probabilidad de alcanzar la remisión completa y de permanecer sin recidivas en comparación con los pacientes más jóvenes (Klepin 2014; Oliva 2011). Además, los tratamientos pueden modificar su capacidad física y funcional, la evolución de su salud y la CdV global (Storey 2017).

Los pacientes ancianos requieren una atención integral y centrada en el paciente para tratar mejor las enfermedades concomitantes y los síntomas (Storey 2017). Este enfoque puede conllevar una mejora de la actividad física y de la CdV en esta población.

Abordaje del paciente sometido a trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es una opción terapéutica intensiva para la leucemia aguda. Las complicaciones del TCH pueden ser graves y tener importantes efectos en la evolución del paciente, como la actividad física y la CdV (tabla 3) (Cohen 2012; Mosher 2011).

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Tabla 3: Complicaciones del trasplante de células hematopoyéticas

Enfermedad	Características clínicas y patológicas distintivas
ElcH aguda	Exantema con rasgos histológicos característicos, ± fiebre, ± extravasación vascular ± hepatopatía colestásica con características anatomopatológicas representativas; dolor abdominal; diarrea
ElcH crónica	Infecciones, lesión debilitante del tejido que causa fibrosis irreversible; afecta a la piel, los ojos, la cavidad bucal, el hígado y las aponeurosis
ElcH hiperaguda	ElcH con inicio anterior al injerto; ElcH típica, aunque con frecuencia más abrupta y grave
ElcH autógena	Afección, principalmente de la piel (exantema con características histológicas); ± diarrea; los síntomas pueden solaparse con los del síndrome de prendimiento, aunque la extravasación vascular es menos destacada
Rechazo del injerto hematopoyético	Fiebre, extravasación vascular sin prendimiento, con frecuencia con recuperación de la cifra (del huésped)

ElcH, enfermedad injerta contra huésped
Adaptado a partir de: Spitzer 2015

Cuestiones psicosociales

Además de las complicaciones clínicas del TCH, los pacientes padecen síntomas psicológicos y físicos angustiosos, como cansancio grave, debilidad, trastornos del sueño, ansiedad, falta de apetito, problemas y dolor intestinales (Cohen 2012; Bevans 2008). Los pacientes que se someten a un TCH notificaron un marcado deterioro de la CdV y un importante empeoramiento de la depresión durante la hospitalización, que se relacionaron con la ansiedad y la depresión iniciales (El-Jawahri 2014). Los pacientes pueden sufrir decepción y miedo si el trasplante fracasa y expresar sentimientos de ira, traición, aflicción, depresión y desesperanza (Hutt 2018).

Cuestiones relacionadas con la salud a largo plazo

Aunque el TCH puede curar la leucemia aguda subyacente, existe un riesgo importante de complicaciones tardías que pueden causar deficiencias funcionales y afectar de manera negativa a la CdV. Por tanto, se recomiendan vivamente las prácticas de selección y prevención para los supervivientes del TCH a largo plazo (véase Majhail 2012). Los planes de asistencia y las iniciativas de formación deben dirigirse a las necesidades de cada paciente para ayudarlos a ellos y a sus cuidadores a afrontar mejor y abordar los efectos tardíos de su enfermedad (Valenta 2017).

Cuestiones psicosociales y psicosexuales relacionadas con la leucemia aguda y su tratamiento

El reconocimiento de la persona que hay tras el cáncer es un componente vital de la atención oncológica compasiva de gran calidad (Holland 2007). A menudo se percibe un sentimiento de pérdida de autonomía, ya que a los pacientes cada vez les cuesta más mantener el control sobre su nueva situación ante la pérdida de control sobre su persona, su independencia y la normalidad de la vida cotidiana (Papadopoulou 2013).

Los profesionales sanitarios deben tomarse un tiempo para analizar los profundos cambios que el diagnóstico y el tratamiento de la leucemia impone sobre la CdV. Según una síntesis de la bibliografía, el impacto de la leucemia aguda en la CdV empieza con el período posterior al diagnóstico y llega hasta el final del tratamiento (Papadopoulou 2013). Por tanto, las intervenciones psicosociales deben comenzar en el momento del diagnóstico; la atención puntual a los aspectos psicosociales puede potenciar las respuestas a largo plazo y mejorar la CdV (Bugos 2015).

Se ha descubierto que la repercusión que tienen el diagnóstico y el tratamiento de la leucemia aguda aumenta la necesidad de asistencia social por parte de los profesionales, las redes sociales (familiares y amigos) y de otros pacientes con leucemia aguda (Nørskov 2019).

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Además, el soporte social puede facilitar las estrategias de afrontamiento y prevenir y reducir el impacto psicopatológico de la leucemia aguda (Papadopoulou 2013). De hecho, el apoyo de otros pacientes puede ofrecer a los pacientes una sensación única de sentirse comprendidos que es posible que no consigan los bienintencionados familiares, amigos y miembros del equipo sanitario.

Aspectos psicosociales con efecto en la calidad de vida de los pacientes con leucemia aguda

Psicológicos	Afrontamiento Depresión Ansiedad Capacidad cognitiva Angustia
Sociales	Ausencia en acontecimientos sociales Visitas/ingresos hospitalarios prolongados Carga económica Aislamiento de familiares, amigos, mascotas

Adaptado a partir de: Corbitt 2018

Angustia

Angustia no es un término clínico preciso, pero puede identificar los trastornos del estado de ánimo, incluidos la depresión y el trastorno de adaptación. Es un término útil para los profesionales sanitarios que trabajan con pacientes oncológicos. Los pacientes con leucemia aguda a menudo sienten angustia en distintos grados durante el recorrido de la enfermedad. Las consecuencias de una angustia que no se reconoce ni se trata pueden traducirse en una escasa satisfacción con la asistencia médica, una hospitalización prolongada y una disminución de la CdV (Albrecht 2014; Carlson 2012). Para los pacientes con leucemia la angustia tiene varias dimensiones, es cuantificable, subjetiva y temporal, y está influida por factores como el nivel educativo, la edad y el sexo, es decir, las pacientes jóvenes suelen tender más a la angustia que los pacientes de más edad (Albrecht 2017).

Recomendaciones para abordar la angustia y respaldar el bienestar psicosocial:

- Evaluar la angustia tan pronto como se emita un diagnóstico preguntando sencillamente al paciente: «¿Qué grado de angustia tiene en una escala de 0 a 10?» Una puntuación ≥ 4 puede indicar la necesidad de hacer más preguntas y una posible derivación a un servicio psicosocial; repetir la evaluación en puntos clave del tratamiento y en momentos de crisis, como la remisión, la recidiva y la progresión de la enfermedad
- Ayudar a los pacientes a identificar sus antiguos marcos de referencia para dar sentido a lo que viven en ese momento
- Preservar la autonomía del paciente e incluirlo en la toma de decisiones para mejorar la sensación de control y reducir la angustia

- Fomentar la espiritualidad en aquellos pacientes para los que esta representa un elemento importante de la vida
- Trabajar con el paciente para identificar las estrategias de afrontamiento
- Sugerir el uso de antidepresivos, que pueden ser eficaces para reducir los sentimientos de depresión
- Poner en marcha intervenciones psicoeducativas, como la terapia de resolución de problemas y el asesoramiento sobre técnicas para la mejora de la comunicación
- Derivar a grupos de apoyo
- Sugerir la terapia cognitiva y conductual para gestionar la ansiedad y la depresión, lo que posiblemente mejore la CdV
- Sugerir actividades, como técnicas de relajación, meditación, yoga, ejercicio habitual, masajes, visualización y, posiblemente, cambios en la alimentación

Fuentes: Papadopoulou 2013; Carlson 2012; Cooke 2009; NCCN 1999

Actividad sexual

La identidad de género, las preferencias sexuales y los tipos de acto sexual influirán en las necesidades educativas e informativas del paciente. El contenido de la educación del paciente sobre la actividad sexual debe tener en cuenta:

- La cifra de trombocitos
- El riesgo de infección
- El uso de productos de protección y barrera (preservativos)
- El uso de lubricantes de base acuosa
- La correcta higiene de ambos componentes de la pareja
- La protección de la pareja ante la exposición a medicamentos peligrosos durante 48 horas (Corbitt 2018)

Fertilidad

En el momento del diagnóstico se debe mantener una conversación sobre las opciones de fertilidad.

Los temas que deben tenerse en cuenta para esta conversación con las pacientes son:

- Formar acerca de las opciones, derivar de inmediato a un especialista en fertilidad. El tiempo para la toma de una decisión puede ser complicado, ya que el tratamiento contra la leucemia debe iniciarse con rapidez
- Lo ideal es que la extracción de los óvulos se realice antes de comenzar el tratamiento. Con frecuencia, el coste de la conservación de los óvulos o los embriones es prohibitivo, por lo que puede ser adecuada la derivación a un programa de ayuda sin ánimo de lucro

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

- La necesidad de tomar decisiones sobre la futura planificación familiar puede repercutir negativamente en la CdV; puede que el paciente tenga que hacer el luto por la pérdida de la opción de la planificación familiar natural (Corbitt 2018)

Los temas que deben tenerse en cuenta para esta conversación con los pacientes son:

- Comentar las opciones de crioconservación de esperma; plantearse la posibilidad de utilizar un donante de esperma si la crioconservación no es posible
- Consultar al paciente o a la familia sobre las implicaciones económicas de las tarifas del banco de esperma
- El estrés del diagnóstico y la toma acelerada de decisiones sobre la fertilidad pueden causar una carga indebida e intentos infructuosos de recogida de esperma
- Estudiar los riesgos para la fertilidad de cualquier antineoplásico que se utilice (Corbitt 2018)

Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático consiste en ayudar a los pacientes a abordar los síntomas, tanto de su enfermedad como cualquier efecto secundario que pueda derivarse del tratamiento. Las medidas del tratamiento sintomático deben personalizarse para satisfacer las necesidades del paciente basándose en factores como la edad, el estado funcional, el alcance de la citopenia antes y durante la terapia, el riesgo de complicaciones infecciosas, el estado de la enfermedad y los fármacos concretos utilizados en el tratamiento de la leucemia (NCCN 2019). Medidas como antieméticos, analgésicos, transfusiones de hemoderivados (transfusiones de eritrocitos y trombocitos), profilaxis del síndrome de lisis tumoral, profilaxis contra infecciones, tratamiento complementario con factores de crecimiento, así como complementos nutricionales, técnicas de relajación y soporte emocional, pueden aliviar el peso de los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Fármacos

- Antieméticos para la prevención de las náuseas y los vómitos: antagonistas del receptor de serotonina y/o de antagonistas del receptor-1 de neurocinina
- Analgésicos para el alivio del dolor o de las molestias
- Tratamientos y fármacos para mantener las defecaciones y evitar la aparición de estreñimiento (sobre todo si el paciente recibe vincristina)
- Uso del **factor estimulante de las colonias (G-CSF)** de granulocitos si se administra terapia mielodepresora

Transfusiones con hemoderivados

Puede que sea necesario administrar hemoderivados, como trombocitos y eritrocitos, para ayudar al paciente durante los períodos de **mielodepresión**.

- Se deben utilizar hemoderivados desleucocitados como ayuda a las transfusiones
- Hemoderivados irradiados para pacientes que reciben **terapia inmunodepresora** (es decir, tratamientos basados en fludarabina, TCH)
- Puede utilizar el **tipificado del HLA** para seleccionar a los donantes de trombocitos para los pacientes que presenten aloinmunización a los antígenos específicos del HLA.

Nutrición, fisioterapia, ejercicio

Diversos factores pueden afectar al estado nutricional y conducir posiblemente a una desnutrición:

- Quimioterapia intensiva y otros medicamentos pueden afectar al sentido del gusto y del olfato, lo que hace que en ocasiones los alimentos preferidos resulten poco atractivos
- La mucositis de la boca puede hacer que la ingestión de los alimentos resulte dolorosa
- Las náuseas, los vómitos y la diarrea pueden afectar al deseo de comer o a la absorción de los nutrientes en el intestino
- La anorexia o la saciedad precoz pueden reducir la ingestión de alimentos y de nutrientes esenciales

Intervenciones nutricionales:

- Evaluación física, con una prueba funcional muscular
- Evaluación nutricional con un instrumento validado o derivación a un nutricionista
- Apoyo nutricional en forma de complementos nutricionales por vía oral
- Estudiar la posibilidad de ofrecer apoyo por vía enteral o parenteral si la pérdida de peso supera el 10 % (NCCN 2019)

Faltan estudios sobre los plazos, la duración y la intensidad del ejercicio físico o estos resultan controvertidos. Sin embargo, existen algunos datos que respaldan el beneficio de la actividad física sobre el rendimiento físico, la CdV, el control de los síntomas y el cansancio. Las recomendaciones de actividad física son:

- Consultar con un fisioterapeuta
- Actividad aeróbica de intensidad moderada o vigorosa (según permita el estado físico) para mantener y mejorar la masa y la fuerza muscular

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Cuidar al cuidador

Tanto los pacientes como los cuidadores deben adaptarse al diagnóstico de leucemia aguda, a cómo afecta a cada paciente y a qué cambios en el modo de vida se necesitarán para aumentar la sensación de poder vivir con la enfermedad. Los cuidadores deben asimilar información compleja, a menudo con mucha rapidez, y, puesto que el hogar se convierte en el ámbito de una atención continua, se ven obligados a desarrollar habilidades para prestar no solo asistencia con las actividades de la vida cotidiana, sino también con actividades que normalmente se considera que están en el ámbito de los cuidados de enfermería o el tratamiento médico. (Tabla 4). Las familias son la principal

fuerza de apoyo durante el tratamiento (Papadopoulou 2013). Los cuidadores pueden ser parientes del paciente, amigos, conocidos o voluntarios (Kurtin 2013) y su número y su presencia variará dependiendo de la enfermedad del paciente.

El cuidador tiene un papel esencial para lograr y mantener una respuesta óptima durante todo el proceso de la enfermedad. Aunque proporciona ayuda, el cuidador también batalla contra sus propios sentimientos acerca del diagnóstico y la incertidumbre sobre los acontecimientos futuros y cómo afrontarlos. Los profesionales sanitarios deben entender el papel de los cuidadores, la dinámica de la relación paciente-cuidador y las causas del estrés real y potencial del cuidador (Kurtin 2013).

Tabla 4: Elementos clave del papel del cuidador

Actividades de atención directas	Supervisión y notificación de los efectos secundarios del tratamiento Obtención y administración de medicamentos Toma de decisiones sobre cuándo llamar a un profesional sanitario Toma de decisiones sobre la administración de los medicamentos «según sea necesario» Realización de procedimientos técnicos (cambios de vendajes, cuidado de la infusión i.v. y la bomba)
Actividades de atención indirectas	Servir como persona de contacto para el profesional sanitario Servir como persona de contacto para familiares, amigos Servir como defensor del paciente Gestionar la casa Gestionar los formularios y las facturas médicas y del seguro Organizar el transporte
Brindar apoyo afectivo	Equilibrar las expectativas médicas al tiempo que se mantiene la esperanza Ofrecer escucha activa Ofrecer tranquilidad, bienestar emocional
Adaptado a partir de: Kurtin 2013	

Los autocuidados en el contexto del hogar cada vez son más prevalentes a medida que la duración de los ingresos hospitalarios disminuye. Por tanto, dar a los pacientes y sus cuidadores instrucciones claras sobre el reconocimiento y el abordaje de los efectos secundarios del tratamiento es importante para optimizar la respuesta.

Las exigencias que conlleva la prestación de asistencia producen cambios en el anterior papel de los cuidadores, en su bienestar emocional, actividades sociales y trabajo. El grado de atención que exige el paciente influye fuertemente en la vida del cuidador y puede afectar negativamente a su estado de salud. A menudo, los cuidadores deben recibir, pero no reciben, el descanso, la atención sanitaria, psicosocial y económica que necesitan para satisfacer las necesidades del paciente.

La prestación de asistencia es un compromiso estresante; en términos de atención preventiva, se debe evaluar en qué grado se pueden ver afectados negativamente la vida y la

salud del cuidado y se deben recomendar intervenciones para reducir cualquier repercusión negativa que se derive del cuidado (Bevans 2012).

Intervenciones de apoyo a los cuidadores:

- Personalizar la formación del cuidador
- Ofrecer información coherente y clara, reforzar los conceptos importantes
- Suministrar material por escrito
- Sugerir que lleven un diario o registro de los tratamientos, cifras de los glóbulos sanguíneos, transfusiones y efectos secundarios, el tratamiento administrado y la evolución
- Fomentar los descansos del cuidado del paciente y la continuación de las aficiones
- Animar a practicar técnicas de gestión del estrés, como caminar y meditar

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

- Seguir recursos hospitalarios y ambulatorios que ayuden al afrontamiento
- Ofrecer criterios y procedimientos para las situaciones de urgencia
- Animar al cuidador a solicitar ayuda o apoyo en caso necesario

Supervivencia al cáncer

La supervivencia al cáncer se define como el período desde el momento del diagnóstico hasta el final de la vida (NCI 2016). Los componentes esenciales de la atención a los supervivientes son::

- Prevención y detección de nuevas neoplasias y recidivas
- Supervisión para detectar la diseminación del cáncer, las recidivas y segundas neoplasias
- Intervención para prevenir las consecuencias del cáncer y su tratamiento
- Coordinación entre los especialistas y los profesionales de atención primaria para asegurarse de que se cubren todas las necesidades sanitarias del superviviente (Hewitt 2006)

El personal de enfermería oncológica es especialista en el abordaje de muchos aspectos comunes a los supervivientes de la leucemia aguda y es fundamental para ofrecer los componentes esenciales de la atención al superviviente indicados con anterioridad (Burgos 2015). Para tener éxito, la atención al superviviente exige un esfuerzo y un enfoque de equipo multidisciplinarios. El objetivo global de la supervivencia al cáncer es fomentar la autonomía de los supervivientes y sus familias (Morgan 2009).

Cuidados paliativos

Es importante que el equipo interdisciplinar reconozca si un paciente presenta una enfermedad en progresión e intratable hasta el punto de que es probable que la muerte se produzca en los próximos meses. Se debe hablar pronto con el paciente y la familia sobre el derecho a aceptar o rechazar más tratamientos médicos, o incluso los

cuidados paliativos, y a estas conversaciones deben seguir otras sobre las preferencias del paciente y los cuidadores acerca de cualquier cuidado futuro y sobre dónde debe tener lugar esta atención. Incluso cuando el paciente se acerca a la fase terminal y se han retirado los tratamientos antineoplásicos específicos, las transfusiones de sangre y trombocitos pueden ayudar a mantener la calidad de vida al aliviar la disnea de esfuerzo y evitar las hemorragias (Snowden 2011). La derivación a tiempo a un equipo o centro de cuidados paliativos permitirá que los miembros del equipo conozcan al paciente y a la familia incluso si el abordaje de los síntomas importantes no sea necesario de inmediato.

Iniciativas educativas para pacientes y familiares

Educar a los pacientes y sus familiares tiene diversos beneficios. Primero, la educación puede aumentar la satisfacción, lo que puede aumentar la adherencia al tratamiento. Ofrecer información precisa puede ayudar a que los pacientes se preparen para los procedimientos y los tratamientos, lo que reduce la ansiedad y la angustia. Los pacientes y sus familias se sienten menos angustiados por los efectos secundarios si conocen las estrategias de cuidado personal que pueden emplear para mejorar (Ferrell 1995). Por último, ofrecer formación fortalece los canales de comunicación y confianza entre los pacientes y los profesionales que los atienden.

Diversas variables individuales influyen en las preferencias de formación de los pacientes con cáncer

- Educación y alfabetización
- Cultura y religión
- Sexo
- Edad y estadio de desarrollo
- Experiencia anterior
- Estado de salud
- Estilo de afrontamiento
- Personalidad (Ream 2000)

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Bibliografía

- Albrecht TA, Boyiadzis M, Elswick RK, et al. Symptom management and psychosocial needs of adults with acute myeloid Leukemia during induction treatment: a pilot study. *Cancer Nursing* 2017; 40:E31-E38
- Albrecht TA, Rosenzweig M. Distress in patients with acute Leukemia: A concept analysis. *Cancer Nursing* 2014; 37:218-226
- Bevans MF, Sternberg EM. Caregiving burden, stress, and health effects among family caregivers of adult cancer patients. *Journal of the American Medical Association* 2012; 307: 398-403
- Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Supportive Care in Cancer* 2008; 16:1243-1254
- Brown C, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Seminars in Oncology Nursing* 2004; 20: 16-21
- Bryant AL, Gosselin T, Coffman EM, et al. Symptoms, mobility and function, and quality of life in adults with acute Leukemia during initial hospitalization. *Oncology Nursing Forum* 2018; 653-664
- Bryant AL, Walton AL, Shaw-Kokot J, et al. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute Leukemia: a systematic review. *Oncology Nursing Forum* 2015; 42:E91-E101
- Bugos KG. Issues in adult blood cancer survivorship care. *Seminars in Oncology Nursing* 2015; 31:60-66
- Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for distress and unmet needs in patients with cancer: review and recommendations. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:1160-1177
- Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, et al. Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Pain and Symptom Management* 2012; 44:168-180
- Cooke L, Gemmill R, Kravits K, Grant M. Psychological consequences of hematopoietic stem cell transplant. *Seminars in Oncology Nursing* 2009; 25:139-150
- Corbitt N, Kendall T. Psychosexual aspects of management of acute Leukemia. In: Emadi A and Karp JE (Eds). *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 273-278
- El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2014; 121:951-959
- Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice*. 2012a. Available at: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf>. Accessed: November 2019
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Pain: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice*. 2012b. Available at: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPainEnglish.pdf>. Accessed: November 2019
- Ferrell M, Grant M, Chan J, et al. The impact of cancer pain education on family caregivers of elderly patients. *Oncology Nursing Forum* 1995; 22:1211-1218
- Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *European Journal of Cancer Care* 1996 5:8-23
- Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. (Eds.). *From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition*. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition>. Accessed: November 2019
- Holland JC, Bultz BD. The NCCN Guideline for Distress Management: A case for making distress the sixth vital sign. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2007; 5:1-7
- Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Kenyon M, Murray J, Quinn B, et al. Late Effects and Long-term Follow-up. In: Kenyon M, Babic A. (Eds). *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2016; 27(Suppl5):v111-v118
- Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid Leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32:2541-52
- Kurtin S. *Living with Multiple Myeloma*. In: Tariman JD and Faiman B, eds. *Multiple Myeloma: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

- Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and preventive measures for febrile neutropenia. *Pharmacy and Therapeutics* 2018; 43:228-232
- Ludwig H, Beksac M, Blade J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *The Oncologist* 2010; 15 6-25
- Male HJ, Lin T. Therapy: Management of Hyperleukocytosis. In: Emadi A and Karp JE *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 113-115
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:337-341
- Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 2006; 12:1038-1046
- Morgan MA. Cancer survivorship: history, quality-of-life issues, and the evolving multidisciplinary approach to implementation of cancer survivorship care plans. *Oncology Nursing Forum* 2009; 36:429-436
- Mosher CE, DuHamel KN, Rini C, et al. Quality of life concerns and depression among hematopoietic stem cell transplant survivors. *Supportive Care in Cancer* 2011; 19:1357-1365
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed November 2019
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines for the Management of Psychosocial Distress. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13:113-147
- Nørskov KH, Overgaard D, Lomborg K, Kjeldsen L. Patients' experiences and social support needs following the diagnosis and initial treatment of acute Leukemia – A qualitative study. *European Journal of Oncology Nursing* 2019; 41:49-55
- Oliva EN, Nobile F, Alimena G, et al. Quality of life in elderly patients with acute myeloid Leukemia: patients may be more accurate than physicians. *Haematologica* 2011; 96:696-702
- Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid Leukemia: a population-based study. *Haematologica* 2012; 97:1916-1924
- Pallera, AM, Schwartzberg, LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. *Journal of Supportive Oncology* 2004; 2: 223–237
- Papadopoulou C, Johnston B, Themessl-Huber M. The experience of acute Leukemia in adult patients: A qualitative thematic synthesis. *European Journal of Oncology Nursing* 2013; 17:640-648
- Ream E. Information and education for patients and families. In: Kearney N, Richardson A, Di Giulio P (Eds). *Cancer Nursing Practice: A textbook for the specialist nurse*. Churchill Livingstone; London: pages 135-160
- Rölling C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid Leukemia. *Blood* 2015; 125:3246-3252
- Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl 5): v244-v247
- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 76-103
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100: 1995–2025
- Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants 2015; 50:469-475
- Storey S, Gray TF, Bryant AL. Comorbidity, physical function, and quality of life in older adults with acute myeloid Leukemia. *Current Geriatrics Reports* 2017; 6:247-254
- Svanberg A, Öhrn K, Birgegård G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition – a randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing* 2010; 19: 2146-2151
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12: 29-36
- Valenta S, De Geest S, Fierz K, et al. Perception of late effects among long-term survivors after haematopoietic stem cell transplantation: Descriptive analysis and validation of the Brief Illness Perception Questionnaire. A sub-study of the PROVIVO study. *European Journal of Oncology Nursing* 2017; 27:17-27
- Wallhult E, Quinn B. Early and acute complications and the principles of HSCT nursing care. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Wilson BJ, Zitella LJ, Erb CH, et al. Prevention of infection: A systematic review of evidence-based practice interventions for management in patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2018; 22:1-12

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Recursos

Recursos para profesionales sanitarios

National Institute for Health and Care Excellence. Orientación basada en datos y actualizaciones sobre el tratamiento del cáncer	https://www.nice.org.uk/
Información detallada sobre los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
Directrices para la atención a los supervivientes	National Comprehensive Cancer Network. Survivorship. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf . Directrices sobre la supervivencia de la American Society of Clinical Oncology. Disponible en: http://www.asco.org/guidelines/survivorship
Abordaje de los efectos secundarios:	Die Multinationale Assoziation of Supportive Care in Cancer und International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) Richtlinien für die klinische Praxis der Mukositis als Folge der Krebstherapie. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615748
Caring for the Caregiver. National Cancer Institute	www.cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver

Herramientas de evaluación de síntomas

Sistema de clasificación de los acontecimientos adversos del tratamiento contra el cáncer	Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: desarrollo de un sistema de clasificación integral de las reacciones adversas del tratamiento contra el cáncer. <i>Seminars in Radiation Oncology</i> 2003; 13: 176–181.
Sistema de gradación de la mucositis	Organización Mundial de la Salud (OMS) https://www.researchgate.net/figure/264009927_fig2_Table-1-World-HealthOrganization-Oral-Mucositis-Assessment-Scale
Directrices sobre la mucositis bucal	European Oncology Nursing Society. Las directrices incorporan los últimos avances en la mucositis bucal en la atención al paciente de referencia http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection4-en.pdf
Evaluación inicial de la neuropatía periférica	European Oncology Nursing Society. Neuropatía periférica: Mejora del tratamiento de los síntomas en la atención oncológica mediante la práctica basada en los datos. Programa Euro PEP (Putting Evidence into Practice). Disponible en varios idiomas http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf
Escala de evaluación de signos y síntomas neuropáticos de Leeds (LANSS)	http://www.endoexperience.com/documents/Apx4_LANSS.pdf Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Verwendung von Screening-Werkzeugen zur Identifizierung neuropathischer Schmerzen. <i>Pain</i> 2007; 127: 199-203

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Recursos	
Herramientas de evaluación de síntomas	
Brief Pain Inventory (short form)	http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf
National Initiative on Pain Control Pain Assessment Scales	http://www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf
Numeric Pain Intensity Scale	http://www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS2.pdf
Impact of Cancer Scale	Zebrack BJ, Ganz PA, Bernaards CA, Petersen L, Abraham L. Beurteilung der Auswirkungen von Krebs: Entwicklung eines neuen Instruments für Langzeitüberlebende. Psychoonkologie. 2006; 15: 407-421
Concerns Checklist	National Cancer Survivorship Initiative- Concerns Checklist; http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_Identifyingconcerns_Pad_v3.pdf
Recursos para pacientes y familiares	
Prevención de las infecciones	American Cancer Society: http://bit.ly/2Cr6a4j Center for Disease Control and Prevention: http://bit.ly/2icj1fl National Comprehensive Cancer Network: http://bit.ly/2AoFKhP
Información sobre antineoplásicos, incluido el abordaje de los efectos secundarios. Patrocinado por Cleveland Clinic, EE. UU.	http://chemocare.com/default.aspx
Cancer Champions. Chemotherapy, Immunotherapy, Targeted Therapy. What's the difference?	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Taking Care of Yourself	www.curetoday.com/index.cfm/fuseaction/article.show/id/2/article_id/185
National Coalition for Cancer Survivorship	www.canceradvocacy.org
Know AML Iniciativa mundial de sensibilización sobre la LMA	https://know-aml.com/en (También disponible en francés, italiano, alemán y español)
OncoLink OncoLife Survivorship Care Plan	www.oncolink.com/oncolife
Stupid Cancer	www.stupidcancer.org
Información sobre la leucemia o el cáncer agudos. En flamenco e inglés	https://www.hovon.nl
Información sobre temas generales de oncología y aspectos destacados de la investigación. En alemán	https://www.krebsgesellschaft.de/
Angustia NCCN Guidelines for Patients	https://www.nccn.org/patients/guidelines/distress/files/assets/basic-html/page-1.html#
Cansancio Tired of Cancer: an "untire" app to help cancer patients and survivors cope with extreme fatigue	https://tiredofcancerapp.com/

Módulo V: Abordaje integral del paciente con Leucemia Linfocítica Aguda y Mieloide Aguda

Glosario de términos*

Término	Definición
Agente estimulante de la eritropoyesis	Fármaco que estimula a la médula ósea para que produzca eritrocitos
Alopecia	Ausencia o caída del cabello de áreas del cuerpo donde se suele encontrar vello. La alopecia puede ser un efecto secundario de la quimio y la radioterapia
Anemia	Trastorno en el que la concentración de hemoglobina y, normalmente, el número de eritrocitos están por debajo del intervalo normal
Anticuerpo monoclonal	Tipo de proteína fabricada en el laboratorio que puede unirse a sustancias del cuerpo; creado para unirse solo a una sustancia
Calidad de vida (CdV)	Percepción de una persona de su posición en la vida en el contexto del sistema cultural y de valores en el que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, criterios e inquietudes.
Cansancio	Fatiga extrema a pesar de dormir suficiente; interfiere en la capacidad de llevar a cabo las actividades diarias
Caracterización genómica Identificación genética	Método analítico utilizado para evaluar los genes y el modo en que estos interactúan entre sí y con el entorno. Puede ser de utilidad para identificar la predisposición genética a padecer determinadas enfermedades o respuestas al tratamiento
Cariotipo	Análisis de los cromosomas de las células leucémicas
Célula linfoide	Cualquiera de las células responsables de la producción de inmunidad mediada por células o anticuerpos y que son los linfocitos, los linfoblastos y las células plasmáticas
Células neoplásicas	Células cancerosas o malignas
Células progenitoras	Célula biológica que, como una célula madre, tiende a diferenciarse en un tipo concreto de célula, pero que ya es más específica que una célula madre y que es empujada a diferenciarse en su célula «objetivo»
Cistitis hemorrágica	Inflamación de la vejiga definida por síndrome prostático que puede incluir disuria, hematuria y hemorragia. Puede estar causado por la ciclofosfamida, la ifosfamida y la radioterapia
Citogenética	Estudio de la estructura y la función de los cromosomas
Citometría de flujo	Método analítico utilizado para detectar, identificar y contar células concretas basado en características físicas o marcadores denominados antígenos de la superficie celular o en el interior de las células que son únicas para ese tipo celular
Citomorfoloía	Morfología (forma) de las células
Citoquímica	Bioquímica de las células, en especial de las macromoléculas responsables de la estructura y el funcionamiento celular; también describe el proceso de identificación del contenido bioquímico de las células
Coagulación intravascular diseminada	Trastorno en el que aparecen pequeños coágulos de sangre por todo el torrente sanguíneo que bloquean los pequeños vasos sanguíneos. El aumento de la coagulación elimina los trombocitos y los factores de coagulación necesarios para controlar las hemorragias; causa un exceso de sangrado
Complejo principal de histocompatibilidad (HLA)	Complejo genético que codifica el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de proteínas en los seres humanos. Las proteínas de la superficie celular son responsables de la regulación del sistema inmunitario
Enfermedad mínima o mensurable residual (EMR)	Enfermedad que permanece tras la aplicación del tratamiento
Enfermedad residual	Calidad de células malignas que quedan tras la administración de un tratamiento. Para determinarla, pueden utilizarse técnicas analíticas concretas muy diferentes
Estomatitis	Inflamación o irritación de las membranas mucosas de la boca

Leucemia Aguda

Término	Definición
Factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF)	Glucoproteínas que fomentan la producción de leucocitos (principalmente granulocitos, como neutrófilos), es respuesta a la infección; estimula a las células madre de la médula ósea para producir más estos leucocitos concretos
Fenotipo	Conjunto de características observables de una persona resultante de la interacción de su genotipo con el entorno
Genómica	Estudio del conjunto completo de ADN
Gen supresor de tumores	Tipo de gen que produce una proteína llamada proteína supresora de tumores que ayuda a controlar el crecimiento celular. Las mutaciones (cambios en el ADN) es los genes supresores de tumores pueden causar cáncer. También se denomina antígeno
Haplo	Simple; único
Hemocitoblastos	Células progenitoras que dan lugar a otras células de la sangre en un proceso llamado hematopoyesis.
Hemorragia alveolar difusa	Urgencia médica potencialmente mortal; puede estar causada por diversos trastornos y se presenta con hemoptisis, anemia y infiltrados alveolares difusos
Hibridación in situ con fluorescencia (FISH)	Prueba que utiliza tintes fluorescentes especiales que se unen a genes concretos o a partes de determinados cromosomas. FISH identifica la mayoría de los cambios en los cromosomas (como translocaciones) que son visibles al microscopio en las pruebas citogenéticas habituales, así como algunos cambios que son demasiado pequeños para ser vistos en dichas pruebas. Puede utilizarse con sangre periférica o de la médula ósea o con tejidos, como muestras de ganglios linfáticos
Inmunoconjugado	Clasificación de las células leucémicas según las sustancias (antígenos) presentes en su superficie. Las células leucémicas pueden tener diferentes antígenos dependiendo del tipo de célula en el que se originó la leucemia y de la madurez de estas células
Inmunodepresión	Depresión del sistema inmunitario y de la capacidad de combatir infecciones y otras enfermedades
Leucemia aguda	Proliferación fisiopatológica de células inmaduras derivadas de la médula ósea (blastos) que también puede afectar a la sangre periférica o a las vísceras macizas
Leucocito	Glóbulo sanguíneo producido en la médula ósea y que se encuentra en la sangre periférica y el tejido linfático; estos glóbulos forman parte del sistema inmunitario. Los tipos son granulocitos, monocitos y linfocitos
Leucitopenia	Reducción en el número de leucocitos, que son la principal defensa del organismo contra las infecciones
Leucocitosis	Aumento del número de leucocitos en la sangre, en especial durante una infección
Linfoblasto	Linfocito indiferenciado modificado con alteración de la morfología celular. Hace referencia a células inmaduras, que normalmente se diferencian para formar linfocitos maduros. En la leucemia linfoblástica aguda (LLA) este término hace referencia a las células leucémicas malignas, precursoras de los linfocitos que se multiplican sin control
Linfocitos citolíticos naturales	Linfocitos que pueden unirse a determinadas células tumorales y células infectadas por virus sin la estimulación de antígenos y destruirlas mediante la introducción de gránulos con perforina
Localizaciones extramedulares	Situadas o que se producen fuera de la médula espinal o el bulbo raquídeo
Mieloblasto	Que se diferencia en los efectos de la serie de granulocitos; se encuentra en la médula ósea
Mielodepresión	Enfermedad en la que la actividad de la médula ósea disminuye, lo que se traduce en una menor cifra de eritrocitos, trombocitos y neutrófilos
Mucositis	Complicación de algunas quimio o radioterapias en la que el revestimiento del aparato digestivo se inflama. Con frecuencia se muestra en forma de llagas en la boca.

Término	Definición
Nadir	El punto más bajo. Puede hacer referencia, por ejemplo, al hemograma más bajo tras la quimioterapia o la concentración más baja de un fármaco en el cuerpo
Neutrocitopenia	Reducción del número de granulocitos, que son glóbulos blancos y que constituyen la principal defensa contra las infecciones.
Oncogén	Un gen mutado es una forma mutada (cambiada) de un gen que participa en el crecimiento celular normal. Los oncogenes pueden ocasionar el crecimiento de las células cancerosas. Las mutaciones en los genes que se convierten en oncogenes pueden heredarse o estar causadas por la exposición a sustancias ambientales que causan cáncer
Panцитopenia	Reducción del número de eritrocitos, trombocitos y granulocitos
Quimioterapia mielodepresora	Quimioterapia en dosis altas (en la mayoría de los casos) que mata a las células de la médula, incluidas las células cancerosas. Reduce la cifra de células hematopoyéticas normales de la médula ósea y puede causar graves efectos secundarios.
Reacción en cadena de la polimerasa (RCP)	Técnica de laboratorio utilizada para crear varias copias de un segmento de ADN. Es muy precisa y puede emplearse para ampliar o copiar un objetivo de ADN concreto a partir de una mezcla de moléculas de ADN.
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todos los signos de cáncer en respuesta al tratamiento. No significa siempre que el cáncer se haya curado. También se denomina remisión completa
Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)	El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es una forma de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que puede ser desencadenado por una variedad de factores, como infecciones y ciertos medicamentos. Se refiere a los síndromes de tormenta de citoquinas y ocurre cuando un gran número de glóbulos blancos se activan y liberan citoquinas inflamatorias, que a su vez activan aún más glóbulos blancos. El SLC también es un efecto adverso de algunos medicamentos de anticuerpos monoclonales, así como terapias de células T adoptivas. Cuando se produce como resultado de un medicamento, también se conoce como reacción de infusión
Síndrome de lisis tumoral (SLT)	Enfermedad que se produce cuando un gran número de células cancerosas muere en un período breve y su contenido se libera en la sangre
Supervivencia global (SG)	Período a partir de la fecha del diagnóstico o desde el inicio del tratamiento en que los pacientes con diagnóstico de la enfermedad aún viven; se utiliza en los ensayos clínicos para medir la eficacia del tratamiento
Supervivencia sin enfermedad	Concepto empleado para describir el período tras un tratamiento satisfactorio durante el que no hay signos ni síntomas de enfermedad
Terapia con inmunoconjugados	Tratamiento que utiliza una sustancia inmunitaria, como un anticuerpo monoclonal, que está químicamente vinculado a una sustancia como una toxina, un radioisótopo o un fármaco. La sustancia inmunitaria se dirige hacia determinados tipos de células y la sustancia vinculada elimina las células seleccionadas sin dañar a otras
Terapia de receptor de antígeno quimérico (Linfocitos T-CAR)	Esta terapia se basa en la manipulación genética de los linfocitos T de los pacientes para generar una respuesta contra los antígenos de superficie de las células leucémicas, con mayor frecuencia CD19
Terapia inmunodepresora	Depresión del sistema inmunitario causada deliberadamente mediante fármacos o radiación, con frecuencia para la preparación del trasplante de células madre hematopoyéticas
Toxicidad cerebelosa	Efecto secundario dependiente de la dosis de citarabina; las dosis altas se relacionan con un mayor riesgo de padecer este síndrome

Leucemia Aguda

Término	Definición
Trasplante alógeno de células hematopoyéticas	Procedimiento en el que las células madre de un donante genéticamente compatible se transfunden al receptor
Trasplante alógeno de células madre	Procedimiento en el que se recogen, almacenan y posteriormente se infunden células madre a una misma persona
Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)	El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es el trasplante de células madre hematopoyéticas multipotentes, generalmente derivadas de la médula ósea, la sangre periférica o la sangre del cordón umbilical. Puede ser autólogo (se usan las propias células madre del paciente), alogénico (las células madre provienen de un donante) o singénico (de un gemelo idéntico)
Trombocitopenia	Enfermedad en la que la cifra de trombocitos en la sangre es inferior a la normal; puede causar hematomas y sangrado de las heridas con facilidad o hemorragias en las membranas mucosas.

*Los términos enumerados en este glosario no son necesariamente específicos de la leucemia aguda. Algunos términos hacen referencia a conceptos generales del diagnóstico, tratamiento y abordaje del cáncer y otras enfermedades o afecciones.



Este folleto ha contado con el apoyo de Amgen, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharma Suiza, Roche Pharma AG Switzerland y Servier.

AMGEN[®]

Oncology



Jazz Pharmaceuticals[®]



 **NOVARTIS**



Fecha de preparación: 01.2020.

Copyright© 2020, Grupo de personal de enfermería y profesionales sanitarios de hematología

Todos los derechos reservados