

MANUAL DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE ADULTO CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

European LeukemiaNet

Workpackage 6, Acute Lymphoblastic Leukemia

(Enero 2006)

JM Ribera. Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol.

JM Sancho. Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol.

En representación del Grupo PETHEMA

INDICE

- 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO DE ESTE MANUAL**
- 2. ¿QUÉ ES LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA?**
- 3. CAUSAS DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**
- 4. TIPOS DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**
- 5. SÍNTOMAS DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**
- 6. DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**
- 7. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**
 - 7.1. ¿En qué consiste el tratamiento?**
 - 7.2. ¿Cuáles son las complicaciones y los efectos secundarios del tratamiento?**
 - 7.3. ¿Qué resultados ofrece el tratamiento?**
 - 7.4. Tratamiento de dos formas especiales de leucemia aguda linfoblástica**
 - Leucemia aguda linfoblástica con cromosoma Filadelfia.
 - Leucemia aguda linfoblástica de Burkitt.
 - 7.5. Tratamiento de las recaídas**
 - 7.6. Controles tras el tratamiento, efectos a largo plazo del tratamiento de la LAL y calidad de vida**
- 8. OTRAS FUENTES DE INFORMACIÓN**
- 9. ENFRENTARSE A LA LAL**
- 10. GLOSARIO DE TÉRMINOS**

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO DE ESTE MANUAL

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad grave de la sangre producida por la proliferación incontrolada de células inmaduras, denominadas linfoblastos, en la médula ósea. Aunque el diagnóstico de esta enfermedad supone un gran impacto tanto físico como emocional para usted y los que le rodean, debe saber que en la actualidad se dispone de numerosas herramientas terapéuticas que permiten el control e incluso la curación en un porcentaje cada vez mayor de pacientes.

El objetivo de este manual NO es sustituir la labor del equipo médico que le atiende en cuanto a constituirse en una única fuente de información sobre su enfermedad, sino el de **proporcionar información complementaria que sirva para ayudarle a comprender aspectos relativos al diagnóstico y tratamiento de la LAL y a facilitar incluso la comunicación con su médico**. Le rogamos que lo lea con atención. Sin embargo, es preciso insistir en que la mejor información para usted es la que puede proporcionarle cualquiera de los miembros del equipo médico que le atiende. No dude en preguntar y solicitar información sobre cualquiera de los aspectos relativos al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de su enfermedad.

2. ¿QUÉ ES LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA?

Las leucemias agudas son proliferaciones incontroladas de células inmaduras, malignas (denominadas blastos) que se originan en el sistema hematopoyético de la médula ósea. En dicho sistema hematopoyético, a partir de un tipo de célula básica (célula madre pluripotente, la cual se localiza en la médula ósea), se desarrollan los diferentes tipos de células de la sangre. Estas células sanguíneas se desarrollan poco a poco, desde células inmaduras a células cada vez más maduras, de modo que sólo

una vez que ha finalizado su desarrollo están listas para cumplir su función. En ocasiones, los mecanismos que regulan estos sistemas de desarrollo de células sanguíneas pueden fallar, lo cual puede dar origen a una leucemia. A diferencia de las leucemias crónicas, las leucemias agudas suelen desarrollarse en apenas unas pocas semanas y conducen rápidamente a la aparición de síntomas, en algunos casos graves, lo que hace imprescindible un diagnóstico y un tratamiento rápidos. Dentro de las leucemias agudas existen dos grandes grupos: leucemias agudas linfoblásticas (LAL) y leucemias agudas mieloblásticas (LAM); a su vez, dentro de cada uno de estos dos grandes grupos pueden diferenciarse numerosos subtipos en función de las características que tiene la célula inmadura maligna. En el caso de la **leucemia aguda linfoblástica** (LAL), la célula inmadura que se multiplica de forma incontrolada es el precursor de los linfocitos (denominado linfoblasto). Los linfocitos son un tipo de células de la sangre que forman parte del sistema inmunitario y que se localizan sobre todo en la médula ósea, la sangre, los ganglios linfáticos y el bazo.

Como consecuencia de la multiplicación incontrolada de estos linfoblastos ocurre:

- una alteración del proceso normal de fabricación del resto de células de la sangre (plaquetas, glóbulos rojos o hematíes y glóbulos blancos o leucocitos), lo cual puede originar, respectivamente, hemorragias, anemia y facilidad para padecer infecciones de cualquier tipo.
- la infiltración de otros órganos del cuerpo por estas células, lo que hace que su función pueda alterarse y su tamaño aumente. Por ello, puede detectarse sobre todo aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, del bazo y del hígado, aunque puede verse afectado cualquier otro órgano.

3. CAUSAS DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

La proliferación incontrolada de células anómalas (blastos) que tiene lugar en la LAL es el resultado, al igual que en otros tipos de cáncer, de alteraciones en los mecanismos de control y de regulación del crecimiento y diferenciación de las células. Estos mecanismos están regulados por genes (fragmentos de los cromosomas de las células formados por ADN que contienen la información sobre todas las funciones que realiza cada tipo de célula). La alteración de estos genes da lugar, a través de mecanismos que sólo conocemos en parte, a su transformación en células malignas. Hoy en día se dispone de técnicas muy específicas, como la citogenética convencional, la hibridación *in situ* o las técnicas de biología molecular, mediante las que es posible estudiar los genes y cromosomas. De este modo pueden detectarse alteraciones que ayudan al diagnóstico y clasificación del tipo de LAL, así como a su tratamiento.

No se conocen con exactitud las causas por la que se producen estas alteraciones en los genes y cromosomas de las células y que dan lugar a la aparición de las LAL. De hecho, en la mayor parte de los casos no es posible averiguar la causa de la leucemia, aunque se piensa que podrían intervenir de alguna manera tanto factores genéticos, como ambientales (por ejemplo las radiaciones ionizantes o sustancias tóxicas como los derivados del benceno y pesticidas) e incluso infecciosos (como algunos virus). Algunas sustancias carcinogénicas conocidas como el tabaco y el alcohol no aumentan el riesgo de LAL. Sin embargo, en la mayor parte de los casos no es posible descubrir la causa de la leucemia. Aunque con frecuencia se detectan alteraciones genéticas en los pacientes con LAL, es importante recalcar que la LAL no es una enfermedad hereditaria, y además, al no ser la LAL una enfermedad infecciosa, no existe riesgo ni posibilidad de contagio.

4. TIPOS DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Podemos diferenciar numerosos tipos de LAL en función de qué características tienen los linfoblastos tras su observación al microscopio, la presencia o ausencia de marcadores celulares en la superficie y la presencia de alteraciones en los genes y cromosomas. Por ello, la clasificación del tipo de LAL requiere la utilización de varias técnicas que son complementarias entre sí:

- **morfología** (observación de las células al microscopio)
- **citoquímica** (tinción de las células con colorantes)
- **inmunofenotipo mediante citometría de flujo** (detección de proteínas en la membrana de los linfoblastos mediante anticuerpos)
- **citogenética e hibridación *in situ*** (detección de alteraciones en los cromosomas de los linfoblastos)
- **biología molecular** (detección de alteraciones en los genes de los linfoblastos).

Establecer el tipo concreto de LAL es un paso fundamental para decidir el tratamiento más adecuado y poder predecir la respuesta a éste, así como el pronóstico de la enfermedad.

- A finales de la década de los 1990, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha creado una clasificación que incorpora los conocimientos sobre citometría de flujo y citogenética a los clásicos sobre la morfología (el aspecto de las células). Esta clasificación puede observarse en la tabla 1.
- Existe también una clasificación muy utilizada en la práctica que se basa en el inmunofenotipo que tienen los linfoblastos cuando se analizan mediante citometría de flujo. Esta técnica consiste en enfrentar los linfoblastos con diferentes anticuerpos, lo cual permite conocer la presencia o ausencia de diferentes proteínas en la superficie y el interior de las células. En la tabla 2 puede observarse esta clasificación según el inmunofenotipo. Como puede verse, existen dos grandes grupos de LAL:

- LAL de células B (caracterizadas por la presencia en la superficie de las células de marcadores característicos de los linfocitos B normales), que comprenden el 75% del total de LAL.
- LAL de células T (caracterizadas por la presencia en la superficie de las células de marcadores característicos de los linfocitos T), que constituyen hasta un 25% de los casos de LAL.
- Existen dos tipos especiales de LAL, que por sus características, se diferencian claramente del resto. Como veremos luego, estas formas de LAL tienen además un tratamiento muy diferenciado del resto de subtipos de LAL:
 - La LAL con cromosoma Filadelfia (LAL Ph') corresponde a un tipo de LAL en la que hay un intercambio de genes entre los cromosomas 9 y 22 (dos genes denominados *BCR* y *ABL*). Esta alteración origina la producción de una proteína anómala que interviene en el desarrollo de este tipo de leucemia. La LAL Ph' es más frecuente en adultos de edades avanzadas (aunque puede suceder a cualquier edad). La respuesta a la quimioterapia convencional no es buena, pero en los últimos años se han desarrollado medicamentos específicos que inhiben la formación de la proteína anómala, lo que ha mejorado los resultados del tratamiento y el pronóstico de este tipo de LAL. En ocasiones la LAL Ph' constituye la fase final de una enfermedad llamada leucemia mieloide crónica, en la que también se detecta esta alteración cromosómica.
 - La LAL de Burkitt corresponde a un tipo de LAL en la que hay una alteración entre los cromosomas 8 y 14. Este subtipo de LAL también se denomina "LAL de célula B madura". Supone menos de un 5% de la totalidad de LAL. También requiere un tratamiento diferente al del resto de LAL, pero, a diferencia del caso anterior, la respuesta a la quimioterapia es por lo general buena.

5. SÍNTOMAS DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Los síntomas y signos que produce la LAL son los que se derivan de la infiltración de la médula ósea y de otros tejidos y órganos como consecuencia de la multiplicación incontrolada de los linfoblastos (las células leucémicas).

En ocasiones, sin embargo, la leucemia puede detectarse de manera fortuita, cuando se realizan análisis por cualquier motivo, pero lo habitual es que se presente acompañada de otros síntomas, entre los que destacan:

- **Síntomas constitucionales:** son síntomas que se derivan de una alteración del estado general, que se perciben como una sensación de malestar y generalmente incluyen:
 - *cansancio* (lo que, en términos médicos, se denomina astenia), provocado por la anemia debida a la disminución en la producción de glóbulos rojos por parte de la médula ósea.
 - *pérdida o disminución del apetito* (denominada anorexia).
 - *pérdida de peso*.
 - *fiebre*, que puede observarse en la mitad de los pacientes y puede ser debida tanto a la propia leucemia como a la presencia de alguna infección simultánea (esta última debido sobre todo a la disminución en la producción de glóbulos blancos o leucocitos por parte de la médula ósea).
 - *dolores osteoarticulares:* se observan en la tercera parte de los pacientes (sobre todo en niños).
- **Síntomas derivados de la infiltración de los blastos en la médula ósea:**
 - *hemorragias:* se deben a la disminución en la producción de plaquetas (los elementos de la sangre que se encargan de la coagulación de la

sangre) por parte de la médula ósea. Normalmente estas hemorragias son leves y suelen afectar sobre todo a la piel y a las mucosas (por ejemplo, en la boca, donde se forman pequeñas vesículas con sangre, en la mucosa de la nariz, la vejiga urinaria o el recto, entre otras zonas).

- *infecciones*: aparecen por la disminución en la fabricación de leucocitos que provoca la proliferación de los linfoblastos en la médula ósea. Las infecciones pueden producirse en cualquier aparato o sistema (por ejemplo en los pulmones, lo que podría causar neumonía, en las vías urinarias, y en otras zonas) y se manifiestan entre otros signos por fiebre.
- *anemia*: debida, como se ha dicho, a la disminución en la producción de glóbulos rojos, lo que produce cansancio y debilidad.

- **Síntomas derivados de la infiltración en tejidos y órganos:**

- *agrandamiento de ganglios linfáticos, bazo e hígado*: se debe a la infiltración por los blastos en estos órganos.
- *infiltración del sistema nervioso*: aunque es poco frecuente, a veces los linfoblastos pueden alcanzar el cerebro y la médula espinal o las meninges (las membranas que los recubren). Cuando esto ocurre el paciente puede notar:
 - parálisis de los nervios craneales (son los nervios que controlan, entre otras cosas, los movimientos de los ojos y de los músculos de la cara): puede dar lugar a visión doble, caída de los párpados, desviación de la comisura bucal y otros síntomas.
 - alteraciones en la percepción de la sensibilidad (“hormigueo” o “adormecimiento” en el mentón o en otras zonas del cuerpo).
 - Dolor de cabeza (cefalea), acompañado o no de vómitos.

- *infiltración de otros tejidos (piel, mucosas, testículos o mamas):* son poco frecuentes, aunque pueden verse afectados sobre todo en las recaídas de la leucemia.
- **Otros síntomas:** algunos tipos de LAL producen síntomas especiales. Por ejemplo, la LAL que se origina en los precursores de los linfocitos T (LAL-T) afecta con más frecuencia a varones que a mujeres y en más de la mitad de los casos se presenta con una tumoración en el mediastino (el espacio del tórax que queda situado entre ambos pulmones); la LAL-B madura o leucemia de Burkitt (otro tipo de LAL) puede acompañarse de un gran tumor en el abdomen, además de aumento del tamaño del hígado y del bazo.

6. DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Como en la mayoría de las enfermedades, el diagnóstico pasa en primer lugar por efectuar al paciente un interrogatorio y un examen físico en busca de los síntomas y signos que se han descrito en el apartado anterior.

Para confirmar el diagnóstico definitivo de la LAL es necesario realizar sólo unas pocas pruebas. Aunque prácticamente están exentas de riesgo, pueden ocasionarle alguna ligera molestia, que, por otra parte, puede tratarse de forma satisfactoria. Estas pruebas consisten en un análisis de sangre, un aspirado de médula ósea (también llamado mielograma) y una punción lumbar.

- En el **análisis de sangre** se suele observar:
 - anemia (disminución de glóbulos rojos y de la cifra de hemoglobina)
 - trombocitopenia (disminución del número de plaquetas)

- leucocitosis (aumento del número de los leucocitos) y con menos frecuencia leucopenia (disminución del número de leucocitos).
- **El aspirado de médula ósea o mielograma** consiste en efectuar una punción en el hueso, generalmente en el esternón o en la cresta ilíaca posterior, con anestesia local, mediante la que se extrae unos pocos mililitros de sangre de la cavidad medular del hueso. Mediante la observación de esta sangre medular al microscopio trataremos de identificar los linfoblastos, que superan un 20% del total de las células de la médula ósea. Además de identificar los linfoblastos por morfología (mediante visión al microscopio), deben realizarse las otras técnicas complementarias descritas anteriormente (citoquímica, citometría de flujo, citogenética y biología molecular). De esta forma podrá determinarse el tipo de LAL y establecer el tratamiento más adecuado.
- **Punción lumbar.** Se trata de una punción en la zona de la espalda, a la altura de las últimas vértebras lumbares, que puede realizarse con el paciente sentado o acostado de lado. La técnica es semejante a la que se emplea para la administración de la anestesia epidural. Se introduce una aguja en el espacio situado entre dos vértebras y se extraen unos pocos mililitros de líquido ceforraquídeo (el líquido que envuelve el cerebro y la médula espinal). Este líquido se ha de examinar siempre en el momento del diagnóstico para ver si también contiene linfoblastos, de modo que si es así podamos administrar quimioterapia directamente en el sistema nervioso para destruirlos (lo que se realizará mediante varias de estas punciones). Si el líquido es normal, también se administrará quimioterapia preventiva en el sistema nervioso, sólo que un menor número de veces. Entre los efectos secundarios de esta punción está el dolor de cabeza, que puede durar incluso hasta unos pocos días después, pero que se controla fácilmente con analgésicos.

7. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

7.1. ¿En qué consiste el tratamiento?

El tratamiento de las LAL se basa en la administración de **quimioterapia**, es decir, fármacos que tienen la capacidad de destruir las células tumorales (los linfoblastos). No obstante, el tratamiento a administrar dependerá del tipo concreto de LAL, además de otros factores importantes como la edad del paciente o la presencia simultánea de otras enfermedades (por ejemplo, enfermedades cardíacas o pulmonares). Además, junto a la quimioterapia, son importantes otros aspectos como la necesidad de transfusiones de sangre y de plaquetas o la administración de antibióticos o de otros medicamentos que se necesitan para controlar las complicaciones y los efectos secundarios derivados de la quimioterapia. Es una práctica habitual (y un requisito indispensable) que el equipo médico solicite la autorización por escrito del paciente para la administración del tratamiento o la realización de pruebas y exploraciones como la colocación del catéter venoso o la toma de biopsias.

Por lo general, **el tratamiento requiere la colocación de un catéter venoso central** (un tubo de material flexible que se inserta en una de las venas gruesas, generalmente la yugular o la vena subclavia) a través del cual se le administrarán todos los tratamientos y se le podrán extraer los análisis de sangre que sean necesarios, con lo que se evitan las molestias derivadas de las múltiples punciones venosas.

En líneas generales, el tratamiento **tiene varias fases** en todos los tipos de LAL. La primera fase se denomina tratamiento de inducción, la segunda es la del tratamiento de intensificación (también llamado de consolidación) y la tercera fase es el tratamiento de mantenimiento. En algunos tipos de LAL que tienen un riesgo elevado

de recaída, tras la fase de consolidación puede ser necesario un trasplante de progenitores hematopoyéticos. La duración global de todo el tratamiento (incluidas todas las fases) es prolongada y puede alcanzar hasta 2 años. La mayor parte de las fases se administran en régimen de ingreso hospitalario, con descansos de 2 a 3 semanas entre ciclo y ciclo, en los que el paciente permanece en su domicilio. Es muy importante seguir estrictamente el plan de tratamiento y no prolongar más de lo indispensable los períodos de descanso entre los ciclos. La fase de mantenimiento se realiza normalmente de forma ambulatoria. En la tabla 3 se pueden observar cuáles son los principales fármacos de quimioterapia empleados habitualmente en el tratamiento de la LAL. Asimismo, en la tabla 4 se expone una relación de fármacos, todavía en fase de estudio, para el tratamiento de la LAL. A continuación se describe brevemente en qué consiste cada una de las fases del tratamiento:

- Inducción a la remisión: se administran varios medicamentos quimioterápicos durante un período de 4-5 semanas. Durante la administración de quimioterapia se produce generalmente una aplasia, es decir, una falta de producción de leucocitos, plaquetas y glóbulos rojos debido a que la quimioterapia no actúa sólo sobre los linfoblastos, sino que destruye también las células normales de la médula ósea. El objetivo del tratamiento de inducción es reducir el número de linfoblastos en la médula ósea a menos de un 5%, lo que en términos médicos se llama “remisión completa”. Para ello, una vez finalizado todo el período de inducción, cuando se observe en los análisis de sangre que empiezan a aumentar los leucocitos, plaquetas y glóbulos rojos, se realizará de nuevo un aspirado de médula ósea, de cara a determinar cuántos linfoblastos han quedado. En el caso de que la reducción no llegue a esta cifra, puede prolongarse la administración de quimioterapia un tiempo más, hasta conseguir la remisión. También suele realizarse un aspirado de médula ósea a mitad de la fase de inducción para vigilar

la respuesta al tratamiento, por si fuera necesario variar el tipo o las dosis de quimioterapia con el fin de lograr una eficacia mayor.

- Intensificación/consolidación: consiste en la administración de varios ciclos cortos de quimioterapia (de una semana aproximadamente, separados por 2 a 3 semanas) que incluyen fármacos a dosis altas. En muchos casos, en estos ciclos se administran fármacos diferentes a los administrados en la fase de inducción con el objetivo de asegurar la remisión obtenida, eliminando células leucémicas residuales.
- Tratamiento de mantenimiento: se administra durante un tiempo prolongado (entre 18-24 meses) una combinación de medicación por vía oral cada día (generalmente mercaptopurina) y por vía intramuscular una vez por semana (metotrexato). En algunos tipos de LAL, durante los primeros meses de la fase de mantenimiento pueden intercalarse ciclos cortos de quimioterapia de refuerzo.
- Profilaxis en el sistema nervioso central: debido a la posibilidad de que los linfoblastos puedan alcanzar el sistema nervioso, es preciso administrar mediante punciones lumbares pequeñas dosis de quimioterapia directamente en el sistema nervioso (lo que se denomina quimioterapia intratecal). Habitualmente se realizan varias de estas punciones a lo largo de todo el período de tratamiento. A la vez que se inyecta la quimioterapia se aprovecha para extraer unos pocos mililitros de líquido cefalorraquídeo y observar si contiene linfoblastos. En algunos hospitales, junto a la quimioterapia intratecal se administra también al paciente radioterapia craneal o craneoespinal (sobre el cerebro y la médula espinal) como método de prevención de la afectación del sistema nervioso por la leucemia.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): es un procedimiento que se emplea en algunos tipos de LAL con riesgo elevado de recaída y que suele realizarse después de la fase de consolidación. Dura aproximadamente 4-6 semanas y se realiza en régimen de ingreso hospitalario. Las mayores

posibilidades de éxito se producen cuando antes de realizar el trasplante hemos conseguido eliminar la mayor parte de células malignas (es decir, cuando hemos conseguido la remisión completa). El trasplante consiste en la administración de un tratamiento de quimioterapia, en general asociado también a radioterapia, seguido de la administración de las células progenitoras hematopoyéticas. Mediante la quimioterapia y la radioterapia se intenta conseguir una eliminación completa de células malignas (linfoblastos). Sin embargo, este tratamiento elimina no sólo las células anómalas sino también las células normales (sanas) de la médula ósea. Por ello, después deben administrarse las células progenitoras hematopoyéticas con el fin de contrarrestar los efectos tóxicos de la quimioterapia y radioterapia sobre la médula ósea y permitir su regeneración.

El TPH puede ser **autólogo** (si los progenitores hematopoyéticos proceden del propio paciente) o **allogénico** (si los progenitores hematopoyéticos proceden de un donante, generalmente un familiar compatible o un donante anónimo voluntario compatible procedente de un registro de donantes, o bien de unidades de sangre de cordón umbilical). El trasplante alogénico se asocia a mayores complicaciones que el autólogo, aunque en contrapartida parece ofrecer mayores probabilidades de curación de la enfermedad. El tipo de trasplante a efectuar en cada paciente (autólogo, alogénico) lo decide el equipo médico en función de algunas características como el tipo de enfermedad, la edad, el estado general del enfermo y la disponibilidad de un donante compatible. Por ello, si el tipo de LAL comporta un alto riesgo de recaída, después de la fase de inducción puede procederse a determinar la compatibilidad del paciente y sus hermanos mediante el análisis de moléculas HLA (se realiza mediante un simple análisis de sangre). En caso de que no exista ningún familiar compatible puede buscarse un donante voluntario a través de los registros mundiales de donantes de médula ósea, o bien unidades compatibles en los bancos de sangre de cordón umbilical.

En cuanto al método para obtener los progenitores hematopoyéticos, en la actualidad hay 3 fundamentales: los progenitores de sangre periférica, los de médula ósea y los de sangre de cordón umbilical. La elección de la fuente de progenitores depende de la experiencia del centro de trasplante y de la preferencia del donante. Hoy en día los más utilizados son los de sangre periférica, debido a que son los de más fácil obtención (no requiere ingreso) además de otras ventajas respecto a los otros progenitores (los de médula y sangre de cordón). Para obtener los progenitores de sangre se conecta al paciente (o al donante si es un trasplante alogénico) a una máquina de separación celular automática que separa las células madre (los progenitores) del resto de las células, en un proceso llamado aféresis. En unas pocas horas se suelen recoger las células necesarias, que suelen almacenarse congeladas hasta el momento del trasplante, y el donante/paciente puede regresar posteriormente a su domicilio.

- Ensayos clínicos: bajo ciertas circunstancias el equipo médico puede preguntarle si desea participar en un ensayo clínico, cuyo objetivo es intentar mejorar los resultados de los tratamientos convencionales, para lo cual se requerirá que firme un documento de consentimiento o autorización.

Como se ha citado, además del tratamiento con quimioterapia, son importantes otros **tratamientos complementarios o de soporte**, que ayudan a controlar los efectos secundarios y complicaciones. Entre estos tratamientos complementarios están:

- Transfusiones de concentrados de hematíes, para tratar la anemia.
- Transfusiones de plaquetas, para controlar la hemorragia o evitar que ésta suceda (por ejemplo cuando la cifra de plaquetas es muy baja como consecuencia de la quimioterapia).
- Antibióticos y antifúngicos: son fármacos utilizados para combatir las infecciones producidas por bacterias y hongos, respectivamente.

- Factores de crecimiento de colonias (G-CSF): son sustancias que se administran en inyección subcutánea después de finalizar la quimioterapia para estimular la producción de leucocitos y evitar, en lo posible, el riesgo de infección.
- Hidratación: habitualmente se administra al paciente una gran cantidad de líquidos con la finalidad de proteger al riñón y evitar que éste u otros órganos sean lesionados por el tratamiento de quimioterapia y por la liberación de productos tóxicos que se produce tras la destrucción de las células malignas.
- Enjuagues bucales: durante la administración de quimioterapia, especialmente durante el período de aplasia, no es recomendable el cepillado dental, ya que puede favorecer la hemorragia de las encías y el paso de gérmenes de la boca a la sangre, con el consiguiente riesgo de infección. Por este motivo se recomienda la higiene bucal con enjuagues antisépticos de diversos tipos.

7.2. ¿Cuáles son las complicaciones del tratamiento de la LAL?

La mayor parte de las complicaciones se deben a la administración del tratamiento de quimioterapia, que, además de provocar la destrucción de las células anómalas (los linfoblastos), afectan a la producción del resto de las células de la sangre y a otros tejidos y órganos. La mayor parte de estas complicaciones son reversibles y pueden tratarse con éxito. Entre estas complicaciones están:

- Náuseas y vómitos: están provocados directamente por la quimioterapia pero afortunadamente se dispone hoy en día de fármacos que controlan en gran medida estos síntomas.

- Anemia, causada por el déficit de glóbulos rojos, que provoca debilidad y cansancio. Los pacientes la toleran de diferente forma, pero es casi seguro que precisarán transfusiones de glóbulos rojos en una o varias ocasiones.
- Hemorragia: la disminución de la producción de plaquetas aumenta el riesgo de hemorragia. Los análisis que se realizan a lo largo del período de tratamiento permitirán conocer el número de plaquetas y transfundir concentrados de plaquetas en caso que este número sea muy bajo.
- Infecciones: la disminución del número de glóbulos blancos aumenta el riesgo de infecciones de cualquier tipo y localización. La infección se manifiesta, entre otros síntomas, por la presencia de fiebre. Por ello, si el paciente presenta fiebre durante el tratamiento se realizarán cultivos de sangre y de orina o de otros tipos, junto a una radiografía de tórax en muchas ocasiones y se iniciará inmediatamente el tratamiento con antibióticos.
- Mucositis: debido también a la disminución del número de leucocitos (glóbulos blancos) y a los efectos de la quimioterapia pueden producirse inflamación y pequeñas úlceras en la boca y en el intestino (cuadro que se denomina “mucositis”), que son causa de dolor con la ingesta de los alimentos y de diarrea, respectivamente.
- Alopecia: la administración de la quimioterapia es causa de alopecia (caída del cabello), que es transitoria y se recupera al cabo de pocos meses de finalizar el tratamiento.
- Esterilidad permanente: no es habitual que la quimioterapia que se administra provoque esterilidad permanente, aunque es un efecto prácticamente inevitable en el caso de los pacientes que posteriormente reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Por este motivo, con el fin de preservar la fertilidad, puede llevarse a cabo una criopreservación de semen en varones o una congelación de tejido ovárico o de óvulos fecundados en mujeres.

- Alteraciones de otros órganos: en algunos casos la quimioterapia puede afectar a la función de diversos órganos y sistemas, como el corazón, el hígado o los nervios periféricos, que pueden comprometer la continuación del tratamiento de quimioterapia o bien pueden requerir la modificación de las dosis o la eliminación del fármaco responsable de la toxicidad.
- Problemas emocionales: se derivan del impacto que tiene el diagnóstico y el tratamiento de esta grave enfermedad tanto en el paciente como en los familiares y entorno social. En muchos hospitales se dispone de especialistas en psicología y psiquiatría que pueden proporcionar consejo y ayudar al paciente y a sus familiares a afrontar mejor su enfermedad.
- Fatiga o cansancio: tras el tratamiento, algunos pacientes refieren un cansancio intenso e incapacidad para desarrollar sus funciones habituales. Este síntoma, denominado fatiga, puede ser agudo o crónico y sus causas no se conocen bien, aunque podrían estar involucrados factores químicos, físicos e incluso de conducta.

Respecto a la actividad laboral, lo habitual es que el paciente permanezca de baja durante el tratamiento, pero puede reincorporarse de nuevo a su trabajo al terminar aquel en función de su estado general y de la actividad que desempeñe.

7.3. ¿Qué resultados ofrece el tratamiento de la LAL?

En algunos casos cabe la posibilidad de una recaída de la leucemia, ya sea durante el tratamiento o una vez completado el mismo, posibilidad que es menor cuanto más tiempo ha pasado desde que finaliza el tratamiento. Por este motivo se realizan controles periódicos durante varios años. En el caso de que dicha recaída ocurra, el equipo médico indicará cuáles son las opciones de tratamiento disponibles.

A pesar de todas las complicaciones, un número cada vez mayor de pacientes sobreviven libres de su enfermedad a largo plazo, requiriendo controles periódicos durante toda la vida con una periodicidad variable. En los niños, la tasa global de curación de las LAL se sitúa en torno al 70-80%, mientras que en el adulto es de un 35-45%. En cualquier caso, estos resultados dependen del subtipo de LAL, así como de la existencia de determinados factores pronósticos como son la edad, la presencia de determinadas alteraciones en los cromosomas, de la rapidez con la que se responde al tratamiento y del grado de eliminación de la enfermedad oculta (también llamada enfermedad residual).

7.4. Tratamiento de dos tipos especiales de LAL: la LAL con cromosoma Filadelfia y la LAL de Burkitt.

- En la LAL con el cromosoma Filadelfia (LAL Ph'+), la aparición en los últimos años de fármacos dirigidos de forma específica contra la proteína específica responsable de este tipo de leucemia ha cambiado su pronóstico. Estos fármacos (por ejemplo imatinib) se administran en combinación con la quimioterapia convencional. Al ser fármacos de aparición reciente, no se conocen todavía con exactitud los resultados a largo plazo (aunque parecen claramente mejores a los de la quimioterapia convencional sola) y su administración se ha realizado hasta el momento dentro de ensayos clínicos. Por ello, al no estar en muchos casos aprobados oficialmente por las instituciones sanitarias, es probable que se le pida que firme un consentimiento informado (una autorización por escrito). Además, en este tipo de LAL está indicado realizar un TPH alogénico en cuanto se obtiene la remisión, dado que el riesgo de recaída con la quimioterapia sola es alto.
- La LAL de Burkitt tiene también un tratamiento diferenciado respecto a los otros tipos de LAL e incluye dosis altas de quimioterapia (especialmente con

metotrexato y citarabina, además de otros fármacos), consiguiendo remisiones duraderas en más del 50% de adultos. Por ello, en este tipo de LAL no se considera indicada generalmente la realización sistemática de un trasplante cuando se obtiene la remisión. El trasplante suele reservarse para los pacientes que hayan presentado una recaída de la leucemia o que no responden satisfactoriamente al tratamiento de inicio.

7.5. Tratamiento de las recaídas

La recaída de la leucemia indica que el tratamiento administrado no eliminó por completo las células leucémicas. La recaída puede manifestarse de forma similar a como se manifestó inicialmente la LAL o bien puede ocurrir con unos síntomas diferentes (por ejemplo, una recaída sólo en el sistema nervioso). Igualmente son necesarias las pruebas de aspirado de médula ósea para averiguar si hay alguna transformación de las células malignas o tienen las mismas características que en el momento del diagnóstico.

Sea cual sea la localización de la recaída, lo más probable es que haya que volver a administrar nuevamente quimioterapia. Deberán tenerse en cuenta además algunos aspectos como el tiempo que ha transcurrido desde que finalizó el tratamiento anterior hasta la recaída (en general tiene mejor pronóstico una recaída tardía, es decir, años después de haber finalizado el tratamiento, que una recaída precoz, sólo unas semanas o meses después), la localización, el tratamiento previo administrado y el estado general del paciente. Una recaída significa que la leucemia tiene un riesgo elevado de presentar en un futuro sucesivas recaídas, por lo que precisará, si el paciente lo tolera, tratamientos de quimioterapia más enérgicos, y con muchas probabilidades, un trasplante alogénico (si tiene un donante compatible). Es asimismo importante considerar los tratamientos con nuevos fármacos que están en fase de evaluación en ensayos clínicos.

7.6. Controles tras el tratamiento, efectos a largo plazo del tratamiento de la LAL y calidad de vida.

Los controles que se realizarán tras finalizar el tratamiento se llevan a cabo habitualmente en régimen ambulatorio. La periodicidad y el tipo de controles variarán en función del paciente, de las complicaciones y efectos secundarios que se hayan presentado, así como del tipo de tratamiento administrado (trasplante, quimioterapia sola, etc). En cada visita se realiza un examen físico, una analítica y se revisa el tratamiento, si es que se requiere alguno. En ocasiones se solicitarán otras exploraciones, como un aspirado de médula ósea.

La calidad de vida del paciente puede verse más o menos afectada en función del tratamiento y de las complicaciones que se presenten.

- En los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos, si no hay complicaciones graves, los pacientes pueden incorporarse a su vida habitual al cabo de un período que oscila entre 6 y 12 meses. Los problemas que más frecuentemente sufren los supervivientes a largo plazo son los de índole emocional, seguido de fatiga, problemas oculares, alteraciones relacionadas con el sueño y dificultades en la concentración y en la memoria. Además de éstos, también son relativamente frecuentes:
 - persistencia de la disminución del apetito, debido a una alteración en la secreción salival y de los sentidos del gusto y olfato, o a la toma de algunos fármacos como la ciclosporina A (un tipo de medicación empleado para prevenir y tratar la “enfermedad del injerto contra el huésped”, una complicación frecuente del trasplante alogénico en la que las células progenitoras trasplantadas del donante al paciente

reaccionan contra este último y producen lesiones en distintos órganos y sistemas).

- las cataratas son un problema relativamente frecuente que aparecen generalmente a partir de los 5 años de efectuado el trasplante o más tarde, especialmente si se administró radioterapia corporal total durante el acondicionamiento o prednisona durante un largo período.
- trastornos hormonales, especialmente hipotiroidismo (disminución de la función de la glándula tiroides que puede requerir tratamiento sustitutivo con medicación) y menopausia precoz (que puede solucionarse con la administración de tratamiento hormonal sustitutivo que, si bien no restaura la fertilidad, previene el desarrollo de los síntomas menopáusicos tales como sofocos, sequedad de piel, dolor al tener relaciones sexuales y disminución del deseo sexual).
- esterilidad, efecto prácticamente inevitable del trasplante. Por este motivo, puede procederse a las técnicas de preservación de la fertilidad comentadas anteriormente.
- excepcionalmente, aparición de una segunda neoplasia o cáncer, que, en general, no suele aparecer hasta varios años después del trasplante.
- posibilidad de una recaída de la leucemia, posibilidad tanto más lejana cuanto mayor tiempo haya transcurrido desde el trasplante. En el caso de que dicha recaída ocurra, el equipo médico le indicará cuáles son las opciones de tratamiento disponibles.
- En los pacientes que únicamente han recibido quimioterapia, las complicaciones a largo plazo son menos frecuentes y la recuperación es más rápida, lo cual está motivado por la menor intensidad del tratamiento

recibido y permite la reincorporación a la actividad normal en un período notablemente inferior. A los ya citados problemas emocionales y de fatiga o de alteraciones del sueño, concentración y memoria, pueden añadirse los de una mayor incidencia de cataratas (por la administración prolongada de corticoides) o la siempre existente posibilidad de la recaída de la leucemia (igualmente menor cuanto más tiempo haya transcurrido desde la finalización del tratamiento). Por el contrario, la esterilidad y otros problemas hormonales son habitualmente transitorios. Algunos pacientes pueden presentar osteonecrosis (muerte de tejido óseo) en la cadera, hombro y otras articulaciones.

8. OTRAS FUENTES DE INFORMACIÓN

A continuación se indican algunas direcciones de interés donde puede encontrar más información:

- Página oficial de la European LeukemiaNet: <http://www.leukemia-net.org>
- Página de información para el paciente del National Cancer Institute:
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/types/leukemia>
<http://www.cancer.gov/cancertopics/coping> (Coping with cancer)
- Página oficial de la European Blood and Marrow Transplantation:
<http://www.ebmt.org>
- Página oficial de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia:
<http://www.aehh.org>
- Página oficial de la Fundación Internacional José Carreras para la lucha contra la leucemia: <http://www.fcarreras.org>

- Página oficial de la Leucemia & Lymphoma Society: <http://www.leukemia-lymphoma.org>
- Página oficial del Massachussets General Hospital Cancer Center: <http://www.massgeneral.org/cancer>
- Página oficial de la European Cancer Patient Coalition: <http://www.ecpc-online.org/>
- Página oficial de la Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e. V.: <http://www.leukaemie-hilfe.de/>
- Página oficial del Polish Adult Leukemia Group: <http://www.polg.pl>

9. ENFRENTARSE A LA LAL

El hecho de ser diagnosticado de una LAL supone un trauma para el paciente. Con frecuencia causa importantes alteraciones emocionales y es bastante posible que pueda sentirse desesperado e indefenso, y que quizá se haga la pregunta “¿Por qué me ocurre esto?”

Las siguientes sugerencias pueden ayudarle en el momento de la noticia del diagnóstico de la LAL:

- Intente obtener información (como la que se le está proporcionando a través de este manual).
- Hable con alguien: puede ser muy útil compartir sus miedos y problemas con uno (o más) miembros de su familia, parientes y/o amigos. Si decide no hacerlo, puede obtener ayuda emocional a través de otros medios, como los grupos de autoayuda.
- Comparta sus pensamientos y miedos con su equipo médico y nunca dude en realizar cualquier pregunta.
- Escuche y siga las recomendaciones de su médico.
- Cuidese siempre. Intente alimentarse de una manera sana y adecuada para mantenerse fuerte, descansar y procurar alejarse de personas que estén resfriadas o tengan alguna infección.

- Después del tratamiento: vigílese cuidadosamente y no dude en contactar con su médico si aparece cualquiera de los síntomas mencionados. Por ejemplo, si tiene fiebre, debería acudir a su médico, quien realizará las pruebas pertinentes para averiguar la causa de la fiebre (como puede ser una infección).

10. GLOSARIO DE TÉRMINOS

- **Aféresis:** proceso de recolección de los progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica mediante un separador celular. Es el método más empleado en la actualidad para obtener “células madre” de cara a la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- **Alopecia:** es uno de los efectos secundarios de la administración de quimioterapia, que consiste en una caída transitoria y reversible del cabello.
- **Anorexia:** pérdida del apetito.
- **Aspirado de médula ósea o mielograma:** punción ósea realizada generalmente en el esternón o en la cresta ilíaca posterior, con anestesia local, mediante la que se extrae unos pocos mililitros de sangre medular.
- **Biopsia de médula ósea:** exploración similar a la descrita anteriormente en la que se extrae un pequeño fragmento de tejido óseo, generalmente de la cresta ilíaca posterior.
- **Cariotipo:** análisis de los cromosomas de las células leucémicas.
- **Catéter venoso central:** tubo de material flexible provisto de dos o tres entradas o luces que se inserta a través de una vena gruesa (generalmente yugular o subclavia) para la administración de quimioterapia, transfusiones, antibióticos y otros tipos de medicación que se pueda necesitar durante el tratamiento.
- **Ciclosporina A:** es un tipo de medicación que se administra a los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos de tipo alogénico con el objetivo de evitar la denominada enfermedad del injerto contra el huésped.

- **Citometría de flujo:** técnica de laboratorio utilizada para conocer el inmunofenotipo de las células leucémicas.
- **Consentimiento informado:** autorización que se solicita al paciente (generalmente por escrito) para la administración de algunos tratamientos.
- **Ecocardiograma:** ecografía que permite la visualización de las cámaras cardíacas y el funcionamiento de sus paredes y válvulas. Esta prueba se realiza normalmente antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia. En algunos casos puede sustituirse por una ventriculografía isotópica, que también mide la función del corazón aunque por un método diferente.
- **Enfermedad residual:** cantidad de células malignas que queda tras la administración de un tratamiento. Para su determinación pueden emplearse diversas técnicas muy específicas de laboratorio.
- **Ensayo clínico:** estudio para determinar la eficacia de nuevos tratamientos en comparación con los tratamientos conocidos. Para poder participar en un ensayo clínico y recibir estos nuevos tratamientos es indispensable firmar una autorización denominada consentimiento informado.
- **Equimosis:** hemorragia superficial de la piel de pequeño tamaño.
- **HLA:** moléculas situadas en la superficie de las células que definen la compatibilidad entre los individuos a la hora de realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- **Inmunofenotipo:** técnica para el estudio de células basada en enfrentar anticuerpos dirigidos contra proteínas presentes en la superficie o el interior de la célula.
- **Linfoblasto:** célula leucémica maligna, precursor de los linfocitos, que se multiplica de forma incontrolada en la leucemia aguda linfoblástica.
- **Médula ósea:** tejido que rellena el espacio o cavidad situado en el interior de los huesos y que constituye el lugar donde se fabrican los diferentes tipos de células

sanguíneas (leucocitos, plaquetas y glóbulos rojos), además de otros tipos de células.

- **Mucositis:** cuadro clínico que consiste en la aparición de inflamación y pequeñas úlceras en la boca y en el intestino debido a la disminución del número de leucocitos (glóbulos blancos) y a los efectos del tratamiento de quimioterapia y que se manifiesta como dolor con la ingesta de los alimentos y diarrea.
- **Nutrición parenteral:** alimentación por vía intravenosa que se administra a algunos pacientes en los que hay impedimento para la alimentación normal.
- **Petequias:** hemorragia puntiforme de la piel. Generalmente indica que la cifra de plaquetas es muy baja y puede necesitar una transfusión de plaquetas.
- **Prednisona:** es un tipo de glucocorticoide que se administra a los pacientes como parte del tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (sobre todo durante la fase de inducción).
- **Progenitores hematopoyéticos:** popularmente conocidos como “células madre”, son las células responsables de la fabricación de todos los tipos de células de la sangre y del sistema inmunitario.
- **Punción lumbar:** punción entre dos vértebras, a la altura de las últimas vértebras lumbares, que puede realizarse con el paciente sentado o acostado “de lado” para la administración de quimioterapia intratecal.
- **Quimioterapia intratecal:** quimioterapia que se administra directamente en el sistema nervioso mediante punción lumbar o mediante un pequeño dispositivo conectado directamente al sistema nervioso (reservorio de Ommaya).
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos:** consiste en la administración de un tratamiento de quimioterapia, a veces asociado también a radioterapia, seguido de la administración de las células progenitoras hematopoyéticas (células responsables de la producción de células sanguíneas, conocidas popularmente como “células madre”). Mediante la quimioterapia y la radioterapia se consigue una reducción/eliminación del tumor o del número de células malignas. Sin embargo,

este tratamiento elimina no sólo las células anómalas sino también las células normales (sanas) de la médula ósea. Por ello, después deben administrarse las células progenitoras hematopoyéticas, con el fin de contrarrestar los efectos tóxicos de la quimioterapia y radioterapia sobre la médula ósea y permitir su regeneración. Por tanto, el trasplante de progenitores hematopoyéticos no es una intervención quirúrgica en el sentido clásico.

- **Ventriculografía isotópica:** exploración en la que se administra por vía intravenosa una sustancia (isótopo) que permite evaluar la función y la capacidad de contracción del corazón. Esta prueba se realiza normalmente antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia. En algunos casos puede sustituirse por un ecocardiograma, que también mide la función del corazón aunque por un método diferente.

Tabla 1. Clasificación de la OMS de la leucemia aguda linfoblástica (LAL).

	SUBTIPOS
Leucemias agudas linfoblásticas	Leucemia de precursores B
	Leucemia de precursores T
	Leucemia de células de Burkitt

OMS: Organización Mundial de la Salud

Tabla 2. Clasificación inmunológica de las LAL (según el EGIL)

TIPO Y SUBTIPO	FRECUENCIA	
	Niños	Adultos
LAL de células B		
Pro-B o pre-pre-B	5%	20%
Común	60%	40%
Pre-B	15%	10%
B madura	2-3%	5%
LAL de células T	15%	25%
Pro-T		
Pre-T		
Tímica cortical		
Tímica madura		

LAL: leucemia aguda linfoblástica

EGIL: European Group for Immunologic Classification of Leukemias

Tabla 3. Fármacos quimioterápicos empleados en el tratamiento de la LAL.

- 5-azacitidina
 - Carboplatino
 - Ciclofosfamida
 - Citarabina o ara-C
 - 2-clorodesoxiadenosina
 - Daunorubicina
 - Dexametasona
 - Doxorubicina
 - Etopósido
 - Epirubicina
 - Fludarabina
 - Hidroxiurea
 - Idarubicina
 - Ifosfamida
 - L-asparaginasa
 - 6-mercaptopurina
 - Metilprednisolona
 - Metotrexato
 - Mitoxantrona
 - Prednisona
 - Tenipósido
 - 6-tioguanina
 - Topotecán
 - Vincristina
 - Vindesina
-

Tabla 4. Otros fármacos en fase de estudio en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica.

-
- Alentuzumab
 - Aminopterina
 - AMN107 (nilotinib)
 - BMS 354825 (dasatinib)
 - Clofarabina
 - Daunorubicina liposómica
 - Forodesina
 - Imatinib
 - Nelarabina
 - PEG-Asparaginasa
 - Rituximab
 - Trimetrexate
 - Vincristina liposómica
-