

10. Hematología clínica

M. L. SALA

B. BLANCO

M. PÉREZ

M. PÉREZ

1 LEUCEMIAS AGUDAS

1.1. Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

La leucemia mieloide aguda, que también se conoce como leucemia aguda no linfocítica, es una neoplasia de células mieloides que se produce por transformación y proliferación clonal de progenitores inmaduros que desplazan e inhiben el crecimiento de la hematopoyesis normal.

Esta patología relativamente rara, se presenta en alrededor de 2,5 pacientes, por 100.000 habitantes y año en Estados Unidos. La LMA afecta a personas mayores, con una edad media de diagnóstico de 65 años. El origen de la LMA es en parte desconocida, pero hay factores identificados como predisponentes. Estos factores son haber estado expuesto de forma accidental a radiaciones, los supervivientes de bombas atómicas, la exposición a benceno o derivados, los fumadores de cigarrillos, algunas etiologías víricas, la herencia y algunos fármacos (fenilbutazona, cloranfenicol, hidroxiurea, etopósido y agentes alquilantes) se han asociado a leucemogénesis.

1.1.1. Patofisiología

La patofisiología de la LMA es por transformación de una célula hematopoyética mieloide en maligna y la consiguiente expansión clonal de células con supresión de la hematopoyesis normal. La investigación de anomalías en los cromosomas clónicos ha ayudado a entender las bases genéticas de la leucemia. En un 65% de las leucemias agudas (LA) se han identificado inversiones o translocaciones cromosómicas adquiridas. Estas reorganizaciones estructurales afectan la expresión genética y alteran el funcionamiento normal de la proliferación celular, diferenciación y supervivencia.

1.1.2. Características clínicas y pronóstico

La LMA se manifiesta con signos y síntomas relacionados con la ineficacia de la hematopoyesis (infección, hemorragia y alteración de la capacidad del transporte de oxígeno). Los signos y síntomas corrientes en las LA (ya sea mieloblástica o linfoblástica) son dolor óseo, cansancio, fatiga, acortamiento de la respiración, mialgias y sangrado de encías. En la LMA los datos de laboratorio incluyen un hemograma completo que presenta anemia, trombocitopenia, leucocitosis o neutropenia. Una coagulopatía pareci-

da a la intravascular diseminada, que se manifiesta con bajo fibrinógeno y elevación del tiempo de trombolástina parcial activado. En el examen de sangre periférica se observan mieloblastos con bastones de Auer, que son piezas alargadas de cromatina.

El diagnóstico de la LMA comprende una valoración del estado físico, los datos del hemograma, el aspirado de la médula ósea y la biopsia. El examen de la morfología de la médula nos permite calcular el porcentaje de blastos en el espacio medular y datos morfológicos que distinguen entre los blastos linfoides y mieloides. Se hacen tinciones específicas, inmunofenotipos y análisis citogenéticos para confirmar el diagnóstico. Las características inmunofenotípicas y anomalías citogenéticas para las LA están representadas en la Tabla 1. El análisis citogenético nos permite examinar los cromosomas de las células leucémicas para las anomalías genéticas. Las lesiones genéticas responsables de la forma de crecimiento aberrante del clon leucémico incluyen pérdidas o ganancias cromosómicas, dando lugar a un hiperdiploide o hi-

podiploide; las translocaciones cromosómicas que llevan a la formación de genes de fusión transformados o disregulación de la expresión genética; y a la inactivación de la función del gen supresor de tumores.

1.1.3. Clasificación

La forma de presentarse y las alteraciones hematológicas son la base para la clasificación de la LMA, pero el diagnóstico depende de la biopsia de la médula ósea. Esta se hace a partir de una muestra que se obtiene con una aguja que se inserta en la médula ósea en la parte posterior de la cresta ilíaca. Un aspirado con más de un 30% de células blásticas se diagnostica como leucemia aguda.

La LMA se clasifica en base al sistema Franco-Americano-Británico (FAB). Esta clasificación se utiliza para señalar subtipos morfológicos, para realizar estudios clínicos y para determinar el pronóstico. La clasificación FAB de las LA se muestra en la Tabla 2.

Tabla 1. Leucemias agudas: características citogenéticas e inmunofenotipo.

	Tinciones Citoquímicas	Inmunofenotipos	Anomalías Citogenéticas
LMA	MPX (+) Negro Sudan (+) PAS (-) Esterasa (+) Tdt (-)	CD 33 (+) CD 13 (+) CD 117 (+)	T (15;17) T (8;21) Inv (16) Citogenética normal 5q- 7q- 11q23
LLA	MPX(-) Negro Sudan (-) PAS (+) Esterasa (-) Tdt (+)	CD 10-CALLA (+) ¹ CD2 (+) ^{2,3} CD3 (+) ³ CD4 (+) ³ CD7 (+) ^{2,3} CD19 (+) ^{4,5} CD20 (+) ^{4,5}	t (9;22) t (4;11) t (8;14) t (1;19) t (11;19) t (17;19)

¹ Presente en LLA células B y T.

² Presente en LLA con pre células T.

³ Presente en LLA con células T.

⁴ Presente en LLA con pre células P.

⁵ Presente en LLA con células B.

MPX = Mieloperóxidasa

PAS = Ácido Periódico de Schiff.

Tdt = deoxinucleotidil transferasa terminal.

CALLA = Leucemia linfocítica aguda común.

Antígeno; (+) = presente; (-) = ausente

Tabla 2. Clasificación de las leucemias agudas según el Grupo Franco-Americano-Británico.

	Categoría	Comentarios
LMA		
M0	LMA no diferenciada	Pobre pronóstico
M1	LMA con diferenciación mínima	Bastones de Auer en blastos
M2	LMA con maduración	Pronóstico favorable en jóvenes
M3	Leucemia promielocítica	Blastos granulados; coagulopatías
M4	Leucemia mielomonocítica	Diferenciación mioide/monocítica
M4eo	Leucemia mielomonocítica con eosinofilia	Relativo buen pronóstico
M5a	Leucemia monocítica, poco diferenciada	Enfermedad extramedular
M5b	Leucemia monocítica, bien diferenciada	Igual que la M5a
M6	Leucemia eritroide	Rara; pronóstico pobre
M7	Leucemia megacariocítica	Rara; médula ósea fibrótica; pronóstico pobre
LLA		
L1	LLA infantil	Los blastos son células pequeñas con citoplasma pequeño
L2	LLA adulto	Los blastos son células grandes con citoplasma medio
L3	B-células maduras	Los blastos son células redondas con citoplasma basófilo
LMA = leucemia mioide aguda; LLA = leucemia linfocítica aguda.		

El pronóstico de la LMA es pobre, con una supervivencia media de 12 meses, y que a los 3 años sólo viven un 15% de pacientes. Los factores pronóstico que producen pobre respuesta a la quimioterapia y un alto riesgo de recaída son edad superior a 60 años y anomalías citogenéticas desfavorables, que la LMA sea secundaria a otros procesos patológicos previos a la quimioterapia, resistencia a varios citostáticos, recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico superior a 20.000 cel/mm³, una baja remisión completa (RC), y que la tolerancia a la quimioterapia de los pacientes de más de 60 años sea peor. Los cariotipos que se asocian a un diagnóstico favorable incluyen el t (8;21), el t (15;17) y la inversión del 16. La citogenética normal predice una patología con un riesgo intermedio. Las anomalías citogenéticas que se asocian a un pobre pronóstico incluyen alteraciones de los cromosomas 5, 7 o 9, inversión del 3, o el t (11q23).

1.1.4. Tratamiento de la LMA

El tratamiento estándar para la LMA es la poliquimioterapia inmediatamente después del diagnóstico. El tratamiento se divide en dos fases: inducción a la remisión, seguido por el de post-remisión (consolidación). El objetivo del tratamiento es erradicar el clon leucémico y así alcanzar la RC, que se manifiesta por el recuen-

to normal de sangre periférica y por la celularidad normal de la médula ósea, con menos de un 5% de mieloblastos. Esto no demuestra que haya leucemia en sangre y el estadio de remisión debe mantenerse durante 4 semanas. La remisión con quimioterapia de inducción, en las LMA, es del 60-70%. A pesar del estado de remisión aparente, pueden encontrarse células leucémicas indetectables, que forman lo que se denomina enfermedad residual mínima, que necesitará ciclos posteriores de consolidación para alcanzar la curación.

1.1.5. Tratamiento de inducción

La citarabina (arabinosido de citosina: Ara-C) es el principal citostático utilizado en la quimioterapia de inducción a la remisión. Las dosis de citarabina son de 100-200 mg/m², por vía intravenosa y en infusión continua durante 7 días. A ésta se añade una antraciclina: la daunorubicina a dosis de 30-60 mg/m² o la idarubicina⁽¹⁾ 12 mg/m², por vía intravenosa los primeros 3 días, siguiendo el acrónimo 7+3. La antraciclina óptima aún no se sabe cual es, ya que estudios randomizados que comparaban daunorubicina e idarubicina sugieren que esta última es más eficaz en pacientes jóvenes; pero que la duración de la aplasia de la idarubicina, es más prolongada que con daunorubicina⁽¹⁾. También se ha utilizado el mi-

toxantrone, una antracenodiona, pero aún no hay estudios que definan su papel real. La adicción a la citarabina de otros citostáticos como la 6-tioguanina, etopósido y mitoxantrone no mejora la supervivencia si se compara con el 7+3. Los regímenes para la LMA se listan en la Tabla 3.

1.2. Leucemia promielocítica aguda (LPA)

La leucemia promielocítica aguda (LPA, LMA-M3) es una forma de LMA caracterizada por la translocación de los cromosomas 15 y 17⁽²⁾. Esta translocación da como resultado la expresión de un receptor el ácido-1 retinoico (RAR1) en la superficie de los promielocitos

maligos. La LPA es una entidad distinta en su presentación clínica, respecto a las leucemias mieloides. La presencia de gránulos en los promieloblastos que contienen factores procoagulantes, como el tromboxano, produce una coagulopatía intravascular diseminada con episodios de sangrado y una alta mortalidad (10% en algunas series) hasta que se produce el diagnóstico.

Los RAR1 actúan como una diana terapéutica. La tretinoína (ácido all-trans retinoico: ATRA), es un compuesto retinoide que se une al RAR1 para inducir la diferenciación de los promieloblastos en una forma madura que sufre una muerte programada (apoptosis). La LPA tiene un pronóstico más favorable que otros subtipos de LMA, se está intentando

Tabla 3. Pautas de quimioterapia para la Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

Inducción	
7+3	Citarabina 100-200 mg/m ² /día en infusión intravenosa continua, días 1 a 7; Daunorubicina 45-60 mg/m ² /día, intravenosa, días 1 a 3; o Idarubicina 12 mg/m ² /día, intravenoso, días 1 a 3; o Mitoxantrone 12 mg/m ² /día, intravenoso, días 1 a 3.
5+2	Citarabina 100-200 mg/m ² /día en infusión intravenosa continua, días 1 a 5; Daunorubicina 45-60 mg/m ² /día, intravenosa, días 1 a 2.
7+3+3	Citarabina 100-200 mg/m ² /día en infusión intravenosa continua, días 1 a 7; Daunorubicina 45-60 mg/m ² /día vía intravenosa, días 1 a 3; Citarabina 2-3 g/m ² intravenoso cada 12 horas, días 8 a 10.
7+3+6TG	Citarabina 100 mg/m ² intravenoso cada 12 horas, días 1 a 7; 6-tioguanina 100 mg/m ² oral cada 12 horas durante 7 días Daunorubicina 60 mg/m ² intravenoso cada día, días 5, 6 y 7.
7+3+7	Citarabina 100 mg/m ² /día, intravenoso en infusión continua, días 1 a 7 Daunorubicina 50 mg/m ² /día, intravenosa, días 1 a 3 Etopósido 75 mg/m ² /día, intravenosa, días 1 a 7.
ATRA	Tretinoína 45 mg/m ² /12 horas, por vía oral.
Consolidación:	
5+2	Citarabina 100-200 mg/m ² /día, en infusión continua, días 1 a 5 Daunorubicina 45-60 mg/m ² /día, intravenosa, días 1 a 2.
Dosis altas	Citarabina 1-3 g/m ² /12 horas, intravenoso, 8-12 dosis, durante 2-4 ciclos con o sin Etopósido 400 mg/m ² , intravenoso, los días 1, 3.

averiguar cuál es el papel de la tretinoína comparada con o en adición al 7+3. Un estudio randomizado llevado a cabo por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) dió una supervivencia mayor a los pacientes que recibieron tretinoína en la inducción, respecto a los que sólo recibieron 7+3⁽⁸⁾. El tratamiento de mantenimiento con tretinoína demostró un periodo de supervivencia mayor, después de 3 años de seguimiento. Hay quien combina tretinoína y 7+3 en el tratamiento de inducción de la LPA. La tretinoína actúa como inhibidor y sustrato del citocromo P450, lo que puede potenciar las interacciones entre fármacos. Los alimentos aumentan la biodisponibilidad de la tretinoína, pero aún no se conoce bien su significado clínico. Los principales problemas de la tretinoína son la toxicidad pulmonar, neurológica (dolor de cabeza), hepática y cutánea. La leucocitosis es otro efecto de la tretinoína, que diferencia los blastos promielocíticos en formas maduras. Un 25% de pacientes, en estudios randomizados, presentan un síndrome de estrés respiratorio llamado "síndrome ATRA" (también síndrome del RA-LPA). Este síndrome que se manifiesta con fiebre, disnea, edema periférico, ganancia de peso, efusiones pleurales y pericárdicas puede ser mortal. El reconocimiento temprano de los signos y síntomas de la alteración respiratoria y el tratamiento con dexametasona 10 mg, por vía intravenosa cada 12 horas, mejora este cuadro. La tretinoína puede reiniciarse al 75% del valor de la dosis inicial, después de la resolución de los signos y síntomas del problema pulmonar. Pasados 3-5 días, la dosis puede aumentarse hasta la dosis inicial, si los síntomas respiratorios no remiten.

1.2.1. Tratamiento post-remisión

El tratamiento de inducción no produce la muerte celular total, no consiguiéndose la curación, por este motivo se han desarrollado varias estrategias para intensificar la quimioterapia y así eliminar las células leucémicas que sobreviven a la inducción. De forma similar a la inducción, la citarabina es el principal citostático de la terapia post-remisión de la LMA, si comparamos con la inducción que utiliza dosis de 100 mg/m², en el tratamiento post-remisión se administran dosis del orden de 2-3 g/m², en combinación con una antraciclina o etopósido durante dos ciclos sucesivos para alcanzar la erradicación de la patología residual mínima y alcanzar la curación. Esta hipótesis fue valorada por un estudio del grupo cooperativo CALGB (Cancer and Leukemia

Group B), que mostró una supervivencia libre de enfermedad⁽⁴⁾ de un 40% de pacientes, durante 4 años, comparado con el 20% usando dosis más bajas de citarabina. Los pacientes con edad inferior a los 40 años tuvieron una supervivencia sin enfermedad mayor y experimentaron menor toxicidad. Las dosis altas de citarabina, se asocian con toxicidad mayor respecto a las dosis bajas de inducción. Esta toxicidad incluye efectos cerebelosos, conjuntivitis química, náuseas y vómitos, diarrea, descamación palmar y alteración hepática. Si la toxicidad cerebelosa es irreversible se ha de suspender el fármaco. La toxicidad es más frecuente en personas mayores.

La citarabina a dosis altas se acompaña de un aumento de la neurotoxicidad cuando se administra con anfotericina-B u otros fármacos que alteran la función renal, a pesar de ajustar las dosis. La conjuntivitis puede prevenirse con la administración de colirio de dexametasona en cada ojo cada 6-8 horas. Si hay alteración hepática ajustaremos la dosis de citarabina.

1.2.2. Trasplante de médula ósea (TMO)

El éxito de la intensificación con citarabina a dosis altas ha abierto la posibilidad de utilizar, como tratamiento curativo, dosis más altas de citostáticos, si después se realiza un alo-trasplante de médula ósea (TMO). El TMO se realiza después del tratamiento mieloablativo y el acondicionamiento con o bien irradiación corporal total combinado con dosis altas de ciclofosfamida o bien una combinación de ciclofosfamida y busulfán. Una vez erradicada la MO, se infunden las células progenitoras hematopoyéticas del mismo donante o de un donante compatible con antígeno leucocitario humano (HLA) no relacionado. Las células hematopoyéticas del donante producen unos efectos inmunológicos que contribuyen a la reconstitución hematológica del huésped. La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) es una complicación habitual donde las células-T atacan a los epitopes en el tejido huésped, ya sea piel, mucosa gastrointestinal o hígado, produciendo una morbilidad y mortalidad asociada a esta población trasplantada. Las complicaciones del EICH, las infecciones, la toxicidad del régimen de acondicionamiento y la hemorragia dan una mortalidad del 40%, en el día 100 del trasplante. Un fenómeno inmunológico que procede de las células del donante es el ataque de estas contra las células de leucemia residual que sobreviven al régimen de

acondicionamiento llamada enfermedad residual mínima, a la que nos referiremos como injerto contra leucemia (ICL), y que es la responsable de la baja recaída, de un 10 a un 20% de los alo-TMO. Estudios randomizados con alo-TMO versus dosis altas de citarabina, como parte de las poliquimioterapias de consolidación no han demostrado una supervivencia mayor para el alo-TMO⁵, dada la alta mortalidad asociada con el régimen de acondicionamiento y subsiguientes complicaciones de aplasia y EICH. Por otra parte, estos estudios han demostrado una supervivencia libre de enfermedad y una recaída menor en los brazos del alo-TMO.

La mayoría de centros utilizan el alo-TMO tras la primera remisión completa. A los pacientes con bajo riesgo citogenético, edad inferior a los 50 años y un donante histocompatible se les suele ofrecer la posibilidad de un alo-TMO para alcanzar un largo periodo libre de enfermedad. La mejora de las medidas de soporte y la introducción de tratamientos más eficaces para el EICH pueden hacer del alo-TMO una opción mejor en los pacientes con LMA.

La función del auto-TMO, después de la consolidación de la LMA, está aún en discusión. El beneficio de la quimioterapia, a dosis altas, sin la morbilidad que provoca el EICH⁶, es una opción que hace dudar a los pacientes sin donante histocompatible. Las células madres autólogas pueden obtenerse por dos vías. La opción tradicional es extraer del propio paciente una muestra de médula cuando este está en RC. Una segunda opción es utilizar la quimioterapia en combinación con factores estimulantes de colonias que movilizan a las células madres pluripotenciales de la médula ósea en sangre periférica, permitiendo recoger estas células por aféresis. La desventaja de estos dos métodos es el poder contaminar el injerto autólogo (células madres) con células leucémicas indetectables. Los estudios que se han hecho trabajando con genes marcados han confirmado la contaminación del injerto autólogo.

Se utilizan varias técnicas para la descontaminación del injerto, como el purgado de la médula ósea con sustancias citotóxicas, como el 4-hidroxiciclofosfamida, técnicas inmunológicas o procedimientos más específicos con que obtener células madres que reduzcan el riesgo de reinfundir un autoinjerto contaminado. Estudios randomizados no han confirmado el beneficio del auto-TMO, si se compara con dosis altas de citarabina, que es la base del tratamiento de consolidación o el alo-TMO.

1.2.3. Tratamiento de la recaída de la LMA

Los pacientes con LMA que recaen, tienen un pronóstico pobre. La reinducción con citarabina y otros citostáticos a dosis convencionales no producen la curación. El alo y auto TMO son los estándares del tratamiento y han demostrado largos periodos de supervivencia sin enfermedad, en alrededor de un 30-40% de pacientes. Se están investigando nuevas estrategias como utilizar fármacos nuevos que actúan inhibiendo la resistencia a multifármacos (MDR) expresados en las células leucémicas. Los genes MDR-1 producen una proteína transmembrana (P-glucoproteína), que disminuye las concentraciones intracelulares de algunos de los fármacos quimioterápicos, tales como el etopósido, antraciclina y taxanos. Fármacos como la ciclosporina, quinina y verapamil inhiben la actividad de la P-glucoproteína. Más de un 70% de pacientes que recaen o presentan enfermedad refractaria tienen blastos leucémicos con el fenotipo MDR. El grupo Southwest Oncology Group (SWOG) presentó un estudio de evaluación en que el hecho de añadir ciclosporina a un tratamiento de reinducción para recaídas de LMA producía una supervivencia de dos años, en el brazo de ciclosporina, a pesar de que no haber diferencia en la RC. En estos momentos hay varios fármacos que son inhibidores de la MDR y que están en estudio para ver si mejoran la eficacia de la quimioterapia en la LA.

1.2.4. Tratamiento de soporte

La importante toxicidad de la poliquimioterapia necesita de una aproximación multifactorial a la hora de aplicar medidas de soporte. Las medidas para evitar el riesgo de aplasia incluyen la transfusión de concentrados de hematíes y plaquetas para evitar el sangrado y la hipoxia. La clínica marca una cifra de hemoglobina inferior a 8 g/dl y plaquetas inferiores a 10000/mm³ para transfundir concentrados de hematíes y plaquetas. La eritropoyetina-alfa no se utiliza, ya que en estos pacientes es urgente la transfusión. Para mujeres en edad fértil, la supresión de la menstruación está indicada por el riesgo de trombocitopenia, esto se obvia con la administración diaria de anticonceptivos orales o estrógenos conjugados por vía intravenosa. La práctica habitual es monitorizar el tiempo de protrombina (PT) periódicamente (por ejemplo: cada semana), para valorar el efecto potencial de una hipoprotrombine-

mia. Estos pacientes reciben tratamientos con antibióticos que alteran la flora gastrointestinal y esto altera la absorción de la fitomenadiona[®] (vitamina K). La administración de fitomenadiona exógena, evita la vía intramuscular, que puede causar sangrado y corrige rápidamente un elevación del PT debido a la deficiencia de vitamina K.

En el paciente neutropénico con fiebre, se utilizan antibióticos de amplio espectro, cubriendo especialmente a los microorganismos gram negativos, como la *Pseudomona aeruginosa*. Si la fiebre persiste, a pesar de los antibióticos, se requiere la utilización empírica de antifúngicos, generalmente anfotericina-B. Factores como la resistencia de los gérmenes, presente en los centros hospitalarios y los costes de adquisición, dictan la elección de los antibióticos que se usan como tratamiento empírico.

La quimioterapia que se utiliza para la inducción y el tratamiento post-remisión puede variar de ser moderada a altamente emetógena; por este motivo los pacientes deben recibir profilaxis con antagonistas de los 5-HT₃ (ondansetrón, granisetron) u otros antieméticos que precisen para evitar las náuseas y los vómitos. La dexametasona, un antiemético eficaz, se utiliza con precaución en pacientes con periodos prolongados de aplasia, para evitar enmascarar la fiebre que se presenta durante el periodo de neutropenia y para no producir un riesgo añadido de infección fúngica.

Una complicación durante la quimioterapia inicial en los pacientes a los que se les acaba de diagnosticar una leucemia aguda es el síndrome de lisis tumoral, que se presenta en pacientes con cifras altas de leucocitos. Este síndrome es una urgencia oncológica y requiere una intervención rápida y adecuada. La muerte rápida de las células leucémicas inducida por la quimioterapia da lugar a la liberación del contenido intracelular en la circulación sistémica, aumentando de forma importante el ácido úrico, potasio y fosfato. El ácido úrico se deposita en las articulaciones dando lugar a artritis gotosa o bien se deposita en el parénquima renal produciendo fallo renal. El riesgo más grave es que se produzca el síndrome de lisis tumoral en las primeras 48 horas de haber iniciado la quimioterapia. Durante las 24 horas de la primera dosis de quimioterapia es fundamental una buena hidratación para mantener la producción de orina por encima de 150 ml/h, otro factor a tener en cuenta es la alcalinización de la orina con bicarbonato para favorecer la eliminación de fármacos y la administración de alopurinol (300-900 mg/día). El au-

mento rápido del potasio sérico puede inducir disrritmias y el aumento del fosfato que se une al calcio produciendo un precipitado de fosfato cálcico en los riñones y causando fallo renal. La administración de poliestireno sulfonato cálcico que se une al potasio o la administración de 1 g de gluconato cálcico, 10 unidades de insulina rápida y una ampolla de glucosa al 50% (25 g de glucosa en 50 ml) para reintroducir el potasio intracelularmente, se administran si se producen cambios en el electrocardiograma (ECG). El calcio o el aluminio, por vía oral, se unen al exceso de fósforo, dando lugar a una hiperfosfatemia que es de corta duración en ausencia de fallo renal.

Los pacientes con LPA y en menor grado otros subtipos de LMA, presentan un riesgo elevado de presentar episodios de sangrado debidos a la coagulopatía DIC. El riesgo de muerte por sangrado es de un 10-15% con LPA de novo. La patofisiología de este síndrome se produce por la liberación de factores procoagulantes, como el tromboxano que se libera de los gránulos de los promielocitos, esto se acompaña de trombocitopenia. La monitorización de este síndrome incluye valores de tiempo de protrombina (TP), INK, tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), fibrinógeno y productos derivados de la fibrina. La mayoría de centros evitan la utilización de heparina y en cambio confían en la utilización de plaquetas, crioprecipitados y plasma fresco. Cuando se inicia el tratamiento contra los promieloblastos el síndrome empieza a solucionarse.

La introducción de la utilización clínica de los factores de crecimiento mieloides (CSFs) ha dado lugar a la investigación de su uso en la LMA tanto como tratamiento de soporte como para potenciar los efectos de la quimioterapia. La administración de los factores de crecimiento antes de la quimioterapia para estimular el reclutamiento de blastos leucémicos de la fase G₀ y G₁ de los ciclos celulares en la fase S. El aumento del número de células en fase S podría optimizar teóricamente la incorporación intracelular del ara-CTP dentro de los blastos leucémicos, resultando en un incremento de la citotoxicidad. Otros beneficios de esta aproximación incluyen el promocionar la apoptosis inducida por quimioterapia, un aumento de la expresión de la Topoisomerasa II y la infra regulación del gen MDR-1. Varios grupos cooperativos han llevado a cabo estudios randomizados para valorar el beneficio del filgrastín en el acortamiento de la duración

de la neutropenia, durante el tratamiento de inducción de la LMA.

1.3. Leucemia linfocítica aguda (LLA)

La LLA es una proliferación neoplásica clónica de células linfoides inmaduras del sistema hematopoyético. La incidencia de la LLA es de 1,3 casos por 100.000 habitantes y año, o de alrededor de 4.000 pacientes por año en USA. Es una enfermedad básicamente infantil, con una edad media de diagnóstico de 10 años; la LLA puede presentarse a cualquier edad en los adultos y tiene un pequeño aumento de incidencia en personas de más de 70 años.

1.3.1. Características clínicas y pronóstico

La presentación clínica de la LLA es similar a la LMA, pero la infiltración en diferentes tejidos, la invasión del sistema nervioso central (SNC), masa mediastínica o líquido pleural, y la implicación testicular son características de la LLA. De forma similar a los linfomas, la LLA puede presentarse en el momento del diagnóstico con esplenomegalia y linfadenopatía en la mitad de los pacientes. El diagnóstico de LLA requiere una valoración similar a la de la LMA respecto al examen físico, pruebas de laboratorio, aspirado medular y biopsia. En la LLA el inmunofenotipo es el principal medio de diagnóstico debido a la falta de distinción citoquímica y morfológica. Las anomalías de la LLA inmunofenotípicas y citogenéticas se muestran en la Tabla 1.

En la LLA de células pre-B, el subtipo más frecuente, con un 70% de pacientes. El nombre de pre-B se refiere al hecho que el clon de células leucémicas esta destinado al linaje de células B, como se pone de manifiesto por los marcadores tempranos, CD10 (el antígeno común de la LLA: CALLA) y el CD19, y reagrupaciones genéticas de inmunoglobulinas de superficie. La LLA de células -T es el segundo subtipo de LLA. Esta patología no se distingue del linfoma linfoblástico, un linfoma no Hodgkin (LNH) de grado alto. Los pacientes con menos del 30% de médula ósea se clasifican como estadio IV del linfoma linfoblástico. Inversamente, una implicación medular de más del 30% le confiere la designación de LLA de células T. El último subtipo de LLA es el de célula B madura que representa un 5% de las LLA del adulto. Esta enfermedad se clasifica como linfoma de Burkitt, en ausencia de implicación medular, mientras cualquier implicación de médula le confiere la designación de LLA de células B maduras.

Las características morfológicas e inmunofenotípicas se utilizan para clasificar a los pacientes con LLA. La FAB las clasifica en tres subtipos: L1, L2 y L3 como se muestra en la Tabla 2. El subtipo L1 está formado por linfoblastos pequeños y uniformes y es el más corriente en niños, si bien un 25-30% de casos de adultos son clasificados como L1. El subtipo L2 consta de grandes linfoblastos pleomórfos, es el más corriente en adultos e implica a un 70% de casos. El subtipo L3, cuya estructura es similar al linfoma de Burkitt, es la LLA de células B cuyos blastos expresan inmunoglobulinas de superficie.

El pronóstico de las LLA es diferente según nos refiramos a niños o adultos. La quimioterapia actual proporciona una curación de casi el 80% de niños, mientras que los adultos se curan en un 25%. El análisis citogenético de los blastos linfoides da anomalías en un 60-75% de pacientes con LLA. Estas alteraciones cromosómicas se utilizan para investigar la patogénesis de la enfermedad y dar información respecto al pronóstico. En adultos, la diferencia en supervivencia resulta de la presencia de citogenética de riesgo bajo. Las anomalías citogenéticas asociadas con un pobre pronóstico incluyen LLA con T(9;22) (cromosoma Filadelfia), hecho que se observa en un 30% de pacientes L2, t(4;11) y t(8;14) diagnosticado como L3. Otros indicadores de pobre pronóstico para la LLA incluyen un recuento de leucocitos superior a 30.000/mm³ en el momento del diagnóstico, edad superior a 35 años, inmunofenotipo de células B maduras y un largo periodo de tiempo para alcanzar la remisión completa.

1.3.2. Tratamiento de la LLA

El tratamiento de la LLA se divide en cuatro fases: inducción, intensificación (consolidación), mantenimiento y profilaxis del SNC. Los tratamientos se pueden ver en la Tabla 4. Como en la LMA, el objetivo del tratamiento de inducción es erradicar el clon leucémico y alcanzar la RC, mientras se restaura la hematopoyesis normal. La remisión se alcanza en el 98% de niños y en el 90% de adultos. Pero en el caso de los adultos hay un riesgo importante de recaída, después de los siguientes ciclos de quimioterapia. El riesgo de recaída tiene en cuenta factores de pobre pronóstico como edad, presencia del cromosoma Filadelfia, alto recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico, inmunofenotipo de células leucémicas, tiempo para llegar a la RC, también se tendrán en cuenta estos factores para determinar el tratamiento post-remisión.

Tabla 4. **Poliquimioterapias utilizadas en la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA).**

– Hiper-CVAD:

Ciclofosfamida 300 mg/m², intravenosa, cada 12 horas, días 1 a 3.

Doxorubicina 50 mg/m², intravenosa, día 1.

Vincristina 1.4 mg/m², intravenosa, días 1 y 11.

Dexametasona 40 mg, oral, cada día, días 1 a 4, 11 a 14.

Metotrexato 15 mg, intratecal, día 2.

Citarabina 30 mg, intratecal, día 2.

Hidro cortisona 15 mg, intratecal, día 2.

Los fármacos anteriores en ciclos de 1, 3, 5, 7 días.

Metotrexato 1000 mg/m², intravenosa durante 24 horas, día 1.

Citarabina 3000 mg/m², intravenosa, cada 12 horas, días 2, 3.

Leucovorín 25 mg, intravenoso, durante 1 día y luego 25 mg, oral, cada 6 horas, durante 7 dosis.

Metotrexato 15 mg intratecal, día 2.

Los fármacos anteriores se administran en ciclos de 2, 4, 6 y 8 días.

– Inducción:

Vincristina 1.4 mg/m² (dosis máxima 2 mg), intravenoso, cada semana, durante 4 semanas.

Prednisona 40 a 60 mg/m², oral, cada día, días 1 a 28.

o

Dexametasona 6,5 mg/m², oral, cada día, días 1 a 28.

Daunorubicina 45-60 mg/m², intravenosa, cada semana, durante 4 semanas.

Ciclofosfamida 600 mg/m², intravenoso, semanal, durante 4 semanas.

L-asparaginasa 10.000 U/m², intravenoso, cada 48 horas o bien del día 17 al 28.

– Intensificación:

Metotrexato 1 a 5 g/m², intravenoso, semanas 1, 2, 4 (rescate con leucovorín)

Etopósido 100 mg/m², intravenoso, cada día, durante 5 días.

Citarabina 75 mg/m², intravenoso, días 1 a 4, 8 a 11, 15 a 18, 22 a 25.

6-tioguanina 60 mg/m², oral, cada día, días 29 a 42.

– Intratecal:

Metotrexato:	menos de 1 año	15 mg
--------------	----------------	-------

(con o sin	1-2 años:	20 mg
------------	-----------	-------

citarabina,	2-3 años:	25 mg
-------------	-----------	-------

hidrocortisona)	más de 3 años:	30 mg
-----------------	----------------	-------

Citarabina:	menos de 1 año	15 mg
-------------	----------------	-------

	1-2 años:	20 mg
--	-----------	-------

	2-3 años:	25 mg
--	-----------	-------

	más de 3 años	30 mg
--	---------------	-------

Hidrocortisona	menos de 1 año:	5 mg
----------------	-----------------	------

	1-2 años:	7,5 mg
--	-----------	--------

	2-3 años:	10 mg
--	-----------	-------

	más de 3 años:	12,5 mg
--	----------------	---------

– Mantenimiento:

Metotrexato 20 mg/m², oral, cada semana.

Mercaptopurina 75 mg/m², oral, cada día,

1.3.3. Tratamiento de inducción

El tratamiento de inducción de la LLA en adultos y niños, utiliza la vincristina más los corticoides. Esta combinación produce la RC en la mitad de los pacientes. Para aumentar la tasa de RC se han adicionado fármacos como la ciclofosfamida, antraciclínas y la L-asparaginasa. Estudios no randomizados han demostrado la superioridad de 4 versus 5 fármacos combinados que contienen vincristina y un corticoide en el tratamiento de inducción. La toxicidad más habitual con el tratamiento de inducción son la neuropatía y estreñimiento debidas a la vincristina; la hiperglicemia e hiperexcitabilidad causadas por los corticoides; la extravasación y náuseas/vómitos debidos a las antraciclínas; la cistitis hemorrágica y náuseas/vómitos debidos a la ciclofosfamida; la DIC y pancreatitis debidos a la L-asparaginasa. La monitorización de la lipasa, amilasa, fibrinógeno, PT, y el aPTT son los que garantizan la duración del tratamiento con L-asparaginasa. La L-asparaginasa puede dar lugar a reacciones anafilácticas, por lo que antes de iniciarla administraremos una dosis test al paciente por vía intradérmica. Para casos de intolerancia importante, se puede cambiar de L-asparaginasa, derivada de *Escherichia coli* (*E. coli*), a pegasparaginasa que es un conjugado de polietilenglicol y asparaginasa y tiene menos potencial inmunogénico. La asparaginasa, derivada de la *Erwinia carotovora*, puede utilizarse en pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas debidas a la L-asparaginasa de *E. coli*.

Los pacientes que reciben tratamiento con corticoides durante largo tiempo, se aconseja que reciban profilaxis para la prevención de la neumonía por *Pneumocystis carinii* con cotrimoxazol, dapsona o pentamidina dependiendo de las alergias de los pacientes y del protocolo del centro. Los suplementos con calcio deben tenerse en cuenta para prevenir la necrosis aséptica inducida por corticoides.

1.3.4. Tratamiento de intensificación

La fase de intensificación de la quimioterapia de la LLA es esencial para exponer a las células leucémicas que quedan, a dosis altas de citostáticos con varios mecanismos de acción antineoplásica, para superar la resistencia a los fármacos que está pre-

sente en un 10-25% de pacientes tratados con vincristina y prednisona. La utilización de dosis altas de citarabina o metotrexato⁷⁾ se combina con anti-metabolitos como la 6-mercaptopurina o 6-tioguanina, L-asparaginasa, ciclofosfamida o antraciclínas. La dosis de metotrexato es del orden de 1 a 5 g/m² y requiere rescate con ácido folínico, para evitar la toxicidad que suele ser fatal. La retención de fluidos (ascitis, líquido pleural, edema) enlentece el aclaramiento de metotrexato del compartimento central, debido a su distribución al agua corporal extracelular. La alteración renal produce una alta exposición al metotrexato, dando toxicidades como citopenias o mucositis importantes. La monitorización seriada de los niveles de metotrexato y la administración de ácido folínico están justificadas. Las dosis altas de citarabina necesitan un control especial como ya se observaba en la LMA.

1.3.5. Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de la LLA es único por su prolongada administración de dosis bajas de quimioterapia para optimizar la oportunidad de curación. Mientras la patofisiología que requiere tratamiento de mantenimiento es desconocida, la corriente racional es que la constante exposición a los agentes quimioterápicos de las células leucémicas sinergizará con el sistema inmune del huésped para inducir apoptosis. El tratamiento de mantenimiento durante periodos de más de 2 años con mercaptopurina diaria y metotrexato semanal es estándar. Se aconseja la monitorización de metotrexato para evitar la toxicidad hepática que produce. Algunos pacientes tienen una deficiencia de la enzima tiopurina s-metiltransferasa, que es el responsable de catalizar la inactivación de la mercaptopurina. En niños con una deficiencia de esta enzima, la dosis estándar de mercaptopurina causa una toxicidad hematológica mayor, que puede ser mortal. La identificación prospectiva de estos niños permitirá reducir la dosis y evitar la toxicidad.

Si bien en niños es importante seguir con el tratamiento de mantenimiento, la eficacia del mismo es menos clara en adultos. Las poblaciones adultas difícilmente se beneficiarán del tratamiento de mantenimiento, incluyendo pacientes con LLA de células-B maduras y pacientes con el cromosoma Filadelfia.

1.3.6. Tratamiento del sistema nervioso central (SNC)

La leucemia en el SNC está presente en un 10% de pacientes adultos con LLA. Los pacientes con más riesgo son los que tienen cifras altas de leucocitos, los que presentan enfermedad de las células-T y los del subtipo L3. La profilaxis en estos casos se hace administrando por vía intratecal citostáticos, como el metotrexato y la citarabina. Las características farmacocinéticas de la dexametasona, incluida la penetración en el líquido cefalorraquídeo y una larga vida media pueden proteger contra la recaída del SNC. El metotrexato se administra a dosis de 6 mg/m² (máximo 15 mg), con o sin citarabina 30 mg e hidrocortisona 15 mg; ambos se administran intratecalmente y sin conservantes: la toxicidad de los citostáticos por vía intratecal son dolor de cabeza y aracnoiditis química. Los diluyentes que llevan alcohol benzílico y metilhidroxibenzoato conservantes causan parálisis y deben evitarse en la administración de citostáticos por vía intratecal. La recaída del SNC después de haber hecho una profilaxis adecuada disminuye a un 10%, de una recaída esperada del 40%, sin profilaxis. Otro sistema es la irradiación craneal que se utilizó para disminuir la recaída en SNC, pero la falta de un incremento en la supervivencia cuando se combina esta con quimioterapia intratecal y el riesgo de toxicidad retardada con pérdida de función cognitiva ha limitado su utilización.

1.3.7. Tratamiento de las recaídas

La recaída de la LLA se combate con dos estrategias diferentes: la reinducción de la LLA con quimioterapia convencional o el alo-TMO con dosis altas de quimioterapia. Una segunda remisión puede conseguirse en aproximadamente la mitad de pacientes que recaen, con los mismos fármacos utilizados para alcanzar la RC inicial o con una combinación de quimioterapia alternativa, que incluye dosis altas de metotrexato que van de los 200 mg/m² a los 6 g/m². Este régimen presenta una importante toxicidad hematológica y gastrointestinal, a pesar del rescate con ácido fólico. Otros regímenes incluyen combinaciones de dosis altas de citarabina con amsacrina y prednisona, o dosis intermedias de citarabina, con mitoxantrone y etopósido. La duración media de las remisiones para los pacientes que reciben es-

tas reinducciones es de algo menos de 6 meses. Los pacientes que recaen durante la poliquimioterapia de mantenimiento tienen un pobre pronóstico si se compara con los pacientes que lo hacen después del mantenimiento.

La quimioterapia con altas dosis altas es una opción de tratamiento para pacientes en recaída o leucemia refractaria o enfermedad con factores de pobre pronóstico, como es el caso de los que tienen cromosoma Filadelfia. Los pacientes con LLA en recaída pueden esperar una supervivencia de un 10-20% con un alo-TMO. Los pacientes LLA con cromosoma Filadelfia + a los que se les administra la quimioterapia estándar tienen una supervivencia de un 10%, si bien hay quien ha citado una supervivencia libre de enfermedad tan alta como de un 40% a los 2 años con alo-TMO. No menor, es la mortalidad y morbilidad asociadas al alo-TMO que limita la utilidad de esta aproximación en algunos pacientes. El papel del auto-TMO no está claro en la LLA, dado el alto potencial para la contaminación leucémica de las células madre, a pesar de las técnicas de selección positivas o negativas.

1.3.8. Retos del tratamiento

En los niños que sobreviven a la LLA, las últimas complicaciones pueden transformarse en un desafío médico. La exposición a las radiaciones da lugar a un aumento de tumores cerebrales, estatura baja, obesidad, pubertad precoz y osteoporosis. La administración de hormona del crecimiento permite alcanzar la altura adecuada en estos pacientes; pero es en estos casos donde se ha registrado una mayor asociación entre hormona del crecimiento y un nuevo inicio de leucemia aguda, que coloca a estos pacientes en alto riesgo de recaída. El metotrexato induce encefalopatía, las antraciclinas inducen cardiomiopatía tardía y la topoisomerasa II induce la LMA, que son consideradas como toxicidades tardías.

Mientras los avances de las nuevas quimioterapias en niños, dan ánimos, la falta de resultados paralelos y la recaída en adultos, pone de manifiesto la necesidad de nuevos tratamientos en adultos. La individualización de las dosis de quimioterapia, la inmunoterapia dirigida hacia células diana, el tratamiento dirigido a la diferenciación celular, los inhibidores de la angiogénesis y la terapia génica son nuevas estrategias de investigación en niños y adultos con LLA.

2 LEUCEMIAS CRÓNICAS

2.1. Leucemia mieloide crónica (LMC)

Es un síndrome mieloproliferativo crónico caracterizado por una proliferación monoclonal mieloide que involucra a la "stem cell", lo cual significa que además de una marcada leucocitosis en sangre periférica a base de neutrófilos, eosinófilos y basófilos, se ven afectadas otras líneas celulares sanguíneas: megacariocitos, precursores de hematíes e, incluso, linfocitos B y T.

Fue la primera neoplasia en la que se descubrió una alteración cromosómica característica, el cromosoma Philadelphia (Ph). Este cromosoma, que aparece en un 85% de los pacientes, es producto de una translocación adquirida entre los cromosomas 9 y 22. El punto de ruptura en el cromosoma 22 está en la región bcr (breakpoint cluster region) y en el cromosoma 9 implica al protooncógen *abl*. El resultado es un oncógen *bcr-abl*.

La LMC representa entre el 7% y el 15% de todas las leucemias, con una prevalencia de 1-1,5 casos/100.000 habitantes y año. Es más frecuente en varones que en mujeres (2:1), y la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 45 años. No obstante, puede aparecer a cualquier edad, incluso en niños (3% de las leucemias infantiles).

No se conoce la causa de la LMC, aunque la exposición a radiaciones ionizantes aumenta su incidencia. También se ha relacionado con ciertos HLA (CW3 y CW4). No se conocen factores hereditarios.

2.1.1. Características clínicas

- Fase crónica. Tradicionalmente dura entre 3 y 5 años, pero con el interferón se ha alargado. Un tercio de los pacientes no presenta ningún síntoma. El resto de pacientes presenta astenia, anorexia, sudores, fiebre y fundamentalmente esplenomegalia.
- Fase acelerada. La presenta un 60-70% de los pacientes tras la fase crónica y se caracteriza por una leucocitosis progresiva y resistente al tratamiento, acompañada por fiebre, sudor nocturno y esplenomegalia progresiva. Esta fase dura, habitualmente, varios meses.
- Crisis blástica. Puede aparecer con o sin fase acelerada previa y se caracteriza por la presencia de síndrome anémico, infecciones, hemorragias, malestar general, dolores óseos y esplenomegalia progresiva. La supervivencia en esta fase es de 3 a 6 meses.

2.1.2. Tratamiento

El objetivo inicial del tratamiento conservador es conseguir un control de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y la supervivencia. Pero el objetivo final debe ser la curación, lo cual solo puede conseguirse con el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénico.

Se estima que el 50-75% de pacientes en fase crónica con donante adecuado pueden ser curados por el TPH. Sin embargo, es fundamental determinar el momento ideal para llevarlo a cabo, puesto que la probabilidad de éxito disminuye al aumentar el tiempo entre el diagnóstico y el trasplante y sobre todo si la LMC no está en fase crónica. En general se debe hacer en el primer año y se consideraría urgente en la fase acelerada⁽¹²⁾.

Desde el momento del diagnóstico hasta la realización del TPH y en aquellos pacientes que no sean subsidiarios de un TPH, hay que administrar un tratamiento convencional:

- Busulfán. Se utiliza únicamente cuando no se toleran o no son eficaces otros tratamientos. La dosis es de 0,1 mg/kg/día por vía oral, hasta que la cifra de leucocitos se reduce al 50%. Después, la dosis se reduce a la mitad hasta alcanzar los 20×10^9 /l y se suspende. Presenta efectos adversos muy importantes como mielosupresión potencialmente mortal y fibrosis en pulmón y corazón. Está contraindicado en potenciales candidatos a un TPH, porque aumenta la toxicidad orgánica del trasplante.
- Hidroxiurea. Se considera el tratamiento inicial de elección para reducir la cifra inicial de leucocitos, ya que produce menos efectos adversos que el busulfán, prolonga la duración de la fase crónica, incrementa la supervivencia global comparado con el busulfán y además no compromete el éxito de un posible TPH⁽¹³⁾. La dosis es de 40 mg/kg/día por vía oral hasta alcanzar los 20×10^9 /l leucocitos, y después se reduce la dosis para mantener una cifra de leucocitos entre 2 y 5×10^9 /l. Los efectos adversos de la hidroxiurea son citopenias, eccemas, úlceras en mucosas y piel, náuseas y macrocitosis.
- Interferón alfa (2a y 2b). Es el tratamiento de elección una vez reducida la cifra inicial de leucocitos con hidroxiurea. Se emplea a dosis de 2 a 5×10^6 unidades/m²/día por vía subcutánea de manera continua. El tratamiento debe iniciarse dentro del primer año que sigue al diagnóstico para obtener tasas de respuesta elevadas (70% de remisión com-

pleta hematológica y 25% de remisión completa citogenética) ya que así se retrasa la llegada de la crisis blástica⁽¹⁴⁾. El tratamiento con IFN alarga la supervivencia comparado con la hidroxiurea, sobre todo en los pacientes que alcanzan alguna respuesta citogenética.

Los efectos adversos agudos del interferón alfa consisten en un cuadro pseudogripal, mielosupresión y elevación de transaminasas. Los principales efectos a largo plazo son depresión, neuropatía periférica, hipertrigliceridemia e hipotiroidismo autoinmunitario.

Parece que la asociación de interferón alfa con hidroxiurea o con citarabina puede incrementar la tasa de respuesta y la supervivencia respecto a interferón solo⁽¹⁵⁾.

Debido al elevado coste del interferón, algunos estudios de coste-eficacia sugieren suspender el tratamiento si no se alcanza la respuesta citogenética en los dos primeros años.

– Imatinib. Es un inhibidor de la bcr-abl tirosin kinasa, indicado para el tratamiento de la LMC sobre todo en fase crónica tras fracaso del interferón alfa, aunque también puede conseguir respuestas en crisis blástica y en fase acelerada. Se administra por vía oral a dosis de 400 mg/día en la fase crónica y de 600 mg/día en la fase acelerada y en crisis blásticas. En la fase crónica se han conseguido más de un 95% de remisiones completas hematológicas y un 30% de respuestas citogenéticas completas⁽¹⁶⁾. En fase acelerada y crisis blásticas mieloides las tasas de respuestas hematológica y citogenética completas han sido inferiores (28% y 14% respectivamente en fase acelerada y 4% y 5% respectivamente en crisis blástica). De momento se desconoce si puede mejorar la supervivencia. Es bien tolerado en general, siendo sus efectos adversos más frecuentes neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea, espasmos y calambres musculares, edemas superficiales y retención de líquidos.

– TPH alogénico. Los mejores resultados se consiguen con un donante familiar HLA idéntico. Como fuente de células se puede utilizar la médula ósea o la sangre periférica (movilización de precursores hematopoyéticos con G-CSF). Si el paciente no dispone de un donante familiar adecuado puede usarse un donante no familiar y células de cordón umbilical. El límite de edad se sitúa en los 45 años o en 55 años en algunos

centros con prolongada experiencia. La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo se sitúa en el 40-70% si el TPH se efectúa en la fase crónica, pero desciende al 15-30% en la fase acelerada y al 10-20% en la fase blástica⁽¹⁷⁾.

Los regímenes de acondicionamiento más utilizados son ciclofosfamida más irradiación corporal total y busulfán más ciclofosfamida⁽¹⁸⁾. Las dosis utilizadas son: ciclofosfamida 60 mg/kg/día durante dos días, busulfán 4 mg/kg/día durante 4 días y radioterapia 2 Gy/día durante 6 días.

Las complicaciones más graves derivadas del TPH son la enfermedad del injerto contra el huésped y las infecciones, siendo la mortalidad derivada del TPH de un 20-30% en la fase crónica y de un 50% en la fase acelerada. La mortalidad y las complicaciones son más altas cuando el donante no es un familiar o no hay identidad HLA.

La recaída postrasplante no es infrecuente. La opción más habitual en la recaída es el interferón, siendo otras alternativas disminuir o suspender la ciclosporina utilizada como profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huésped, y la infusión de linfocitos del donante.

El minialotrasplante consiste en un trasplante alogénico con un acondicionamiento de intensidad reducida generalmente con fludarabina y busulfán. Es un procedimiento muy bien tolerado pero no exento de complicaciones. Su eficacia a largo plazo no se conoce.

Tratamiento de la crisis blástica

Se trata con quimioterapia intensiva, con los regímenes empleados en las leucemias agudas. La elección del esquema dependerá del fenotipo mieloide o linfoide de las células transformadas, alcanzándose remisión completa en un 60 % de los pacientes con crisis blástica linfoide y en un 20% de los pacientes con crisis blástica mieloide. En ambos tipos de crisis debe ensayarse el TMO alogénico, a pesar de los pobres resultados obtenidos.

2.2. Leucemia linfoide crónica (LLC)

Es un síndrome linfoproliferativo crónico que se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos B de aspecto morfológico maduro y biológicamente inmaduros. Las manifestaciones clínicas dependen de la acumulación progresiva de linfocitos B en la médula ósea, ganglios linfáticos y

otros tejidos, así como de las alteraciones inmunitarias secundarias asociadas.

La LLC es la forma más frecuente de leucemia, representando alrededor del 30% de todas las leucemias en los países occidentales. Presenta una incidencia en estos países de 1,5 casos/100.000 habitantes y año, y la mediana de edad de aparición es de unos 60 años.

Se desconoce la causa de la LLC, no estando relacionada con radiación ni agentes químicos. Es una enfermedad adquirida, no habiéndose observado un patrón de herencia reproducible⁽¹⁹⁾.

2.2.1. Características clínicas

El diagnóstico es casual en la mitad de los casos, por hemogramas de rutina. En un 30% de los pacientes la causa de consulta es la aparición de adenopatías, y en el resto de ellos la causa es variada: astenia, anorexia, infecciones, etc. El hallazgo más frecuente en la exploración son las adenopatías (en un 90% de los pacientes), de carácter moderado generalmente e indoloras. El bazo puede palparse en un 60% de los casos en fases avanzadas y en un 20-30% en el momento del diagnóstico. En ocasiones pueden detectarse alteraciones secundarias a la infiltración por tejido linfóide de diversos órganos y tejidos, siendo la infiltración cutánea la más frecuente.

El hallazgo de laboratorio más característico es la leucocitosis, habitualmente entre 20 y 50 x 10⁹/l, con linfocitosis superior al 75%. La anemia se observa inicialmente en un 15-20% de los pacientes, siendo la trombopenia menos frecuente. En fases avanzadas la neutropenia puede ser grave, favoreciendo la aparición de complicaciones infecciosas.

Los pacientes pueden clasificarse, de acuerdo a los hallazgos analíticos y de exploración en tres grandes grupos pronósticos: de bajo riesgo (30% de los pacientes, linfocitosis), de riesgo intermedio (60% de los pacientes, linfocitosis más adenopatías o más organomegalia) y de alto riesgo (10% de los pacientes, linfocitosis más anemia con o sin trombopenia)⁽²⁰⁾.

2.2.2. Tratamiento

Actualmente la LLC no tiene tratamiento curativo, lo que unido al hecho de que suele tener un curso crónico indolente y a la edad avanzada de la mayoría de los pacientes, hace que un objetivo terapéutico razonable sea la paliación de los síntomas y la prolongación de la supervivencia. No obstante, los pacientes jóvenes con factores de mal pronóstico deberán recibir un tratamiento

con fines curativos. La estrategia del tratamiento debe tener en cuenta, además, los diferentes grupos de riesgo establecidos según el pronóstico. Así, en los pacientes de bajo riesgo, cuya mediana de supervivencia es mayor de 10 años, el tratamiento debe ser conservador y muchos pacientes nunca necesitarán tratamiento. Los pacientes de riesgo intermedio tienen una mediana de supervivencia de 5 años, pudiendo no necesitar tratamiento si tienen escasa sintomatología y baja masa tumoral o necesitando tratamiento si la masa tumoral es elevada. Por último, en los pacientes de alto riesgo, cuya mediana de supervivencia es de 2 a 4 años, el tratamiento es obligado.

2.2.2.1. Tratamiento inicial⁽²¹⁾

- Clorambucilo. Es el tratamiento clásico de la LLC. La pauta continua es de 0,07-0,2 mg/kg/día (6 mg/m²) por vía oral durante 3-6 semanas, disminuyendo progresivamente hasta 2 mg/día cuando se obtiene respuesta. Se usa más la pauta intermitente de 20-30 mg/m² por vía oral cada 14 días, repartido en 2 días y asociando un corticoide oral a dosis de 40-60 mg/m² durante los mismos días. Las tasas de respuesta son de un 20-60% para la pauta continua y de un 80% para la intermitente con corticoide. La duración del tratamiento suele ser de 12 ciclos o 1 año.
- Ciclofosfamida. Pauta continua: 2-4 mg/kg/día (80-120 mg/m²) vía oral durante 10 días, reduciendo posteriormente la dosis hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. Pauta intermitente: 600 mg/m² vía intravenosa el día 1 con prednisona 40-60 mg/m² vía oral durante 4-5 días. Los ciclos se repiten cada 14-28 días. La aparición de cistitis hemorrágica es el principal efecto tóxico.
- CVP. Ciclofosfamida 400 mg/m² intravenosa los días 1 al 5, Vincristina 1,4 mg/m² (máximo 2 mg) intravenosa el día 1 y Prednisona 100 mg/m² vía oral los días 1 al 5. Los ciclos son cada 3 semanas, aunque posteriormente pueden ser cada 6 semanas para reducir la toxicidad, que consiste en mielosupresión, alteraciones gastrointestinales y neuropatía periférica. En caso de neutropenia, pueden asociarse los factores estimulantes de colonias G-CSF o GM-CSF. La duración del tratamiento CVP suele ser de entre 6 y 12 ciclos.
- CHOP y mini-CHOP. Ciclofosfamida 750 mg/m² intravenosa el día 1, Adriamicina 50 mg/m² (25 mg/m² en el mini-CHOP) intravenosa el día 1, Vin-

- cristina 1,4 mg/m² (máximo 2 mg) intravenosa el día 1 y Prednisona 100 mg/m² vía oral los días 1 al 5. Los ciclos son cada 21-28 días y suelen administrarse de 6 a 8 ciclos. El principal efecto tóxico es la mielosupresión, apareciendo también toxicidad gastrointestinal y neurológica.
- Protocolo M-2. Melfalán 0,25 mg/kg/día vía oral los días 1 al 4, Carmustina (BCNU) 0,5 mg/kg intravenosa el día 1, Ciclofosfamida 10 mg/kg intravenosa el día 1, Vincristina 1 mg/m² (máximo 2 mg) intravenosa el día 1 y Prednisona 1mg/kg vía oral los días 1 al 7 y 0,5 mg/kg vía oral los días 8 al 14. Los ciclos se repiten cada 6 semanas y la toxicidad más grave que se produce es la mielosupresión.

2.2.2.2. Tratamiento de segunda línea

- *Fludarabina*. Se utiliza a dosis de 25 mg/m² intravenosa durante 5 días consecutivos cada 28 días. La misma dosis se ha utilizado durante 3 días con resultados similares y menor toxicidad⁽²²⁾. La tasa de respuesta oscila entre un 17 y un 74% en pacientes previamente tratados, y en pacientes no tratados se han alcanzado remisiones completas en el 33%⁽²³⁾. También se utiliza asociada a otros fármacos como el mitoxantrone y la ciclofosfamida. La toxicidad principal deriva de la mielosupresión producida, observándose raramente toxicidad neurológica y síndrome de lisis tumoral graves. Debe hacerse profilaxis antiinfecciosa con cotrimoxazol. En ensayos clínicos se ha usado como terapia de primera línea, consiguiendo una tasa de respuestas más alta que el clorambucilo pero no alarga la supervivencia.
- *Cladribina* (2-CDA). Se usa habitualmente a dosis de 0,05-0,2 mg/kg (2-8 mg/m²) intravenosa durante 5 días, aunque también se utilizan pautas de 7 días en perfusión continua. Las tasas de respuesta obtenidas en pacientes refractarios son similares a las obtenidas con fludarabina, aunque algunos pacientes refractarios a esta última tuvieron alguna respuesta con cladribina⁽²⁴⁾. La toxicidad más importante es la mielosupresión, siendo frecuentes las infecciones como consecuencia dicho efecto.
- *Pentostatina*. La dosis es de 2-4 mg/m² intravenosa cada 14 días. Las respuestas obtenidas en pacientes refractarios oscilan entre un 25-30%. Sus principales efectos tóxicos son mielosupresión, hapatopatía, nefropatía y neurotoxicidad.

- *Otros tratamientos*. En ocasiones es necesario recurrir a la radioterapia o a la esplenectomía, especialmente en caso de esplenomegalia progresiva gigante. Los anticuerpos monoclonales pueden conseguir alguna respuesta. Los mejores resultados se han informado con Campath-1H pero con una toxicidad significativa (reacciones asociadas a la infusión, infecciones, etc). También se ha utilizado en algunos casos el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (autólogo, alogénico, mini-alotrasplante) pero la experiencia es escasa pues la mayoría de los pacientes no son candidatos a estas terapias por lo avanzado de la edad⁽²⁵⁾.

3 LINFOMA NO HODGKIN

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias linfoides. La incidencia del LNH se sitúa entre 3 y 6 casos por 100.000 habitantes/año. En general es una enfermedad de los adultos, aunque algunos subtipos son más comunes en niños y adultos jóvenes. La etiología en la mayoría de los casos es desconocida. Algunos casos se asocian a estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida, exposición a ciertos productos químicos, exposición a radiación ionizante, y ciertos virus⁽²⁶⁾.

3.1. Linfoma no Hodgkin: clasificación

Las clasificaciones usadas actualmente son la REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) que apareció en el año 1994 y la reciente clasificación patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se muestra en la Tabla 5⁽²⁷⁾. Ambas se basan en definir entidades clínico-patológicas por estudios multiparamétricos (morfología, inmunofenotipo, cariotipo y estudios moleculares). La mayoría de los linfomas son de línea celular B.

3.2. Linfoma no Hodgkin: clínica

Sería muy extenso hacer una descripción para cada tipo de linfoma. Desde el punto de vista práctico tiene más interés enfocar la clínica en relación al pronóstico y es tradicional hablar de linfomas indolentes y linfomas agresivos⁽²⁸⁾.

Tabla 5. Clasificación OMS de las neoplasias linfoides⁽²⁷⁾.

Neoplasia de células B

Neoplasia de células precursoras B

Leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras B

Neoplasia de células B madura (periférica)

Leucemia linfocítica crónica B/Linfoma linfocítico de célula pequeña B

Leucemia prolinfocítica de células B

Linfoma linfoplasmacítico

Linfoma de célula B de la zona marginal esplénico (+/- linfocitos vellosos)

Leucemia de células peludas (tricoleucemia)

Mieloma/Plasmacitoma

Linfoma de célula B de la zona marginal extranodal-Linfoma tipo MALT

Linfoma de células B de la zona marginal nodal [+/- células B monocitoides]

Linfoma folicular

Linfoma de células del manto

Linfoma difuso de células B grandes

Linfoma de células B grande mediastínico

Linfoma primario de efusiones/cavidades

Linfoma de Burkitt y de célula tipo Burkitt

Neoplasia de célula T y célula NK

Neoplasia de células precursoras T

Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras

Neoplasias de células T maduras (periférica)

Leucemia prolinfocítica de células T

Leucemia linfocítica de células T granular

Leucemia de células NK agresiva

Linfoma/leucemia de células T del adulto (HTLV+)

Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal

Linfoma de células T tipo enteropatía

Linfoma de células T gamma-delta hepatoesplénico

Linfoma de células T subcutáneo pseudopaniculítico

Micosis fungoide/síndrome de Sézary

Linfoma anaplásico de células grandes CD30+, primario cutáneo

Linfoma de células T periférico, sin especificar

Linfoma de células T angioinmunoblástico

Linfoma anaplásico de célula grandes, primario de tipo sistémico

Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)

Linfoma de Hodgkin nodular predominantemente linfocítico

Linfoma de Hodgkin Clásico

Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular

Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos

Linfoma de Hodgkin celularidad mixta

Linfoma de Hodgkin deplección linfocitaria

Sólo se han incluido las categorías principales. Las formas más frecuentes se muestran en negrita.

HTLV1: human T-cell leukemia virus; MALT: mucosa associated lymphoid tissue; NK: natural killer

- Linfomas indolentes. La naturaleza indolente de un linfoma se traduce en un largo periodo de tiempo desde la aparición del tumor hasta su diagnóstico, a veces con regresiones espontáneas, a menudo con linfocitosis, y una relativa larga supervivencia. Sin embargo, son casi siempre incurables y el paciente finalmente fallecerá por el linfoma. Se consideran linfomas indolentes el linfoma folicular (22% de todos los linfomas), el linfoma de la zona marginal (10%), el linfoma de linfocitos pequeños (5-7%), el linfoma linfoplasmacítico (1%) y la tricoleucemia (<1%). La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de célula pequeña (LLP) son a nivel biológico la misma enfermedad. Todos los linfomas indolentes pueden en algún momento transformarse a un linfoma agresivo lo cual empeora su pronóstico. En las actuales clasificaciones (REAL, OMS) la Enfermedad de Waldenström no aparece categorizada, y puede corresponder a linfomas con pico M dentro de la categoría de linfoma de la zona marginal, linfoplasmacítico o de linfocito pequeño.
- Linfomas agresivos. Son un grupo diverso de linfomas que tienen en común su comportamiento clínico agresivo y al mismo tiempo su sensibilidad a los citostáticos, lo cual hace que una buena proporción se puedan curar. Los principales tipos son el linfoma linfoblástico, el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de

células grandes B (LDCG-B), siendo este último el más frecuente de todos los linfomas (33-40%). A diferencia de los linfomas indolentes que suelen estar extendidos, casi la mitad de los LDCG-B de novo están localizados (estadio I-II). Sin tratamiento son mortales, pero con tratamiento se consiguen remisiones en un 60-80% y de estos pueden curarse un 45-50%.

El linfoma de células del manto (8%) es una entidad difícil de asignar a un grupo de linfomas. Por su corta supervivencia debería ser incluido entre los linfomas agresivos pero con la salvedad de ser normalmente incurables. Los linfomas T son poco frecuentes, también son un grupo muy heterogéneo y pueden tener un curso indolente o agresivo.

3.3. Linfoma no Hodgkin: estudio de extensión y pronóstico

Junto a un diagnóstico correcto, el estudio de extensión es un requisito previo fundamental antes de iniciar el tratamiento de los pacientes con LNH. El estadiaje permite conocer la extensión de la enfermedad, pero también los factores pronósticos. Sigue utilizándose el sistema de Ann Arbor (Tabla 6) a pesar de las muchas limitaciones pronósticas que tiene para los LNH⁽²⁹⁾. La mayoría de los pacientes están en estadio III o IV en el momento del diagnós-

Tabla 6. Clasificación de Ann Arbor

Estadio	Descripción
I	Una única región ganglionar o un único órgano extralinfático (IE).
II	Dos o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma, o de un órgano extranodal (IIE) y una o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma.
III	Afección de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma, las cuales pueden estar acompañadas por una afección localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE), bazo (IIIS), o ambas (IIISE).
IV	Afección difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos distantes con o sin afección de ganglios linfáticos asociada.

Se subdividen en A o B. B cuando hay síntomas B: fiebre inexplicada con temperatura superior a 38 °C, sudoración nocturna y/o pérdida de peso superior al 10% en 6 meses precedentes sin causa conocida

Para la enfermedad de Hodgkin se usa la Clasificación de Cotswolds⁽²⁹⁾, basada en de Ann Arbor con algunas novedades. La más importante es la introducción del sufijo X para masas voluminosas (bulky).

tico, especialmente en los linfomas considerados indolentes.

Las pruebas mínimas para estadiar a un paciente son la historia clínica y el examen físico, radiografía de tórax, electrocardiograma, tomografía computarizada (TC) abdominal y pélvico, pruebas bioquímicas de función hepática, renal, calcio, LDH y ácido úrico, b2 microglobulina sérica, parámetros hematológicos, biopsia y aspirado de la médula ósea en crestas ilíacas (bilateral)⁽⁵⁰⁾.

Además del estadio hay otras variables pretratamiento que se asocian con el pronóstico. La Tabla 7 muestra el denominado International Prognostic Index (IPI) diseñado para los pacientes con LNH agresivos⁽⁵¹⁾, pero también puede aplicarse a otros linfomas. Según el número de factores pronósticos adversos se identifican cuatro grupos de riesgo. Este índice se usa para desarrollar estrategias terapéuticas diferentes según el riesgo.

3.4. Linfoma no Hodgkin: tratamiento

La elección del tratamiento en los linfomas no hodgkiniano depende de la histología del tumor, su grado de extensión, el estado general del paciente, la edad y otros factores pronósticos, pero la mayoría de las decisiones terapéuticas dependen de la adscripción del paciente a un grupo de los siguientes: los linfomas indolentes, los linfomas agresivos y los linfomas agresivos con extensión al sistema nervioso central (linfomas linfoblásticos y linfoma de Burkitt)⁽⁵²⁾. Al final de este apartado se describen algunos tratamientos más específicos.

3.4.1. Tratamiento de los linfomas indolentes

3.4.1.1. Estadios localizados (I y II sin masa voluminosa)

La radioterapia es el tratamiento de elección de los estadios localizados lo cual supone menos del 20% de los linfomas indolentes. Cuando el estadiaje es exhaustivo la radioterapia obtiene un 50-75% de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 10 años, la mayoría de los cuales pueden considerarse curados. El añadir quimioterapia no mejora la supervivencia global (SG). Algunos linfomas localizados pueden ser curados con cirugía especialmente los de localización gastrointestinal.

3.4.1.2. Estadios avanzados

No hay ningún tratamiento que cure los linfomas de bajo grado en estadios avanzados (III-IV) ni que modifique sustancialmente la evolución clínica. Este hecho justifica la actitud de vigilancia sin tratamiento, sobre todo en los pacientes asintomáticos de mayor edad, sin adenopatías voluminosas ni signos de progresión. En los pacientes más jóvenes o cuando hay síntomas o factores de mal pronóstico, está indicado el tratamiento con quimioterapia. Los linfomas de bajo grado responden a una variedad de agentes como alquilantes únicos o poliquimioterapia.

Cuando la enfermedad tiene una progresión lenta se recomienda el uso de agentes alquilantes únicos como el clorambucilo o la ciclofosfamida. Generalmente se prefiere el clorambucilo bien en pauta continua (2-10 mg/día) o intermitente (16 mg/m²/día durante 5 días cada mes). En pacientes con progresión rápida, síntomas B, masas adenopáticas compresivas, o cuando se necesita una respuesta rápida se emplea la poliquimioterapia, habitualmente el esquema CVP o CHOP (Tabla 8). El linfoma folicular es el más quimiosensible entre los linfomas indolentes, consiguiendo la poliquimioterapia remisiones en el 54-88%. Con estos esquemas se consigue un mejor control de la enfermedad que con la monoterapia pero sin ventajas en la supervivencia.

En los linfomas foliculares mixtos (tipo III), y el linfoma indolente transformado a un linfoma agresivo deben tratarse siempre con un esquema tipo CHOP.

Tabla 7. Índice pronóstico internacional⁽⁵¹⁾.

Grupos de riesgo	Nº factores	RC (%)	SG 5 años (%)
Bajo	0-1	87	73
Bajo-intermedio	2	67	50
Alta-intermedia	3	55	43
Alta	4-5	44	26

Factores pronósticos adversos: edad > 60 años, estadio III-IV, LDH sérica alta, Performance estatus (ECOG) de 2 ó mayor, y número de localizaciones extralinfáticos mayor de 1.

Tabla 8. Esquemas de quimioterapia más usados en el LNH⁽³⁾.

Esquema	Dosis	Comentarios
Ciclofosfamida Vincristina Prednisona	750 mg/m ² i.v. días 1° en 1 h 1,4 mg/m ² (máx 2) i.v. día 1° en 10 m 100 mg/m ² v.o./i.v./i.m. días 1° al 5°	CVP cada 21 días Uso: linfomas indolentes. Puede asociarse con Rituximab
Ciclofosfamida Adriamicina Vincristina Prednisona	750 mg/m ² i.v. día 1° en 1 h 50 mg/m ² i.v. día 1° en 30 m 1,4 mg/m ² (máx 2) i.v. día 1° en 10 m 60 mg/m ² i.v./v.o días 1° al 5°	CHOP cada 21 días CHOP cada 14 días con FEC-G desde el día +5 Puede asociarse con Rituximab Uso: linfomas agresivos; LNH indolentes de mal pronóstico
Ciclofosfamida Mitoxantrona Vincristina Prednisona	750 mg/m ² i.v. día 1° en 1 h 12 mg/m ² i.v. día 1° en 30 m 1,4 mg/m ² (máx 2) i.v. día 1° en 10 m 60 mg/m ² i.v./v.o días 1° al 5°	CNOP cada 28 días Uso: linfomas agresivos; LNH indolentes de mal pronóstico
Fludarabina	25 mg/m ² ev días 1° al 5°	Uso: LLC recaída/resistente a alquilantes. Ciclos cada 28 días.
2-CDA (cladribina)	0,1 mg/kg i.v. x 7 días	Uso: tricoleucemia un solo ciclo. En LLC (2ª línea) cada 28 días
DCF (pentostatina)	4 mg/m ² ev cada 14 días, 4-6 ciclos	Uso: tricoleucemia, 4-6 ciclos
Fludarabina Ciclofosfamida Mitoxantrona	25 mg/m ² i.v. en 30 m días 1° al 3° 200 mg/m ² i.v. en 30 m días 1° al 3° 6 mg/m ² i.v. en 30 m día 1	FCM cada 28 días. Uso: LLC y linfomas indolentes. Orden de administración FECÆM
Fludarabina Mitoxantrona Dexametasona	25 mg/m ² i.v. en 30 m días 1° al 3° 10 mg/m ² i.v. en 30 m día 1° 20 mg i.v. o v.o. días 1° al 5°	FMD cada 28 días sólo o alternando con FC Uso: linfomas indolentes
Fludarabina Ciclofosfamida	25 mg/m ² i.v. en 30 m días 1° al 3° 250 mg/m ² i.v. en 30 m días 1° al 3°	FC cada 28 días Uso: linfomas indolentes
Ciclofosfamida Adriamicina Vincristina Prednisona	1500 mg/m ² i.v. día 1 en 1 h + MESNA 65 mg/m ² i.v. día 1° en 30 m 1,4 mg/m ² (máx 2) i.v. día 1° en 10 m 60 mg/m ² i.v./v.o. días 1° al 5°	Mega CHOP. Ciclos cada 21 días. MESNA: 150% dosis de CFM repartida a 1, 4 y 8 horas Uso: LDCG-B con IPI intermedio/alto y alto.
Metotrexato Adriamicina Ciclofosfamida Vincristina Prednisona Bleomicina	400 mg/m ² i.v. en 4 horas S 2ª,6ª,10ª. 50 mg/m ² i.v. en 30 m S 1ª,3ª,5ª,7ª,9ª,11ª 350 mg/m ² i.v. en 1 h S 1ª,3ª,5ª,7ª,9ª,11ª 1,4 mg/m ² (máx 2) i.v. S 2ª,4ª,6ª,8ª,10ª,12ª 75 mg v.o./i.v. (dosis total) diaria 10 mg/m ² i.v. en 45 m S 4ª, 6ª, 11ª	MACOP-B. El tratamiento dura 12 Semanas El 25% del MTX en bolus y el resto en 4 horas. A las 24 horas del MTX se da Folinico: 10 mg/m ² /6 h x 6 dosis Uso: LNH agresivos.

Con los análogos de las purinas se hará profilaxis para infecciones oportunistas al menos con cotrimoxazol (Seprim Forte 1/12 h v.o. dos o tres días a la semana más ácido fólico) manteniéndola pos tratamiento hasta la recuperación del número de linfocitos CD4+.

3.4.1.3. Nuevas aproximaciones al tratamiento de los linfomas indolentes

Análogos de las purinas⁽³⁴⁾. Agentes como la cladribina, la pentostatina o la fludarabina consiguen tasas de respuestas más altas que los tratamientos clásicos. Sin embargo la mediana de duración de la respuesta y tasa de progresión no parece ser diferente y no es esperable que modifiquen la supervivencia. Se usan previo a un trasplante autólogo como método de “purging” y también pueden utilizarse cuando otros tratamientos han fracasado. La droga más usada es la fludarabina, generalmente en combinación con otros agentes, como el esquema FMD y FMC (Tabla 8).

Interferón⁽³⁵⁾. Muchos estudios randomizados han mostrado el beneficio del IFN en la terapia primaria del linfoma folicular. Las aproximaciones han incluido el uso de interferón asociado con la quimioterapia o bien como terapia de mantenimiento con 2-5 millones tres veces a la semana durante 18-24 meses. El IFN prolonga la duración de la respuesta, y quizás la SG. El principal problema del IFN es la mala tolerancia.

Anticuerpos monoclonales⁽³⁶⁾. Los mejores resultados se han conseguido con rituximab (anti CD20). La indicación autorizada del rituximab es el linfoma folicular como terapia de segunda línea. La dosis estándar es 375 mg/m² semanalmente x 4. La toxicidad suele asociarse con la primera infusión: fiebre, escalofríos, astenia etc. En pacientes con alta carga tumoral y con alto recuento linfocitario puede producirse un síndrome de lisis tumoral y una forma severa de síndrome de liberación de citocinas (hipotensión y broncoespasmo). En el linfoma folicular (LF) como terapia de segunda línea el rituximab consigue remisiones en el 46% de los pacientes con una mediana de duración de la remisión de 10-13 meses. La tasa de respuestas es más alta cuando se usa como terapia de primera línea y cuando se asocia a CHOP. Es muy interesante la alta frecuencia de remisiones completas (RC) y remisiones moleculares en el LF pero de momento se desconoce si este progreso se traduce en una mejor supervivencia. La tasa de respuesta en la LLC y el LLP es baja (<15%). En el Linfoma de la zona marginal (LZM) no hay experiencia. En el linfoma de células del manto (LCM) consigue una alta tasa de remisiones pero no está claro que mejore la supervivencia.

Recientemente se dispone del Campath 1H (alemtuzumab), un monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno CD52. Parece tener eficacia en la LLC pero no en los linfomas. Puede causar

una severa inmunodepresión. Se están ensayando anticuerpos monoclonales anti CD20 conjugados con ⁹⁰Yttrium (⁹⁰Y) or ¹¹¹Indium (¹¹¹In), con resultados muy interesantes en términos de respuesta.

Vacunas⁽³⁷⁾. Las vacunas con idiotipos de inmunoglobulinas u otros antígenos asociados al linfoma está dando buenos resultados en el linfoma folicular. Por sí solas pueden inducir remisiones, pero el mayor interés parece estar en alargar la remisión conseguida con la quimioterapia, administrando la vacuna al finalizar la quimioterapia.

Quimioterapia en altas dosis⁽³⁸⁾. La quimioterapia en altas dosis o trasplante de precursores hematopoyéticos autólogo (TPH autólogo) se ha ensayado en el linfoma folicular en segunda o posterior remisión. De todas formas el impacto del TPH en la supervivencia global no está claro y por ello esta terapia sólo debería hacerse dentro de ensayos clínicos. La única indicación clara del TPH autólogo es el linfoma indolente transformado a linfoma agresivo. El trasplante alogénico y el minialo-trasplante pueden plantearse en casos concretos.

3.4.2. Tratamiento del linfoma de células grandes

3.4.2.1. Estadio precoz: la radioterapia

La combinación de la radioterapia con un curso corto de quimioterapia (CHOP x 3-4) es el tratamiento de elección consiguiendo la curación en el 80% de los casos⁽³⁹⁾.

3.4.2.2. Estadio avanzado

(II con masa voluminosa y estadio III-IV)

El régimen CHOP y CHOP intensificados. El tratamiento del linfoma agresivo avanzado debe ser con quimioterapia. El CHOP es el tratamiento estándar (Tabla 8), es de fácil manejo y aceptable toxicidad. Con 6-8 ciclos de CHOP administrados cada 21 días se consiguen un 40-60% de remisiones, de los cuales un 60% permanecerán sin enfermedad lo cual da una tasa de curación en torno al 35%. Durante los años 70 y 80 se desarrollaron esquemas más complejos denominados de segunda y tercera generación. Aunque inicialmente parecían obtener un mayor porcentaje de respuestas, no se han demostrado más efectivos que el CHOP, pero sí más tóxicos⁽⁴⁰⁾.

Las aproximaciones actuales exploran la intensificación del régimen CHOP. Un estudio randomizado parece demostrar la superioridad del CHOP dado cada 14 días sobre el clásico CHOP-21 en pacientes de más de 60 años. También parece ser superior el CHOEP (CHOP más etopósido) frente al CHOP en pacientes de menos de 60 años. En pacientes jóvenes y datos de muy mal pronóstico suele usarse el mega-CHOP (dosis aumentadas de adriamicina y ciclofosfamida) seguido o no de TPH autólogo. Con estas intensificaciones es necesario asociar la quimioterapia con FEC-G.

Inmunoterapia. Actualmente hay varios estudios randomizados comparando CHOP con CHOP más rituximab como terapia inicial en pacientes con linfoma de células grandes. Un estudio ha demostrado una mayor tasa de RC y de supervivencia⁽⁴¹⁾.

Tratamiento de la recaída: el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el paciente que no responde o que recae puede conseguirse otra respuesta con esquemas de quimioterapia de segunda línea como DHAP, ESHAP, MINE, MINE-ESHAP o mini-BEAM (Tabla 9), o con rituximab. Sin embargo todos los pacientes terminarán recayendo si no se realiza a continuación una terapia de intensificación con altas dosis. En la recaída quimiosensible el 85% de los pacientes alcanzan una nueva

RC pos trasplante y en el 36-44% la respuesta será duradera. En paciente con linfoma refractario inicial y la recaída quimiorresistente el pronóstico es muy malo. El acondicionamiento suele realizarse con esquemas como BEAC, BEAM o CBV (Tabla 10)⁽⁴²⁾. También puede usarse la irradiación corporal total. El uso de anticuerpos monoclonales unidos a radioisótopos como parte del acondicionamiento es una aproximación experimental que parece dar buenos resultados. El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos y el denominado mini-alotrasplante puede estar indicados en casos concretos.

3.4.3. Situaciones especiales en el tratamiento de los linfomas

Profilaxis neuromeningea: en los linfomas agresivos y el LCM debe hacerse neuroprofilaxis cuando hay infiltración de la médula ósea, testículo o senos craneales. En el linfoma linfoblástico y Burkitt debe hacerse en todos los casos. Suele utilizarse metotrexato intratecal (12 mg), junto a citarabina intratecal (30 mg) e hidrocortisona intratecal (20 mg).

Prevención de la lisis tumoral: fundamental en todos, pero muy especialmente en el linfoma de Burkitt. Se realiza con hidratación, alopurinol, control de iones, función renal, diuresis y pH en orina. También se dispone de

Tabla 9. Esquemas más utilizados para linfomas agresivos en recaída y refractarios⁽⁴³⁾.

Esquema	Dosis	Comentarios
Dexametasona	20 mg/12 h i.v./v.o. días 1º al 4º	DHAP, cada 21-24 días.
Citarabina	2 g/m ² /12 h (2 dosis) i.v.en 3 h día 2º	Administrar vit B ₆ y colirio dexa.
Cisplatino	100 mg/m ² i.v. en 24 h día 1º	Uso: LNH y LH
Ifosfamida	1,33 g/m ² i.v. en 1 h días 1º al 3º	MINE/ESHAP. Se alternan cada 28 días. Administrar mesna simultáneo a la ifosfamida
Mitoxantrone	8 mg/m ² i.v. día 1	
Etopósido	65 mg/m ² i.v. en 1 h días 1º al 3º	
Etopósido	60 mg/m ² i.v. en 1 h días 1º al 4º	a (100% de dosis) y 500 mg vo 4 horas después Vitamina B ₆ y colirio dexa con el Ara-C
Metilprednisolona	500 mg i.v. en 15 m días 1º al 4º	
Citarabina	2 g/m ² i.v. en 2 h día 5º	
Cisplatino	25 mg/m ² e.v. en 24 h días 1º al 4º	
BCNU	60 mg/m ² i.v. en 1 h día 1º	Mini-BEAM
Ara-C	800 mg/m ² i.v. en 2 h día 1º	Uso: previo a TPH para reducir la masa tumoral.
VP-16	300 mg/m ² i.v. en 1 h día 1º	
Melfalán	30 mg/m ² i.v. en bolus día 1º	

Tabla 10. Esquemas más usados para el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin⁽⁴⁷⁾.

Esquema	Dosis	Días
ABVD: esquema estandar. Ciclos cada 28 días		
Adriamicina	25 mg/m ² i.v. en 30 m	1 y 15
Bleomicina	10 mg/m ² i.v. en 45 m	1 y 15
Vinblastina	6 mg/m ² i.v. en 10 m	1 y 15
DTIC	375 mg/m ² i.v. en 45 m	1 y 15
Stanford V. No hay ensayos multicéntricos randomizados		
Doxorrubicina	25 mg/m ² i.v. en 30 m	1, 15, 29, 43, 57, 71
Vinblastina	6 mg/m ² i.v. en 10 m	1, 15, 29, 43, 57, 71
Mostaza nitrogenada	6 mg/m ² i.v. en 30 m	1, 29, 57
Vincristina	1,4 mg/m ² (máx 2) i.v. en 10 m	8, 22, 36, 50, 64, 78
Bleomicina	5 mg/m ² i.v. en 45 m	8, 22, 36, 50, 64, 78
Etopósido	60 mg/m ² i.v. en 60 m	15, 43, 71
Prednisona	40 mg/m ² v.o.	A días alternos 12 semanas
BEACOPP (básico). Cada 22 días. En ensayo.		
Bleomicina	10 mg/m ² i.v. en 45 m	8
Etopósido	100 mg/m ² i.v. en 60 m	1-3
Doxorrubicina	25 mg/m ² i.v. en 30 m	1
Ciclofosfamida	650 mg/m ² i.v. en 60 m	1
Vincristina	1,4 mg/m ² i.v. en 10 m	8
Procarbicina	100 mg/m ² v.o.	1-7
Prednisona	40 mg/m ² v.o.	1-14
BEACOPP (escalado). Precisa FEC-G desde el día +8. En ensayo.		
Bleomicina	10 mg/m ² i.v. en 45 m	8
Etopósido	200 mg/m ² i.v. en 60 m	1-3
Doxorrubicina	35 mg/m ² i.v. en 30 m	1
Ciclofosfamida	1250 mg/m ² i.v. en 60 m	1. Administrar MESNA
Vincristina	1,4 mg/m ² (máx 2) en 10 m	8
Procarbicina	100 mg/m ² v.o.	1-7
Prednisona	40 mg/m ² v.o.	1-14

la rasburicasa para una inmediata corrección de la hiperuricemia.

Cirugía: esencial en el linfoma de Burkitt con gran masa abdominal reseccable y en los linfomas intestinales primarios localizados.

Linfoma MALT gástrico. Tiene la peculiaridad de estar causado la mayoría de las veces por el *Helicobacter pylori*. La terapia erradicativa del *H. pylori* consigue remisiones en la mayoría de los pacientes con largas supervivencias y se ha convertido en el tratamiento de elección.

La micosis fungoide es el linfoma cutáneo más fre-

cuente. Se tratan inicialmente con fotoquimioterapia con metoxaleno oral seguido de luz ultravioleta (puvoterapia) o con radioterapia de electrones. Actualmente se usa menos la mostaza tóxica. Cuando la enfermedad es sistémica se usa una amplia variedad de agentes, como el interferón, quimioterapia sistémica, fotoquimioterapia extracorpórea y los retinoides sistémicos.

Linfomas primarios cerebrales. El pronóstico es muy malo. Se utiliza la dexametasona, la radioterapia y drogas que atraviesan la barrera hematoencefálica como las altas dosis de citarabina, metotrexato y las nitrosoureas.

Linfoma linfoblástico: los mejores resultados se han conseguido en niños con protocolos tipo leucemia aguda linfoblástica, con curaciones en el 50-70%. En los adultos los resultados son inferiores.

Linfoma de Burkitt: se usan protocolos expresamente diseñados para este linfoma. Estos esquemas incluyen siempre ciclofosfamida, metotrexato y tratamiento intratecal, y se administran de modo intensivo durante un corto periodo de tiempo. En los niños los resultados son excelentes con curaciones en más del 90% de los casos.

Linfomas en el paciente VIH positivo. La aparición de un linfoma refleja una severa inmunodepresión. Se trata combinando la terapia antirretroviral con quimioterapia, apoyada con FEC-G. La intensidad de la quimioterapia se adapta al pronóstico del paciente y al número de linfocitos CD4. Si el número de CD4 es $>0,2 \times 10^9/l$ la terapia estándar es bien tolerada y puede producir remisiones.

Linfomas en el paciente sometido a trasplante de órganos. Su frecuencia se asocia con la severidad de la inmunosupresión. La primera etapa del tratamiento es reducir la inmunosupresión lo más posible. Si esto falla el uso de anticuerpos monoclonales (rituximab) puede ser la terapia de elección. El interferón en algunas ocasiones también consigue remisiones. Si lo anterior falla se usará la quimioterapia, pero el pronóstico es malo. El tratamiento de elección en el paciente con linfoma pos trasplante alogénico de PH es la infusión de linfocitos T del donante específicos para el VEB.

4 LINFOMA DE HODGKIN. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

4.1. Linfoma de Hodgkin: epidemiología y clínica

Las clasificaciones REAL y OMS por vez primera incluyen la enfermedad o linfoma de Hodgkin (LH) en la misma clasificación que los linfomas no hodgkinianos. Ahora se sabe que la célula paradigmática de esta enfermedad, conocida como célula de Sternberg, se origina a partir de los linfocitos B de los ganglios linfáticos. En la Tabla 5 se muestran las entidades agrupadas con el nombre de LH según la clasificación OMS. Cada entidad muestra una morfología distinta pero también se asocia con datos clínicos y pronósticos reflejando la heterogeneidad

del LH⁽²⁸⁾.

Es un linfoma poco frecuente con una de incidencia de 3,2 por 100.000 habitantes y año. Representa un tercio del total de los linfomas. Hay bastante evidencia que señala al virus de Epstein-Barr como causa de alrededor del 40% de los casos de LH que se observan en el mundo occidental⁽²⁶⁾.

El motivo de consulta suele ser una adenopatía indolora, generalmente cervical o axilar. Otras veces se consulta por los denominados síntomas B (25-30%): fiebre tumoral, sudores nocturnos, pérdida de peso significativa. La anemia, linfopenia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, elevación de la fosfatasa alcalina y elevación de la LDH son las anomalías analíticas más habituales⁽⁴³⁾.

4.2. Linfoma de Hodgkin: estadio y factores pronósticos

El objetivo de la terapia en la enfermedad de Hodgkin es la curación. La curación puede conseguirse con varias estrategias, eligiendo la más adecuada para cada paciente en función del subtipo pronóstico. El estadio es el parámetro fundamental y por ello el linfoma de Hodgkin se clasifica en enfermedad localizada cuando se tratan con radioterapia (+/- quimioterapia) e incluye los estadios I-II sin síntomas B; y enfermedad extensa cuando se tratan con quimioterapia (+/- radioterapia) e incluye los estadios III-IV, y cualquier estadio con síntomas B^(43,44).

Para estadiar se usa la clasificación de Ann Arbor (Tabla 6) con algunas modificaciones conocidas como Clasificación de Cotswolds⁽²⁹⁾. La metodología para el estudio es similar a la descrita para los LNH. Es muy importante identificar las masas voluminosas (bulky), que son aquellas con un tamaño de 10 cm o más y las masas mediastínicas que superan en un tercio el diámetro torácico. La laparotomía actualmente no se aconseja, en su lugar se usan los factores pronósticos para predecir el riesgo de enfermedad abdominal oculta.

El conocimiento de los factores pronósticos es otro aspecto fundamental en el estudio previo al tratamiento. Son factores de mal pronóstico la edad mayor de 45 años, VSG >50 mm/h, histología celularidad mixta, más de tres ganglios enfermos, masas voluminosas, síntomas B, estadio IV, hipoalbuminemia, anemia, sexo varón, leucocitosis y linfopenia^(43,45,46).

4.3. Linfoma de Hodgkin: tratamiento de los estadios localizados

Ningún método, radioterapia limitada o extensa, quimioterapia o tratamiento combinado (quimioterapia más radioterapia) ha mostrado diferencias en la SG. Los tratamientos que no incluyen quimioterapia se asocian con alta tasa de recaída (20-40%) pero esto no afecta a la supervivencia global pues en el momento de la recaída la enfermedad sigue siendo quimiosensible. Actualmente se curan el 75-95% dependiendo de los subgrupos pronósticos^(45,46).

En los pacientes con ningún factor pronóstico desfavorable (una minoría) suelen tratarse sólo con radioterapia y el resto (la mayoría) suelen recibir radioterapia más quimioterapia. El esquema de quimioterapia más utilizado es el ABVD, pero se han desarrollado otros que prescinden de agentes alquilantes con el objetivo de minimizar el riesgo de neoplasias secundarias (VBM, NOVP).

Los pacientes con enfermedad mediastínica grande (>10 cm) deben recibir siempre terapia combinada, es decir quimioterapia más radioterapia. Aquellos con síntomas B se tratarán como los estadios avanzados, es decir con quimioterapia. Otra opción terapéutica es usar solo quimioterapia. Se usa en niños para evitar los efectos adversos de la radioterapia sobre el crecimiento. En las series publicada en niños los resultados son excelentes pero en los adultos hay poca experiencia.

4.4. Linfoma de Hodgkin: tratamiento de la enfermedad extensa

El primer avance en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin extensa vino de De Vita et al en los años 60 con el régimen MOPP. Con este régimen el 84% de los pacientes en estadio avanzado alcanzaron la RC y el 64% de estos seguían libres de enfermedad 20 años después. El régimen MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbacina, prednisona) fue el estándar durante muchos años pero tiene notable toxicidad de tipo neurológico, esterilidad y neoplasias secundarias. Además hay un 20% de pacientes que no alcanzan la remisión y otro 20% van a recaer. Para solventar estos problemas surgió el ABVD (Tabla 10) que mostró ser superior al MOPP en primera línea tanto en RC como en SLP, y probablemente también en la SG⁽⁴⁷⁾. Sin embargo la principal ventaja del ABVD sobre el MOPP no es la mayor eficacia sino la menor toxicidad. Suelen administrarse entre 6 y 8 ciclos.

Los resultados del ABVD son buenos pero muchos pacientes todavía no responderán o van a recaer. Por ello han investigado otros regímenes sobre todo para los pacientes con muchos factores pronósticos adversos. Primero aparecieron los denominados regímenes alternantes (MOPP/ABVD o similares) y los regímenes híbridos (MOPP/ABV o similares) pero no son claramente superiores al ABVD y sí más tóxicos. Actualmente el esquemas más prometedor es el BEACOPP (Tabla 11). Este esquema se ha mostrado muy eficaz en un estudio randomizado, pero no parece que es-

Tabla 11. Protocolos de acondicionamiento más utilizados para el trasplante en el LNH y LH⁽⁴²⁾.

Protocolo	Dosis	Comentarios
Ciclofosfamida	1,5 g/m ² i.v. en 2 h días -6, -5, -4, -3	CBV.
BCNU	300 mg/m ² i.v. en 2 h día -6	Uso en el LH
VP-16	150 mg/m ² i.v. en 1 h/12 h días -6, -5, -4	
BCNU	300 mg/m ² i.v. en 2 h día -6	BEAM.
VP-16	200 mg/m ² i.v. en 2 h días -5, -4, -3, -2	Uso en LH y LNH
Ara-C	200 mg/m ² i.v. en 2 h días -5, -4, -3, -2	
Melfalán	140 mg/m ² i.v. en 1 h día -1	
Ciclofosfamida	60 mg/kg i.v. en 1 h días -6, -5	Uso: LNH indolente y Linfoblástico
Irradiación CT	10-12 Gy en fracciones, días -3, -2, -1	

* Hay numerosas variantes de estos protocolos.

té exento de causar neoplasias secundarias. También se ha informado de buenos resultados con el denominado régimen Stanford V. En relación a nuevas drogas, la vinorelbina, la gemcitabina, la bendamustina y la idarubicina se han mostrado activas en LH y tal vez se incorporen a los esquemas de poliquimioterapia en futuros ensayos.

4.5. Linfoma de Hodgkin: tratamiento de la recaída

Aproximadamente el 30-45% de los pacientes con LH en estadio avanzado que alcanzan la RC con quimioterapia van a recaer, generalmente en los 3 años que siguen al tratamiento. La duración de la primera remisión es un aspecto fundamental: si la recaída es tardía (> 1 año) y no se acompaña de datos de muy mal pronóstico, puede conseguirse una nueva remisión en un 60-80% de los pacientes, bien con el mismo régimen usado al diagnóstico o bien con un esquema alternativo y la mitad de estos pacientes no volverán a recaer⁽⁴³⁾.

Los pacientes refractarios iniciales (10-15% de la EH avanzada) y las recaídas precoces tienen mal pronóstico con quimioterapia convencional y deben tratarse siempre con quimioterapia en altas dosis: TPH autólogo generalmente a partir de sangre periférica. Los regímenes de acondicionamiento más usados son el BEAM y el CVB (Tabla 10). Antes del trasplante se intentará conseguir una remisión al menos parcial, bien con un esquema estandar (ABVD, MOPP, BEACOPP, Stanford V) o con esquemas de segunda línea como el DHAP y el mini-BEAM (Tabla 9).

La eficacia del trasplante también depende de la calidad y duración de la respuesta al primer tratamiento. En remisión inicial menor de 12 meses, con trasplante se consigue una SLP de 40-65%; si la remisión inicial fue superior al año la SLP pos trasplante es del 75%; en la refractariedad primaria es del 20-40%; y en segundas o posteriores recidivas del 20%⁽⁴⁴⁾.

4.6. Efectos adversos tardíos

La mortalidad relacionada con el tratamiento es un problema enorme. A los 15 años del diagnóstico la mortalidad no relacionada con la enfermedad de Hodgkin supera a la provocada por progresión tumoral, y ello se debe a la toxicidad del

tratamiento⁽⁴³⁾. Estas muertes son asociadas con tumores, pero también por infarto agudo de miocardio, y por infecciones.

El riesgo de desarrollar una leucemia mieloide aguda y un SMD en pacientes tratados con MOPP es de 0,3-4% por año para los primeros 10 años. El riesgo se asocia al uso de alquilantes, a la necesidad de retratamiento y a la realización de trasplante de PH por recaída. No está claro que el ABVD sea leucemógeno.

En relación a los tumores sólidos parece que es más carcinogénica la radioterapia que la quimioterapia pero ambos se asocian con el desarrollo de estos tumores. El más claramente aumentado respecto a la población normal es el LNH (4-5% a los 10 años) pero el riesgo absoluto es pequeño. Son el cáncer de pulmón y de mama los más frecuentes en términos absolutos, pero no los únicos que se incrementan. El riesgo de aparición de estos tumores continua incluso después de los 15 años del tratamiento.

La patología cardiaca consituye la segunda causa de muerte tóxica después de las neoplasias. El riesgo aparece a partir de los 5 años, es mayor en varón y se asocia sobre todo con el infarto de miocardio.

Toxicidad pulmonar severa debida a la bleomicina se ve en el 1-3% de pacientes que han recibido 6 ciclos de ABVD. El hipotiroidismo clínico se ve en el 6-25% de los pacientes radiados.

La infertilidad es un problema con el MOPP y el TPH. La quimioterapia tipo MOPP produce azoospermia completa en todos los pacientes y menos de un 10% se recuperan con los años. El MOPP produce amenorrea en el 40% de las mujeres. El ABVD da menor daño gonadal tanto en el varón como la mujer y el daño suele ser reversible. Los trasplantes habitualmente dan esterilidad irreversible tanto en el varón como la mujer. La irradiación infradiafragmática puede dar esterilidad irreversible pero puede ser evitada con técnicas de protección.

5 GAMMAPATÍAS MONOCLONALES. MIELOMA MÚLTIPLE

Las gammapatías monoclonales representan un grupo de diversos trastornos caracterizados por una clona de linfocitos o células plasmáticas que tienen capacidad de producir una inmunoglobulina o un fragmento de ella, que puede detectarse en sangre y/o orina en forma de una banda o componente monoclonal (CM). La Tabla 12 muestra la clasificación actual de las gammapatías monoclonales⁽⁴⁹⁾.

Tabla 12. Clasificación de las gammopatías monoclonales.

- Gammapatía monoclonal de significado indeterminado
 - Mieloma múltiple
 - Mieloma quiescente
 - Mieloma no secretor
 - Mieloma osteosclerótico
 - Plasmocitoma óseo solitario
 - Plasmocitoma extramedular
 - Leucemia de células plasmáticas
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Enfermedades de las cadenas pesadas
- Amiloidosis primaria

Respecto a la distribución por enfermedad se estima que el 70% de los componentes monoclonales detectados en una población son gammopatías monoclonales de significado indeterminado (GMSI) y el resto se distribuye de la siguiente forma: el 17% para mieloma múltiple (MM), el 8% para la amiloidosis, el 8% linfomas y leucosis linfática crónica, el 2% plasmocitomas solitarios y el 2% macroglobulinemia de Waldenström.

5.1. Gammapatía monoclonal de significado indeterminado

El hallazgo de una proteína monoclonal (PM) en el suero o en la orina de una paciente no implica necesariamente la presencia de una gammapatía monoclonal maligna. La GMSI constituye el principal ejemplo al respecto. La GMSI se caracteriza por la presencia en suero de un pico M <30 g/l, ausencia o mínimas cantidades de proteína M en orina (<50 mg/día), una plasmocitosis medular inferior al 10% y ausencia de lesiones líticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal. Su frecuencia en la población normal se establece en un 3% de los individuos mayores de 70 años y en un 0,7-1,7% en estudios poblacionales amplios. La GMSI se transforma en MM a un ritmo del 2% anual, con una mediana de 10 años. De esta forma, a los 10 años del diagnóstico un 15% de las GMSI serán MM y a los 20 años un 30%⁽⁴⁹⁾.

5.2. Mieloma múltiple

El MM, también denominada enfermedad de

Khler, constituye el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Se caracteriza por la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas con producción de una inmunoglobulina de carácter monoclonal y lesión orgánica. Dicha proliferación da lugar a destrucción esquelética con osteoporosis y/o osteolisis, hipercalcemia, anemia y, en ocasiones, plasmocitomas extramedulares. De otro lado, el exceso de producción de la proteína monoclonal puede conducir a una insuficiencia renal, infecciones bacterianas de repetición o a un síndrome de hiperviscosidad. El componente monoclonal es de tipo IgG en el 53% de los casos, IgA en el 25% e IgD o IgE en menos del 3%. El 20% de los MM no presentan CM detectable en suero, pero se detectan cadenas ligeras monoclonales en orina de tipo kappa o lambda, denominándose MM tipo Bence-Jones.

La incidencia anual del MM es de 4 casos nuevos por 100.000 habitantes y año. El MM representa el 1% de todas las neoplasias y algo más del 10% de todas las hemopatías malignas. Se produce en todas las razas y áreas geográficas, con una menor incidencia en las poblaciones asiáticas. Su incidencia en negros americanos es el doble que en los blancos. No existe un claro predominio sexual. La mediana de edad se sitúa alrededor de los 65 años. Únicamente el 12 y el 2% de los pacientes tienen menos de 50 y 40 años, respectivamente. En menores de 30 años el MM es excepcional (0,3 % de los casos)⁽⁵⁰⁾.

5.2.1. Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas se resumen de la siguiente forma:

- 1) Cuadro constitucional. Incluye la astenia, anorexia y pérdida de peso. Son frecuentes al inicio del proceso o en algún momento de la evolución en la mayoría de los pacientes.
- 2) Manifestaciones esqueléticas. Es la sintomatología más frecuente (el 90% de los casos), y se debe a la destrucción de la masa ósea debida a la proliferación de las células plasmáticas y al aumento de la actividad de los osteoclastos. La sintomatología esquelética más frecuente consiste en dolor óseo (70%), deformidades (60%) y fracturas patológicas (50%). El dolor generalmente se localiza en columna vertebral y parrilla costal y con menor frecuencia en extremidades; es de características mecánicas, y aumenta con los movimientos. La altura del paciente acostumbra a

- disminuir a lo largo de la evolución debido a aplastamientos vertebrales. En excepcionales ocasiones se observan lesiones osteoscleróticas, lo que se asocia con frecuencia a polineuropatía, integrando el síndrome de POEMS (polineuropatía, osteosclerosis, endocrinopatía, pico monoclonal y lesiones cutáneas).
- 3) Manifestaciones hematológicas. Este cuadro incluye anemia (80-90%), leucopenia y trombopenia. La anemia es la alteración hematológica más constante, y puede ser severa y sintomática. Es una anemia multifactorial, que además de relacionarse con la infiltración medular, presenta un déficit de producción de eritropoyetina (EPO). La anemia severa casi siempre se corrige al alcanzar la remisión del mieloma, de modo que la persistencia sugiere otras causas como déficit de hierro, enfermedad crónica o insuficiencia renal. La neutropenia, habitualmente leve, persiste incluso en fase de remisión y el mecanismo no está claro. La coagulopatía se observa en el 15-20% de los pacientes y es debida a la interacción del componente M con plaquetas y factores de coagulación.
 - 4) Manifestaciones renales. El 50% de los pacientes presentan insuficiencia renal al diagnóstico que puede ser plurietiológica: infiltración, excreción de cadenas ligeras, hipercalcemia, hiperuricemia, etc. Suele ser de tipo crónico y excepcionalmente se origina fallo renal agudo. El 80% de los pacientes excreta proteína de Bence-Jones.
 - 5) Manifestaciones neurológicas. Son frecuentes las neuralgias y radiculalgias por afectación vertebral. Menos frecuentes son los cuadros de polineuropatía. La progresión en el conducto raquídeo de las masas mielomatosas puede originar un cuadro de compresión medular, verdadera emergencia debido al riesgo de paraplejía secundaria.
 - 6) Alteraciones metabólicas. Entre ellas destaca un síndrome de hiperviscosidad (5-10%) debido a la hiperproteinemia, hipercalcemia con cuadro característico de deshidratación, estreñimiento, náuseas y estupor e hiperuricemia por elevada replicación celular, pudiendo originar litiasis renal por depósito de uratos.
 - 7) Infecciones. Las infecciones recurrentes, sobre todo bacterianas, son una de las mayores causas de morbi-mortalidad. Se asocia con la inmunodeficiencia debido a hipogammaglobulinemia, pero también influye la neutropenia, la quimioterapia, edad avanzada y fallo renal. La incidencia es de 0,5-3 episodios/paciente/año. Los periodos de más riesgo son los 2-3 pri-

meros meses tras inicio del tratamiento y en fases avanzadas de la enfermedad. Los gérmenes suelen ser bacterias (90%) encapsuladas y gram-negativas, de localización respiratoria y urinaria; la infección por el virus herpes-zóster aparece en el 50% de los casos.

5.2.2. Tratamiento

La mediana de supervivencia de los pacientes con MM se sitúa entre 2 y 3 años. Sin embargo la supervivencia varía mucho de unos pacientes a otros, ya que mientras algunos fallecen poco después del diagnóstico, otros gozan de una supervivencia superior a los 5 años y una minoría sobreviven 10 o más años.

El cuidado del paciente con MM es, a menudo, más un arte que una ciencia. No hay una terapia curativa y la población de riesgo es típicamente mayor y con poca tolerancia al tratamiento quimioterápico. Por ello, un objetivo importante es mejorar la calidad de vida del paciente. La excepción está en los pacientes jóvenes, en los que es razonable el uso de terapéuticas intensivas, incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Un concepto importante que debe tenerse en cuenta es que los pacientes con mieloma quiescente (paciente que cumple criterios de mieloma pero que está asintomático o con mínimos síntomas) no deben recibir tratamiento hasta que presenten datos inequívocos de progresión de la enfermedad. Estos pacientes deben ser sometidos a controles periódicos frecuentes en los primeros meses.

La valoración de la respuesta terapéutica en los pacientes con MM es difícil, ya que con quimioterapia convencional casi nunca se consiguen remisiones completas, sino diversos grados de remisión parcial. Los agentes alquilantes son los principales fármacos, siendo melfalán el de elección, pudiéndose sustituir por ciclofosfamida en casos de insuficiencia renal o pancitopenia. Los corticoides aumentan la tasa de respuesta de los anteriores, pero no prolongan la supervivencia^(50, 51).

5.2.2.1. Tratamiento citostático inicial

Antes de disponer de los agentes alquilantes, la mediana de supervivencia de los pacientes con MM era inferior a 1 año. La introducción del melfalán representó el primer avance en el tratamiento de la enfermedad. La proporción de respuestas se sitúa alre-

dedor del 50% y la mediana de supervivencia desde el inicio del tratamiento oscila entre 2 y 3 años. Estos resultados se han intentado mejorar empleando pautas poliquimioterápicas en las que se combinan los agentes alquilantes con vincristina y prednisona, con o sin adriamicina. Sin embargo, la supervivencia es similar a la de los pacientes tratados con otros tipos de quimioterapia.

En la Tabla 13 se expone la pauta terapéutica de

Tabla 13. Pauta terapéutica de melfalán y prednisona*.

Melfalán	0,25 mg/kg v.o. días 1-4
Prednisona	60 mg/m ² v.o. días 1-4

Cada 4-6 semanas según tolerancia hematológica

* En los pacientes de edad muy avanzada y en los que presentan neutropenia y/o plaquetopenia se iniciará el tratamiento con melfalán a dosis 2/3.

melfalán y prednisona. Los esquemas de poliquimioterapia más empleados en el tratamiento del MM se resumen en la Tabla 14. La duración de la quimioterapia depende del plan terapéutico. Si el paciente es candidato a trasplante deben darse 4 ciclos de quimioterapia seguido del trasplante. En caso contrario se mantiene el tratamiento durante largo tiempo, incluso un año. La elección de uno u otro régimen debe basarse en características individuales de los pacientes y en el plan global de tratamiento. Se aconseja poliquimioterapia en pacientes no ancianos que serán sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El VAD es la terapia de elección en el paciente con insuficiencia renal y cuando interesa una reducción rápida de la masa tumoral.

5.2.2.2. Tratamiento de mantenimiento

La mayoría de pacientes con MM que responden al tratamiento inicial entran en la denominada fase de meseta, caracterizada por un periodo de estabilidad clínica y biológica en la que la masa tumoral permanece estable a pesar de la persistencia del componente monoclonal y

Tabla 14. Pautas poliquimioterapéuticas más utilizadas en el mieloma múltiple.

Poliquimioterapia VCMP/VBAP (ciclos alternantes cada 4 semanas)

VCMP

Vincristina 1 mg i.v. día 1
Ciclofosfamida 500 mg/m² i.v. día 1
Melfalán 6 mg/m² días 1-4
Prednisona 60 mg/m² v.o. días 1-4

VBAP

Vincristina 1 mg i.v. día 1
BCNU 30 mg/m² i.v. día 1
Adriamicina 30 mg/m² i.v. día 1
Prednisona 60 mg/m² v.o. días 1-4

Protocolo M-2 o VBMCP (cada 5 semanas)

Vincristina 0,03 mg/kg (máximo 2 mg) i.v. día 1
BCNU 0,5 mg/kg v.o. día 1
Melfalán 0,25 mg/kg v.o. días 1-4
Ciclofosfamida 10 mg/kg i.v. día 1
Prednisona 1 mg/kg v.o. días 1-4, 0,5 mg/kg días 5-8 y 0,25 mg/kg días 9-12

VAD (cada 4 semanas)

Vincristina 0,4 mg/día en perfusión continua días 1-4
Adriamicina 9 mg/m²/día en perfusión continua días 1-4
Dexametasona 40 mg v.o. días 1-4 y 9-12

VBAD (cada 4 semanas)

Vincristina 1 mg i.v. día 1
BCNU 30 mg/m² i.v. día 1
Adriamicina 30 mg/m²/día i.v. día 1
Dexametasona 40 mg v.o. días 1-4 y 9-12

células plasmáticas mielomatosas en la médula ósea. Una vez que se ha alcanzado esta fase, el tratamiento de mantenimiento con quimioterapia no es útil. El único fármaco que puede retrasar la progresión de la enfermedad es el interferón alfa. La dosis habitual de interferón como tratamiento de mantenimiento en el MM consiste en 3 millones de unidades por vía subcutánea 3 veces por semana. Sin embargo, no está bien demostrada la eficacia de este tratamiento, la toxicidad es significativa y el coste alto. Además, sólo parece ser efectivo cuando se ha conseguido una respuesta completa con quimioterapia y no parece que alargue la supervivencia. Por ello, no es un tratamiento rutinario en el posttrasplante.

5.2.2.3. Tratamiento de las recaídas

En los pacientes que recaen una vez que se ha suspendido el tratamiento, la tasa de respuestas cuando se administra de nuevo el tratamiento inicial se sitúa entre el 50 y el 70% pero la duración de la segunda respuesta es menor que la primera. En pacientes con mieloma en recaída sensible a quimioterapia, la intensificación con autotrasplante constituye la mejor opción terapéutica siempre que la edad y las condiciones del paciente lo permitan.

5.2.2.4. Tratamiento del mieloma primariamente resistente y del mieloma en fase avanzada

La mediana de supervivencia de los pacientes con MM primariamente resistente a la quimioterapia es de 15 meses. En esta situación el tratamiento de rescate más eficaz es el autotrasplante, si bien su eficacia es menor que en recaída quimiosensible o como terapia de consolidación. Cuando el autotrasplante no es factible, el tratamiento con VAD o con dosis elevadas de dexametasona produce una tasa de respuestas alrededor del 25%. Los inconvenientes del tratamiento con VAD radican en la necesidad de colocación de una vía central y una toxicidad significativa debido al tratamiento con glucocorticoides, particularmente en forma de infecciones y miopatía esteroidea. No obstante, con este régimen la duración de la respuesta es muy limitada, con medianas que no superan los 9 meses.

Si el paciente con MM es resistente a todas las actuaciones terapéuticas descritas así como en aquellos pacientes en que estos tratamientos no son factibles se recomienda un tratamiento conservador. Puede adminis-

trarse ciclofosfamida (800 a 1200 mg) cada 3 semanas junto a prednisona (30 a 50 mg) a días alternos. Aunque este tratamiento produce respuestas objetivas en muy pocos pacientes, constituye un excelente tratamiento paliativo que puede controlar temporalmente la enfermedad con una toxicidad muy baja.

Un agente muy prometedor, con el que se han referido entre un 30 y un 40% de respuestas objetivas en pacientes con MM resistente o en recaída, es la talidomida a través de un mecanismo supuestamente antiangiogénico. Se usa a dosis entre 200-400 mg al día. Sin embargo, este tratamiento debe estar sometido a una estrecha vigilancia por sus efectos tóxicos, neurológicos (75%), gastrointestinales (66%) y constitucionales (60%). A pesar de esta toxicidad debe ofrecerse a todos los pacientes con mieloma quimiorresistente o con múltiples recaídas. Actualmente se está ensayando su combinación con quimioterapia como terapia de primera línea^(52,53).

5.2.2.5. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH autólogo)

La limitada eficacia del tratamiento convencional ha propiciado el empleo de tratamientos más intensivos que incluyen quimioterapia a dosis elevadas, combinada o no con irradiación corporal total (ICT), seguida de rescate con progenitores hematopoyéticos⁽⁵⁴⁾.

El TPH autólogo a partir de progenitores obtenidos de sangre periférica se puede ampliar incluso hasta los 70 años. Con este tipo de trasplante como terapia de primera línea (consolidación postquimioterapia inicial) se logran tasas de respuesta de hasta el 80%, y lo que es más importante, un 25-50% de remisiones completas. Por otra parte, la mortalidad relacionada con el procedimiento es inferior al 5%. Sin embargo, el beneficio en términos de supervivencia es discreto. El tratamiento de intensificación consiste, en general, en dosis elevadas de melfalán asociadas o no a irradiación corporal total (ICT), o bien en la asociación de melfalán/busulfán. La recogida de progenitores autólogos de sangre periférica (movilización) se puede realizar con esquemas de quimioterapia (ciclofosfamida a dosis de 1,5-4 g/m²) seguidos de factores de crecimiento o bien sólo con factores.

En los casos de respuesta favorable el mantenimiento con interferón alfa a bajas dosis por vía subcutánea hasta recidiva o progresión, se ha mostrado eficaz para alargar la supervivencia y el tiempo libre de recidiva tanto en el trasplante autólogo como en el alogénico.

Las limitaciones de edad y de disponibilidad de donante hacen que el trasplante alogénico sólo sea aplicable a una minoría de pacientes. Además la mortalidad por toxicidad es muy elevada y la tasa de recaída normal, consiguiendo la curación sólo un 10%.

5.2.2.6. Terapia de soporte y manejo de las complicaciones

Incluye la hidratación, prevención de la lesión renal, analgesia, tratamiento de la anemia y de las infecciones.

Una cuarta parte de los pacientes presentan insuficiencia renal. La insuficiencia renal moderada puede ser revertido con una adecuada hidratación y con el tratamiento de la hipercalcemia e hiperuricemia. Aproximadamente el 10% de los pacientes con MM tienen una insuficiencia renal lo suficientemente avanzada como para requerir tratamiento sustitutivo con diálisis.

El tratamiento de la hipercalcemia consiste en hidratación con suero fisiológico (3-4 litros al día), furosemida y glucocorticoides (1-1,5 mg/kg/día). Las medidas previas deben instaurarse en todos los casos, pero cuando la calcemia es superior a 14 mg/dl están indicadas otras medidas como el tratamiento con calcitonina o bifosfonatos. La calcitonina (4 U/kg/12 h) tiene la ventaja sobre otras medidas de su rapidez de acción, ya que reduce la calcemia en 2-4 h. Tiene el inconveniente de que su eficacia sólo dura 48 h. Por ello, las indicaciones de este fármaco son el tratamiento de las hipercalcemias superiores a 16 mg/dl y sintomáticas, y siempre asociada a otros agentes como los bifosfonatos. Los bifosfonatos son fármacos muy eficaces y seguros, su acción no empieza hasta el segundo o tercer día pero tienen la gran ventaja de ejercer un efecto muy prolongado (superior a 3 semanas). De los bifosfonatos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor el más utilizado y considerado hasta ahora de referencia es el pamidronato. Recientemente se ha comercializado un nuevo bifosfonato, el ácido zoledrónico, caracterizado por un efecto más potente y rápido, así como por su fácil administración. Puede administrarse en administración intravenosa de 15 minutos de duración, lo que contrasta con las dos horas necesarias en el caso del pamidronato⁽⁵⁵⁾.

El uso del pamidronato durante largo tiempo (90

mg en perfusión de 2 horas administrado cada 4 semanas) reduce la pérdida de masa ósea, el número de lesiones líticas, el número de fracturas y el dolor. Se administra junto a calcio y vitamina D oral⁽⁵⁶⁾.

La analgesia con AINE u opiáceos constituye una parte esencial del tratamiento. Además de aliviar el dolor permite la movilización del paciente, lo cual es muy importante para disminuir la pérdida de masa ósea. También puede indicarse radioterapia local para tratar el dolor. Puede ser aconsejable la utilización de corsés ortopédicos y la pérdida de peso.

La eritropoyetina humana (EPO) es eficaz en el tratamiento de la anemia, particularmente en los pacientes con valores bajos de EPO endógena.

Las infecciones constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con MM. Las complicaciones infecciosas requieren un tratamiento enérgico y precoz, particularmente cuando el paciente se encuentra granulocitopénico tras la quimioterapia. En los pacientes que presentan infecciones de repetición, puede resultar útil la profilaxis con penicilina oral, ciprofloxacino o cotrimoxazol. La vacuna antineumocócica está controvertida resultando útil en algunos pacientes.

La compresión medular ocurre en un 5-10% de los pacientes, en algún momento de la evolución, y requiere un tratamiento urgente. El tratamiento consiste en la administración inmediata de dosis elevadas de dexametasona (dosis inicial de 100 mg IV seguida de 25 mg cada 6 horas) junto a radioterapia urgente.

6 FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

Uno de los principales progresos de los últimos años en el área onco-hematológica está relacionado con el tratamiento de soporte hematológico con factores de crecimiento hematopoyético. Los factores de crecimiento hematopoyético (FCH o CSF, del inglés colony stimulating factors) son una familia de citocinas que regulan la proliferación, diferenciación y viabilidad de las células de la sangre y de sus precursores en la médula ósea (MO). Se ha demostrado la existencia de más de 20 citocinas diferentes que actúan sobre el sistema hematopoyético^(57, 58). Actualmente se dispone en la práctica clínica diaria de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF, filgrastim, lenograstim) y de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, molgramostim, sargramos-

tim), y de factores estimulantes de la eritropoyesis, eritropoyetina (EPO). También ha sido aprobado por la FDA la interleucina 11 como factor estimulador de la trombopoyesis, y en el futuro se prevé la aprobación de otros FCH. En la Figura 1 se esquematiza la regulación de la hematopoyesis por factores de crecimiento. En la Tabla 15 se muestran las características generales de los FCH.

6.1. Factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos

Los FCH inducen la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de granulocitos y macrófagos. Se agrupan bajo esta denominación cuatro citocinas principales:

- G-CSF: Factor estimulante de granulocitos.
- M-CSF: Factor estimulantes de macrófagos.
- GM-CSF: Factor estimulante de granulocitos-macrófagos.
- Multi-CSF: Factor multifuncional (también llamado interleucina 3: IL-3).

En España, actualmente están registrados los FCH

Tabla 15. Características generales de los factores de crecimiento mieloides y linfoides.

1. Glucoproteínas activas a muy bajas concentraciones.
2. Activas in vitro e in vivo.
3. Producidos por muchos tipos celulares.
4. Generalmente influyen en más de una línea
5. Generalmente activas a nivel de células progenitoras y de células funcionales finales.
6. Generalmente muestran sinergismo o interacciones aditivas con otros factores de crecimiento.
7. Frecuentemente actúan como contrapartida neoplásica de las células normales.

recogidos en la Tabla 16.

Poseen una estructura glicoproteica diferente, actúan a través de diferentes receptores de membrana y son obtenidos por técnicas de ADN recombinante. Su gen responsable se localiza en el cromosoma 17 para el G-CSF y en el cromosoma 5 para el GM-CSF. Filgrastim es-

Figura 1. Esquema de la regulación de la hematopoyesis por factores de crecimiento. BFU-E, unidad formadora de brotes eritropoyetin-dependientes; CFU-GM, unidad formadora de colonias granulocíticas y macrófagos; CFU-Mega, unidad formadora de colonias megacariocíticas.

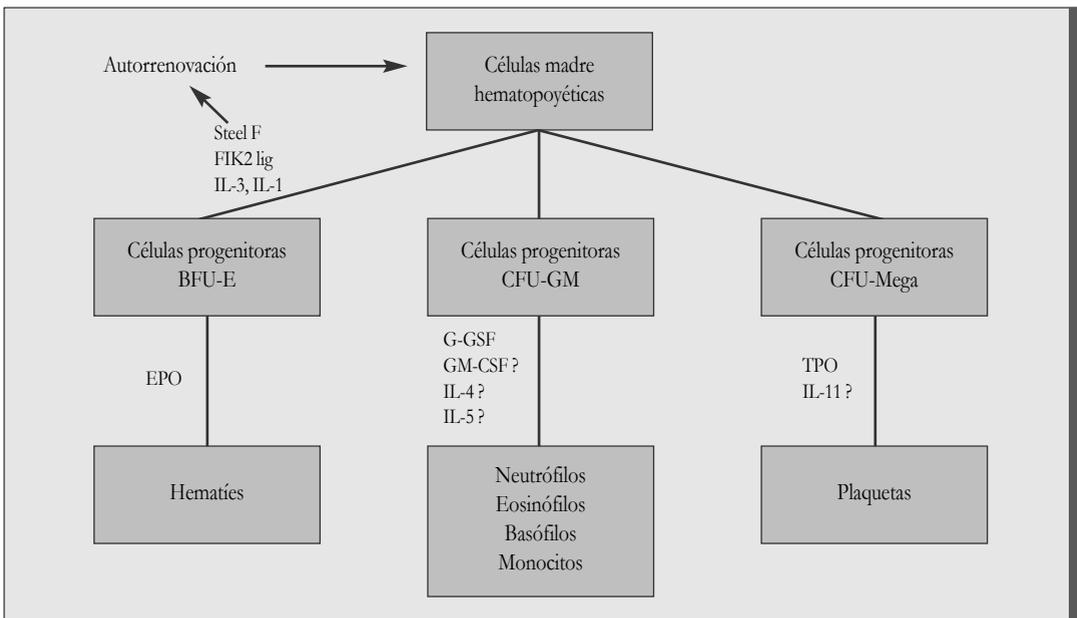


Tabla 16. Factores de crecimiento de colonias registrados en España (2001).

Medicamento	Origen	Naturaleza
Factores estimulantes de granulocitos (G-CSF)		
Filgrastim	ADN recombinante en E. Coli	Proteína
Lenograstim	Cultivo de células de ovario de hamster	Glucoproteína
Factores estimulantes de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)		
Molgramostim	ADN recombinante en E.coli	Proteína

tá constituido por 175 aminoácidos y no está glicosilado. Lenograstim contiene 174 aminoácidos y se encuentra glicosilado en el aminoácido 133. Molgramostim es el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófago (GM-CSF), constituido por 127 aminoácidos y no glicosilado. Se obtiene de una cepa de E.coli que posee un plásmido obtenido por ingeniería genética que contiene un gen del GM-CSF humano.

Aunque se está investigando su uso en muchas indicaciones, en España se encuentran autorizadas las siguientes:

- Neutropenia: para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) tratados con quimioterapia convencional y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere que presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.
- Movilización de células progenitoras de sangre periférica autóloga para acelerar la recuperación hematopoyética mediante la infusión de dichas células, tras el tratamiento de supresión o ablación de la médula ósea.
- En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática grave, con un recuento de neutrófilos $0,5 \times 10^9/l$, y con una historia de infecciones severas o recurrentes.

Los CSF suponen un grupo de medicamentos de origen biotecnológico, de coste relativamente elevado, con una amplia gama de indicaciones, que han provocado

un gran impacto en la terapia oncohematológica. Recientemente la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) ha actualizado una serie de recomendaciones en forma de guía de práctica clínica, basadas en la evidencia científica, para su uso en pacientes no incluidos en ensayos clínicos controlados⁽⁵⁹⁾. Sería deseable que todas las indicaciones de G-CSF se ajustaran a criterios basados en la evidencia como los mostrados en la Tabla 17. La indicación más habitual del G-CSF es la prevención de la neutropenia febril postquimioterapia⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, igualmente puede conseguirse con una reducción en la intensidad de la quimioterapia siempre que no afecte al pronóstico del paciente. Además la mayoría de los tratamientos estándar no se asocian a tasas altas de neutropenia febril y el uso rutinario de G-CSF sería innecesario. En algunos tumores se ha analizado el posible impacto del G-CSF en la supervivencia sin encontrar mejora en la tasa de cura. Hasta ahora ningún estudio ha demostrado con claridad que el uso de G-CSF preventivo mejore la supervivencia en ninguna neoplasia. No obstante, dentro de ensayos clínicos de aumento de intensidad de dosis de la quimioterapia está plenamente justificado el uso de FCH profiláctico. También parece justificado en circunstancias especiales como el linfoma en pacientes con sida, linfoma en el anciano aunque también puede optarse por reducir la intensidad de dosis de la quimioterapia.

El G-CSF es el método de elección para movilizar precursores hematopoyéticos necesarios para realizar un trasplante de sangre periférica y es una de las principales indicaciones en oncohematología. La movilización se puede realizar con G-CSF (trasplante alogénico o autólogo) o combinado con quimioterapia (trasplante autólogo). La combinación de quimioterapia y G-CSF es más eficaz que únicamente con G-

Tabla 17. Recomendaciones para el uso de FCH (ASCO, 2000).

1. Profilaxis primaria

La administración de FCH como profilaxis primaria debe reservarse para pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia que presenten una incidencia de neutropenia febril mayor o igual al 40% con respecto al grupo control. Si la incidencia es inferior al 40%, la ASCO recomienda la administración de FCH si existe alguno de los siguientes factores de riesgo: radioterapia en previa >20% de médula ósea, neutropenia >1.500/ μ l el día 0, LNH en paciente VIH, estado general desfavorable y enfermedad tumoral avanzada. Por tanto, para pacientes previamente no tratados que reciben la mayoría de los regímenes de quimioterapia no se recomienda la administración primaria de FCH.

2. Profilaxis secundaria

La administración de FCH puede disminuir la probabilidad de neutropenia febril en pacientes que hayan presentado episodios de neutropenia febril en el anterior ciclo de tratamiento o que hayan sufrido un retraso o descenso de dosis por neutropenia prolongada. Sin embargo, aún no se ha demostrado una reducción en la mortalidad asociada a fiebre y neutropenia, ni tampoco en la respuesta tumoral ni en la supervivencia cuando se mantiene la misma dosis de quimioterapia y sólo se realiza profilaxis secundaria. La ASCO recomienda que los clínicos consideren una reducción de dosis después de fiebre o neutropenia severa o prolongada tras un ciclo anterior de tratamiento, y que sólo se utilicen los FCH en situaciones donde es esencial mantener la dosis de quimioterapia y su intensidad.

3. Tratamiento con FCH

A. Paciente afebril. Los FCH no deberían ser rutinariamente utilizados en estos pacientes.

B. Paciente febril. La utilización de FCH en pacientes de alto riesgo debe ser considerada, ya que los beneficios en estas circunstancias no han sido probados. Los factores de riesgo incluyen: neutropenia profunda (recuento absoluto de neutrófilos >100/ m^3), enfermedad primaria no controlada, infección fúngica invasiva, neumonía, hipotensión e indicadores clínicos de sepsis.

4. Utilización de FCH para aumentar la intensidad de dosis

No hay evidencia que apoye el uso de FCH para incrementar la intensidad de dosis de quimioterapia o el esquema o ambos fuera de un ensayo clínico.

5. Utilización de FCH como adyuvante en trasplante de células progenitoras

Se recomienda el uso de FCH para la movilización de células progenitoras periféricas y después de la infusión de éstas. La dosis óptima de FCH para movilización está en investigación, pero se recomienda una dosis de 10 μ g/kg/día para G-CSF.

6. FCH en pacientes con leucemia aguda y síndrome mielodisplásico

A. Leucemia mieloide aguda (LMA). El uso de FCH puede ser considerado en esta situación si el beneficio en términos de acortamiento de la estancia hospitalaria supera el coste del factor. Ningún estudio ha demostrado una mejoría significativa en la tasa de respuesta completa o en el resultado a largo tiempo. Si parece obtenerse algún beneficio (acortamiento de la duración de la neutropenia) después de una quimioterapia de consolidación para pacientes con LMA en remisión. La evidencia disponible indica que los FCH pueden ser recomendados después de completar la quimioterapia de consolidación.

B. Síndrome mielodisplásico. Indicado sólo en el subgrupo de pacientes con neutropenia grave e infecciones recurrentes.

C. Leucemia linfoblástica aguda (LLA). Los datos son suficientes para recomendar la administración de G-CSF empezando después de completar los primeros días de quimioterapia de la inducción inicial o del primer curso postremisión, ya que acorta la duración de la neutropenia a menos que 1000/ mm^3 en una semana.

D. Leucemia en recaída. Los datos disponibles no son suficientes para recomendar o no el uso de FCH en pacientes con LLA en recaída. Como no hay evidencia, deberían ser juiciosamente utilizados en subgrupos de pacientes.

7. FCH en pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia conjuntamente

Deberían evitarse en pacientes que reciben conjuntamente quimioterapia y radioterapia. En ausencia de quimioterapia, el uso terapéutico de FCH puede considerarse en pacientes que reciben radioterapia que implique grandes áreas, si se esperan retrasos prolongados secundarios a la neutropenia.

8. Uso de FCH en población pediátrica

Las guías recomendadas para adultos son generalmente aplicables para la población pediátrica. No obstante, las dosis óptimas no han sido establecidas.

9. Dosis/vía y régimen de administración

En adultos la dosis recomendada de G-CSF es 5 μ g/kg/día y 250 μ g/ m^2 /día para GM-CSF (sargramostin). Para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas se recomienda administrar 10 μ g/kg/día para G-CSF. No está aconsejada la escalada de dosis y se recomienda ajustar la administración al contenido del vial como estrategia apropiada para maximizar la relación coste-beneficio. La vía preferida de administración es la subcutánea, aunque es aceptable, si las condiciones clínicas lo exigen, el empleo de la vía intravenosa.

10. Inicio y duración de la administración de FCH

El tiempo de inicio y la duración óptima está todavía en investigación. Las recomendaciones de la ASCO de 1996 sugerían iniciar la administración entre 24 y 72 horas después de la quimioterapia y continuar hasta que las cifras de neutrófilos sean iguales o superiores a 10.000/ μ L. Sin embargo, una duración más corta puede ser suficiente para conseguir una adecuada recuperación clínica, considerando la conveniencia del paciente y el coste. Iniciar la administración de FCH 5 días después de la infusión de células progenitoras es razonable y está basado en estudios clínicos.

CSF pero tiene una toxicidad significativa. El G-CSF se administra a una dosis de 5 µg/kg desde el día +2 ó 5 y el momento de la citaféresis se decide según el número de precursores hematopoyéticos en sangre monitorizados por citometría. La movilización con G-CSF es sencilla y habitualmente eficaz. Se administra G-CSF a 10-20 µg/kg/día durante 4 días y al quinto día se recogen por citaféresis los precursores movilizados desde la médula a la sangre. La combinación de citocinas para mejorar la movilización se encuentra en investigación, sobre todo la asociación de factor de célula stem con G-CSF. El G-CSF administrado postrasplante (10 µg/kg/día desde el día +5) consigue acortar la duración de la neutropenia pero el beneficio clínico es discreto puesto que no reduce significativamente la incidencia de episodios febriles.

Los efectos secundarios de los G-CSF recombinantes son leves y de corta duración. El más característico es el dolor óseo, muchas veces generalizado y normalmente de intensidad leve-moderada. El dolor no implica gravedad alguna y responde bien al tratamiento sintomático con analgésicos de potencia baja-moderada. La fiebre, el exantema y el aumento de peso son efectos secundarios muy poco frecuentes. Son características ciertas alteraciones bioquímicas como la elevación de la fosfatasa alcalina. Los efectos tóxicos de los GM-CSF son más frecuentes y severos que los de los G-CSF.

La eficacia de las citocinas no está totalmente optimizada, debido a su rápida eliminación por vía renal o a la proteólisis a nivel tisular. En el objetivo de mejorar las propiedades cinéticas se están investigando ciertas modificaciones de la molécula con el fin de conseguir un efecto más prolongado. Los mejores resultados se han conseguido mediante la conjugación con el polímero sintético soluble en agua: polietilenglicol (PEG) y mediante la hiperglicosilación. El pegfilgrastim podría ser aprobado con las mismas indicaciones que la forma no pegilada. Una sola dosis de pegfilgrastim por ciclo de quimioterapia consigue un efecto equivalente a las administraciones diarias de filgrastim en la mejoría de la neutropenia asociada a la quimioterapia.

6.2. Factor estimulador de colonias eritrocíticas: eritropoyetina

La EPO es una glucoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras. Estimula in vi-

vo la eritropoyesis y tiene importantes aplicaciones clínicas en situaciones de déficit de eritropoyesis atribuible a una producción defectuosa de eritropoyetina, especialmente en la anemia asociada a la insuficiencia renal. La definición de una producción de EPO defectuosa se basa en el bajo nivel de EPO para una hemoglobina en comparación con la curva de referencia. Las condiciones clínicas con defectuosa producción de EPO son aparte de la uremia las siguientes: anemia de la prematuridad, anemia de la inflamación (artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal, infección crónica y sida) y anemia de la neoplasia (tumor sólido, mieloma, linfoma)⁽⁶¹⁾.

La anemia asociada al cáncer es una de las manifestaciones que más negativamente inciden en la calidad de vida del paciente oncológico. La etiología de la anemia es multifactorial. Por una parte está la toxicidad hematológica por los tratamientos de quimioterapia y radioterapia. Por otro lado asociados al tumor como puede ser el sangrado, alteración en la ingesta de alimentos, pobre estado nutricional o la infiltración tumoral de la médula ósea. Pero además el propio proceso oncológico se asocia con anemia de modo intrínseco, asociado a una producción relativamente baja de EPO causada por citocinas liberadas por el tumor o por monocitos activados.

El tratamiento clásico de la anemia en el paciente oncológico es la administración de concentrados de hematíes, pero este tratamiento presenta los riesgos asociados a los tratamientos con derivados de la sangre, así como la necesidad de la vía endovenosa y la atención hospitalaria. En estos casos la administración subcutánea de EPO humana recombinante (rHuEPO) se presenta como una alternativa terapéutica y los ensayos realizados han demostrado que eleva los niveles de hemoglobina, disminuye los síntomas asociados a la anemia y reduce las necesidades de transfusiones de hematíes. La eficacia de la rHuEPO no se asocia al tipo de tumor pero sí a la eficacia de la quimioterapia sobre todo en las neoplasias hematológicas (mieloma múltiple y linfoma).

Entre las indicaciones autorizadas en España, se recoge su uso para pacientes oncohematológicos: "tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej.: estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterapia) indique riesgo de transfusión sanguínea".

La dosis ideal y la pauta de administración de EPO

para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer se ha establecido a lo largo de los últimos años. La posología inicial recomendada se sitúa en las 150 UI/kg administrada por vía subcutánea 3 veces por semana. Se puede duplicar la dosis si, tras 4 semanas de tratamiento, no se objetiva respuesta. En caso de producirse descensos de hemoglobina superiores a 1 g/dl con el primer ciclo de quimioterapia no se recomienda continuar con el tratamiento. Si se producen incrementos mensuales superiores a los 2 g/dl se recomienda reducir la dosis al 50%. El tratamiento debe mantenerse hasta 3 semanas de haber terminado la quimioterapia y no se recomienda su continuación en caso de sobrepasar los 14 g/l de hemoglobina. En este último caso se reiniciará el tratamiento con el 50% de la dosis una vez que la hemoglobina descienda por debajo de los 11-12 g/dl⁽⁶⁸⁾. Al igual que en la anemia de la insuficiencia renal, cuando se usa rHuEPO hay que asegurar un control o aporte de hierro. Se han usado otras pautas de administración de rHuEPO, y un estudio reciente ha demostrado la eficacia y tolerabilidad de la administración de ésta en dosis única semanal de 40.000 UI⁽⁶²⁾.

Las tasas de respuesta informadas varían del 32 al 85% probablemente como reflejo de los diferentes criterios usados para definir la respuesta. El alto costo de este tratamiento hace deseable establecer unos criterios predictivos. Sin embargo, no se ha podido determinar un modo seguro de predecir la respuesta antes de iniciar el tratamiento. Quizás el mejor criterio de baja probabilidad de respuesta sea una subida de la Hb menor de 0,5 g/dl a las dos semanas junto a un nivel de EPO sérico > 100 U/l.

Los efectos secundarios parecen iguales que en la población renal y por ello van asociados a excesivos aumentos de la hemoglobina

La administración de rHuEPO en el trasplante alogénico de médula ósea produce una recuperación eritrocitaria más rápida y asegura un periodo de dependencia transfusional más corto. En el trasplante autólogo, no aporta ventajas significativas en la recuperación eritrocitaria ni en los requerimientos transfusionales.

Recientemente se ha comercializado una nueva proteína estimuladora de la eritropoyesis: darbepotín alfa con una semivida más larga, que implica que puede administrarse con menor frecuencia que rHuEPO. En la actualidad, en España, no está aprobada para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer.

6.3. Trombopoyetina

La transfusión de concentrados de plaquetas es el tratamiento del paciente con sangrado causado por trombopenia postquimioterapia así como la profilaxis para pacientes con trombopenia severa (<10 ó 20 x 10⁹/l). La transfusión de plaquetas presenta una serie de problemas como la alta frecuencia de refractariedad y el riesgo de transmisión de infecciones. Además el amplio uso del trasplante de médula y de órganos sólidos ha disparado las necesidades de este producto sanguíneo lo cual lleva a frecuentes situaciones de desabastecimiento. Estos problemas justifican la investigación en los factores estimuladores de la trombopoyesis. La producción de plaquetas la realiza el megacariocito, el cual deriva como de células precursoras dirigidas y ésta de la célula stem. Esta producción está controlada por varios factores de crecimiento: IL-3, IL-6, GM-CSF, IL-11 y un factor específico de línea: la trombopoyetina (TPO) o c-Mpl. La TPO endógena es capaz de estimular el crecimiento de los megacariocitos, la maduración de su citoplasma y la liberación de plaquetas⁽⁶³⁾. Por el momento, existen dos moléculas de trombopoyetina recombinante en desarrollo clínico: el factor de desarrollo y crecimiento de megacariocito humano recombinante pegilado que es una molécula de TPO truncada y pegilada (PEG-rHuMGDF, Amgen Inc) y una forma completa de la TPO glicosilada (rhTPO, Genentech Inc). Hay varios ensayos con PEG-rHuMGDF administrados pre o postquimioterapia no mieloablativa mostrando un acortamiento del periodo de trombopenia y un menor nadir de trombopenia. Sin embargo con terapias mieloablativas, como en pacientes con leucemia mieloblástica aguda no se ha demostrado beneficio clínico. El PEG-rHuMGDF también se ha ensayado en donantes consiguiendo aumentar la recogida de plaquetas en las aféresis, lo cual se traduce en una mayor incremento de la cifra de plaquetas postransfusión y reducción del número de transfusiones necesarias para la profilaxis del sangrado. Se ha comprobado la aparición de anticuerpos antitrombopoyetina endógena en voluntarios sanos tras la administración de PEG-rHuMGDF, complicación que puede limitar el desarrollo de este fármaco. La forma completa de TPO (rhTPO) parece ser más eficaz y segura pero la experiencia todavía es escasa.

6.4. Otras citocinas

La capacidad aislada de la interleucina 3 (IL-3), también denominada factor multifactorial, sobre la estimulación hematopoyética en humanos es mínima en el contexto clínico-terapéutico, aunque en combinación con otros factores de crecimiento parece ser más efectivo. Por ejemplo, la administración de IL-3 junto a GM-CSF aumenta la movilización de células progenitoras de la hematopoyesis. Sin embargo, la toxicidad de la IL-3 limita su desarrollo clínico.

La FDA, recientemente ha aprobado el uso de interleucina 11 (IL11) para la profilaxis secundaria de la trombocitopenia después de quimioterapia. Sin embargo la eficacia es sólo moderada y la toxicidad significativa. Quizás pueda ser más atractiva la combinación con rhTPO.

Estudios en animales han demostrado que el factor de crecimiento keratinocítico (FCK), un miembro de la familia de factores de crecimiento fibroblásticos, es capaz de proteger las células epidérmicas, uroteliales y gastrointestinales de los efectos de la radiación y quimioterapia. Es una citocina de gran interés pero no se dispone de ensayos en humanos⁽⁶⁴⁾.

El factor de células stem o ligando del receptor c-kit está implicado en la regulación de las fases más precoces de la hematopoyesis. La forma recombinante del factor de células stem o r-metHuSCF (Ancestim, Amgen Inc) está en una fase de investigación clínica en dos campos, para la movilización asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos y en la insuficiencia medular: anemia aplásica, enfermedad de Diamond-Blackfan, fallo de injerto y en la neutropenia crónica grave. Se administra asociado con filgrastim. Parece que puede conseguir una buena movilización en casi la mitad de los pacientes que habían fracasado con el método habitual de movilización. El principal efecto secundario es la reacción alérgica.

7 TRATAMIENTO DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS RELACIONADOS CON LA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Las náuseas y vómitos posquimioterapia constituyen el efecto adverso más frecuente e indeseable que sufre el paciente oncohematológico. La émesis disminuye la calidad de vida del paciente, pudiendo

provocar incluso el rechazo a un tratamiento potencialmente curativo. Además, conlleva una serie de efectos colaterales indeseables como lesiones mecánicas, trastornos hidroelectrolíticos y metabólicos, efectos psíquicos, neumonía por aspiración y malnutrición⁽⁶⁵⁾.

Se desconoce el mecanismo exacto del vómito inducido por quimioterapia, pero se ha atribuido a la estimulación directa de la zona gatillo quimiorreceptora por el fármaco citostático, así como a quimiorreceptores del tracto gastrointestinal que actúan en el centro del vómito vía vagal.

En función del momento de su aparición respecto a la quimioterapia, la émesis se clasifica en tres tipos⁽⁶⁶⁾:

- Émesis anticipatoria. Es la que precede a la administración de quimioterapia en pacientes que previamente habían presentado vómitos en ciclos anteriores.
- Émesis aguda o inmediata. Ocurre dentro de las primeras 24 horas tras la administración de la quimioterapia.
- Émesis tardía o retardada. Aparece después de 24 horas tras la quimioterapia, siendo de mayor intensidad a los 2-3 días y persistiendo generalmente 6-7 días.

El correcto control de la émesis en el paciente hematológico es complejo ya que existen una serie de factores condicionantes: relacionados con el enfermo (previa émesis posquimioterapia, previa émesis gravídica, susceptibilidad a la cinetosis, sexo, edad e ingesta crónica de alcohol), relacionados con el tratamiento quimioterápico (capacidad emetógena del fármaco antineoplásico, dosis, pauta y tiempo de infusión) y relacionados con el tratamiento antiemético (fármaco seleccionado, esquema de administración y asociación de fármacos sinérgicos)⁽⁶⁷⁾. Destacar que los citostáticos con mayor poder emetógeno (cis-platino y ciclofosfamida a dosis altas, dacarbacina y mecloretamina) son empleados habitualmente en los protocolos de hematología.

Las estadísticas más optimistas consideran que se ha pasado de una émesis posquimioterapia del 80% a un control aproximado del 75%, lo cual supone un gran avance. Sin embargo, los pacientes sometidos a múltiples ciclos y durante tratamientos intensivos, en una gran mayoría presentarán vómitos a pesar del tratamiento antiemético preventivo.

7.1. Estrategias farmacológicas^(68, 69, 70)

Si existe una causa desencadenante debe tratarse la misma o corregirse el trastorno subyacente, pudiendo, en cualquier caso, utilizarse un tratamiento sintomático. El objetivo final debe ser prevenir la aparición del vómito postquimioterapia mediante tratamiento profiláctico.

Existen muchos grupos de fármacos que han demostrado eficacia en el control de la émesis posquimioterapia. Su mecanismo de acción básico está relacionado con la inhibición de ciertos subtipos de receptores (muscarínicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, endorfinicos y serotoninérgicos), los cuales se han visto relacionados con el reflejo del vómito en diversas regiones del sistema nervioso central y periférico. Deben ser utilizados, solos o en asociación, con una potencia adecuada a la quimioterapia administrada.

Los grupos farmacológicos más empleados son:

Fenotiazinas

Su acción antiemética se debe al bloqueo de los receptores dopaminérgicos. Se utilizan en vómitos de intensidad moderada, no siendo eficaces como fármacos únicos en pacientes tratados con fármacos citostáticos altamente emetógenos. Las más empleadas son clorpromazina (25-50 mg vía oral o i.m. cada 3-8 horas) y tietilperazina (10 mg vía oral o rectal cada 8 horas).

La acción antiemética de las fenotiazinas es proporcional a la dosis, aunque la aparición de efectos adversos severos limita su uso a altas dosis. Los efectos adversos más importantes producidos son sedación, sequedad de boca, hipotensión y sintomatología extrapiramidal.

Butirofenonas

Su mecanismo de acción es similar al de las fenotiazinas, aunque presentan una potencia antiemética superior. Son más efectivas frente a fármacos con alta actividad emetógena. Los fármacos incluidos en este grupo son haloperidol (1-5 mg vía oral o i.m. cada 4-6 horas), droperidol (0,5-2,5 mg i.v. cada 4 horas) y domperidona (10-20 mg vía oral cada 4-8 horas).

Los efectos secundarios son similares a los de las fenotiazinas, aunque con menor incidencia de efectos anticolinérgicos y mayor de reacciones extrapiramidales (excepto domperidona, que no atraviesa la barrera hematoencefálica).

Ortopramidas

Bloquean los receptores dopamina y serotonina inhibiendo el vómito tanto a nivel central como periférico, presentando además efecto procinético. El fármaco más representativo del grupo es la metoclopramida, que fue el primero utilizado y el más documentado. Hasta la aparición de los antagonistas de la serotonina, la metoclopramida era considerada el fármaco más efectivo frente a la quimioterapia altamente emetógena. Las dosis recomendadas son: 2 mg/kg vía oral y 1-2 mg/kg i.v. cada 2 horas (2 a 5 dosis, la primera 30 minutos antes de la quimioterapia).

Sus principales efectos adversos son fundamentalmente de tipo extrapiramidal como discinesias tardías y espasmos en músculos de la cara y cuello.

Corticosteroides

No se conoce con exactitud su mecanismo de acción antiemético, aunque parece estar relacionado con la inhibición de prostaglandinas en el cerebro y cambios en la permeabilidad celular. Pueden ser efectivos para el tratamiento de los vómitos refractarios a otros antieméticos, potenciando de forma marcada la actividad antiemética de otros fármacos. Los fármacos más utilizados del grupo son dexametasona (8-40 mg i.v.) y metilprednisolona (250-500 mg i.v.).

Antihistamínicos

Son fármacos útiles para tratar vómitos no relacionados con la quimioterapia. La difenhidramina es el fármaco utilizado en regímenes antieméticos asociada a metoclopramida a dosis altas, ya que disminuye la incidencia de efectos extrapiramidales.

Antiserotoninérgicos (anti 5HT₃)

Han mostrado una mayor eficacia que la metoclopramida a altas dosis frente a citostáticos altamente emetógenos, y con menor incidencia de efectos adversos. Su efecto se potencia con dosis altas de corticosteroides y por vía oral han demostrado ser tan efectivos o incluso más que por vía intravenosa⁽⁶⁹⁾. El control de náuseas y vómitos retardados es menor que para los síntomas agudos.

Los fármacos de este grupo utilizados en nuestro país son ondansetrón, granisetron y tropisetron, los cuales parecen ofrecer una protección similar frente a la émesis posquimioterapia según los estudios comparativos llevados a cabo^(66, 68).

- Ondansetrón: las dosis recomendadas son flexibles, en función del poder emetógeno del protocolo quimioterápico o radioterápico empleado. Se utilizan dosis de 8 mg cada 8-12 horas ó 8-24 mg cada 24 horas por vía i.v. y 8 mg cada 8-12 horas por vía oral, comenzando la administración 15 minutos antes ó 1-2 horas antes de la quimioterapia respectivamente.
- Granisetron: las dosis recomendadas son de 3-9 mg cada 24 horas i.v. y 1 mg cada 12 horas vía oral.
- Tropisetron: la dosis es de 5 mg cada 24 horas i.v. u oral.

La tolerancia del grupo es muy buena, siendo los principales efectos adversos el estreñimiento y el dolor de cabeza.

Cannabinoides

Presentan una actividad antiemética moderada, junto a una interesante acción estimulante del apetito. Pueden ser útiles en pacientes refractarios a ciertos antieméticos de actividad moderada. Su uso está limitado por los efectos psíquicos indeseados que producen, tipo hilaridad y disforia.

Recientemente, se ha desarrollado un derivado sintético del THC, la nabilona, que carece de dichos efectos psíquicos. Ha mostrado ser tan eficaz como clorpromazina y domperidona, y la dosis utilizada es de 1-2 mg por vía oral cada 8-12 horas⁽⁷¹⁾.

Antagonistas selectivos de los receptores-1 de neurocinina

Se encuentran actualmente en fase de investigación, aunque los estudios preliminares parecen indicar que pueden ser útiles en el control de la émesis aguda y tardía por cis-platino, principalmente asociados con corticoides más anti 5HT₃⁽⁷²⁾.

7.2. Estrategias no farmacológicas

Algunas medidas que pueden tener cierta repercusión sobre la incidencia de vómitos tras la quimioterapia son:

- Administración de la comida 2-4 horas antes de la quimioterapia.
- Administración de la quimioterapia por la tarde o por la noche.
- Administración de la quimioterapia durante el sueño nocturno.

7.3. Control de la emesis posradioterapia

Se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben radioterapia fraccionada sobre el abdomen sufren episodios de náuseas y vómitos. El mecanismo de la émesis posradioterapia se relaciona con la liberación de mediadores químicos tras el daño tisular local producido por la irradiación. La severidad es inferior a la provocada por la quimioterapia, pero puede durar más tiempo.

El potencial emetógeno se considera moderado en radioterapia del tórax, pelvis y de la mitad inferior del cuerpo, mientras que en la cabeza, cuello y extremidades se considera bajo.

El tratamiento antiemético está basado en la utilización de los mismos fármacos utilizados para el control de la émesis posquimioterapia, incluyendo a los antagonistas de la serotonina⁽⁷³⁾.

8 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES EN LOS PACIENTES NEUTROPÉNICOS

8.1. Factores predisponentes y epidemiología de las infecciones

Las infecciones producen una elevada morbilidad y mortalidad en el huésped inmunocomprometido, sustituyendo en muchas ocasiones a la enfermedad de base como causa de muerte. La neutropenia es la principal causa de inmunodepresión en el paciente hematológico. La neutropenia predispone primariamente a la infección bacteriana y fúngica pero no incrementa la incidencia de infecciones virales o parasitarias. El número de infecciones bacterianas y fúngicas aumenta de forma significativa dependiendo de la profundidad de la neutropenia y de la duración de la misma. En relación a la severidad de la neutropenia hay tres umbrales clínicos en 1.000/ μ l, 500 μ /l y 100 μ /l neutrófilos⁽⁷⁴⁾. La neutropenia se asocia a algunas neoplasias hematológicas de forma constante, como la leucemia aguda mieloblástica, pero con más frecuencia es secundaria al tratamiento quimio-radioterápico.

Los organismos causantes de bacteriemia en el seno de la neutropenia han variado en diferentes periodos. Los gérmenes gram negativos eran los predominantes hace 10-20 años, mientras que los gram positivos (en su mayoría estafilococos), representan actualmente el 60-80% de las bacteriemias en la mayoría de los hospitales. En algunos hospitales se está observando de nuevo un

incremento de las infecciones por gram negativos⁽⁷⁵⁾.

Entre los gérmenes gram negativos son las enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.) procedentes del tracto gastrointestinal las que se aíslan con más frecuencia en los hemocultivos. Causan las infecciones más graves con elevada mortalidad si no se instaura un tratamiento precoz. Los gérmenes gram positivos causantes de bacteriemia suelen proceder de la mucosa oral (*Streptococos* del grupo viridans) o de la piel (estafilococos coagulasa negativos). Son la causa más frecuente de bacteriemia pero no suelen alcanzar la gravedad de las infecciones causadas por los gram negativos. Son muy poco frecuentes las infecciones por gérmenes anaerobios. La sobreinfección por *Clostridium difficile* es muy frecuente pero no produce bacteriemia, siendo un cuadro diarreico la manifestación habitual.

En el paciente hematológico con neutropenia suele haber otros factores predisponentes a la infección que pueden modificar sustancialmente el patrón de infecciones descrito más arriba. Así los pacientes con leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple están predispuestos a la infección por gérmenes encapsulados, mientras que los pacientes con linfoma y trasplante con inmunodepresión celular T están predispuestos a las infecciones por bacterias intracelulares, virus, hongos y protozoos. Esta multitud de factores favorecedores de la infección obliga a individualizar tanto la profilaxis como el tratamiento. La siguiente exposición se refiere al paciente con neutropenia posquimioterapia como principal factor de riesgo para la infección.

8.2. Evaluación clínica del paciente neutropénico con fiebre

El diagnóstico de la infección en pacientes neutropénicos puede ser difícil debido a la ausencia de los signos inflamatorios. Este hecho, unido a que las pruebas diagnósticas no son lo suficientemente rápidas, sensibles ni específicas, condujo a la instauración de tratamiento antibiótico empírico precoz. Una demora en su inicio puede permitir el desarrollo de infecciones rápidamente fatales. Pero que la terapéutica sea empírica y precoz no exime de una completa evaluación clínica, con una investigación minuciosa de los posibles focos de infección y de la toma de muestras adecuadas para establecer el diagnóstico microbiológico específico. Además hay que descartar que la fiebre no sea

infecciosa: fiebre asociada a fármacos, transfusión de hemoderivados, recurrencia tumoral, lisis tumoral, etc.

Las puertas de entradas más frecuentes en la neutropenia son los pulmones, cateter, región periodontal, mucosa orofaríngea, tercio inferior de esófago, colon, región perianal, lugares de punción cutánea y región periungueal. Debe hacerse una exploración física diaria de estas puertas de entrada. Ante la aparición de fiebre o sospecha de infección debe además realizarse como mínimo un hemograma, bioquímica sérica y de orina, coagulación, hemocultivos de sangre periférica y cateter, urocultivo y cultivos microbiológicos de cualquier posible foco y una radiografía de tórax^(74, 76).

8.3. Elección de la terapia de la infección en pacientes con neutropenia

Existe indicación de tratamiento antibiótico empírico cuando hay neutropenia menor de 1.000 μ l y fiebre o cualquier otro signo o síntoma sugestivo de infección⁽⁷⁴⁾.

La instauración rápida ante la aparición de la fiebre, de una terapia empírica dirigida a los bacilos gram negativos constituye la base del tratamiento de la fiebre en los pacientes neutropénicos. Sin embargo la composición específica de la terapia empírica sigue siendo materia de controversia y sujeto a variaciones por el cambio en el patrón de los patógenos, el rápido desarrollo de resistencias bacterianas y la emergencia de nuevas entidades clínicas y nuevas drogas⁽⁷⁷⁾. Hay un gran número de antibióticos beta-lactámicos de amplio espectro altamente eficaces. Durante los últimos 15 años se usó sobre todo la ceftacídima, pero la eficacia de esta droga ha disminuido por el aumento de prevalencia de estreptococos resistentes y la baja actividad frente a los estafilococos. Por ello actualmente se usan las cefalosporinas de cuarta generación (ej.: cefepima), los carbapenems (ímipenem, meropenem) y las penicilinas antipseudomónicas más inhibidor de beta-lactamasa (ej.: piperacilina/tazobactam). En caso de alergia a los betalactámicos suele usarse el aztreonam. El tratamiento tradicional incluye la asociación con un aminoglucósido (amikacina), pero la monoterapia es adecuada en muchos casos^(78, 79). A cualquiera de ellos puede añadirse un antibiótico glucopéptido (teicoplanina o vancomicina) cuando hay una alta probabilidad de infección por grampositivos⁽⁸⁰⁾. En la Tabla 18 se muestran algunas posibles pautas antimicrobianas.

Tabla 18. Posibles pautas empíricas para el paciente neutropénico febril.

En monoterapia
Penicilina antipseudomónica más inhibidor de beta-lactamasa: piperacilina/tazobactam 4-0,5 g/6 h i.v. Carbapenem: imipenem 0,5 g/ 6 h; meropenem 1 g/ 8 h Cefalosporinas antipseudomona de 4ª generación: cefepima 2 g/8 h i.v.
Terapia de combinación
Añadir un aminoglucósido (amikacina 15 mg/kg/24 h en dosis única diaria) en paciente con sepsis grave y si los cultivos de vigilancia fueron positivos para un bacilo gramnegativo no fermentador (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp). Añadir un glucopéptido (vancomicina 1 g/12 h i.v. o teicoplanina (400 mg/24 h i.v.) si hay sospecha de infección asociada al cateter o sepsis grave. Betalactámico antipseudomónico más fluoroquinolona cuando desea evitarse el uso de aminoglucósidos.

Una vez iniciado el tratamiento antibiótico empírico se valorará su respuesta a los 3-4 días. Si el paciente queda afebril se continuará con la misma pauta inicial, aunque la pauta podrá modificarse en función de los estudios microbiológicos. No está establecida la duración óptima del tratamiento antibiótico empírico, manteniéndose como norma general hasta la desaparición de la fiebre y recuperación de la neutropenia.

La falta de respuesta (persistencia de la fiebre) obliga a una exhaustiva reevaluación para buscar causas de infección no bacteriana (virus, hongos, protozoos), infección bacteriana resistente a la terapia empírica (generalmente grampositivos resistentes para las combinaciones sin glucopéptidos, pero actualmente también gram positivos resistentes a los glucopéptidos), concentraciones séricas y tisulares insuficientes de los antibióticos administrados o difícil acceso de los mismos a sitios avasculares (absceso, etc.). Ante esta situación, y si los estudios microbiológicos son negativos, suele procesarse a un cambio empírico de los antibióticos. El cambio empírico suele consistir en añadir un aminoglucósido o un glucopéptido si no lo recibían. Además el cateter debe retirarse si existen criterios de sepsis grave o embolia. Si estas medidas fallan se deberá añadir la anfotericina⁽⁷⁸⁾.

Añadir anfotericina B. La única modificación empírica que ha mostrado ser efectiva en el paciente con fiebre persistente y neutropenia es la adición de un agente antifúngico⁽⁷⁹⁾. Se utiliza la anfotericina B desoxicolato (0,6-1 mg/kg/d), o las formulaciones lipídicas (Abelcet 5 mg/kg) o liposomales (AmBisome 3-5 mg/kg/d) de anfotericina B. Solo el Ambisome está

aprobado para la terapia empírica de la fiebre en el paciente con neutropenia. Estos preparados son mejor tolerados, sobre todo menos nefrotóxicos, pero no más eficaces que la anfotericina B desoxicolato. El itraconazol⁽⁸⁰⁾ y el voriconazol⁽⁸²⁾ han demostrado eficacia comparable a la anfotericina B con menor toxicidad y posibilidad de administración oral.

8.4. Terapia basada en el riesgo para pacientes febriles con neutropenia

Los pacientes con fiebre y neutropenia son un grupo heterogéneo con subgrupos de riesgo distinto para la respuesta, complicaciones y mortalidad. La identificación de los pacientes con bajo riesgo abre la posibilidad de una aproximación distinta al manejo de la fiebre, como el tratamiento con antibióticos por oral (completo o después de una pauta con antibióticos parenterales) y los tratamiento ambulatorios (completos o después de un periodo de ingreso).

En general se admite que son de bajo riesgo aquellos pacientes menores de 60-65 años con una neutropenia esperada inferior a 7-10 días en ausencia de los siguientes criterios: documentación clínica o bacteriológica de una infección seria, comorbilidad (diabetes mellitus, insuficiencia renal, hepatopatía etc.), infección documentada en un episodio previo de neutropenia, neoplasia no controlada, y ausencia de otras causas de inmunodepresión. La mayoría de los pacientes neutropénicos hematológicos no entran en la categoría de bajo riesgo. En la Tabla 19 se muestran algunas pautas antibióticas que pueden usar en el paciente de bajo riesgo.

Tabla 19. Pautas de tratamiento antimicrobiano empírico en paciente neutropénico de bajo riesgo.

Sin antecedentes de tratamiento con fluoroquinolonas
Levofloxacino 500 mg/24 h oral o i.v. Amoxicilina-ácido clavulánico 825-175 mg/8 h oral asociado a ciprofloxacino 750 mg/12 h oral Cefprozilo 500 mg/8 h asociado a ciprofloxacino 750 mg/12 h oral
Tratamiento previo con fluoroquinolonas
Ceftriaxona 1-2 g/24 h i.v. Ceftibuteno 400 mg/24 h oral que puede asociarse a teicoplanina 400 mg/24 h i.v.

8.5. Profilaxis de la infección en la neutropenia

Las medidas preventivas durante la neutropenia irán dirigidas fundamentalmente a disminuir las infecciones bacterianas y fúngicas. La profilaxis irá dirigida a cuatro frentes fundamentales: a) disminuir la adquisición y colonización por microorganismos provenientes de fuentes ambientales; b) medidas para prevenir la infección asociada al cateter; c) mejorar las defensas del paciente y d) suprimir o modular la flora endógena del paciente puesto que la mayoría de las infecciones se originan en la propia flora del paciente^(85,86). Este último grupo de medidas constituyen la llamada quimioprofilaxis que será expuesta con más detalle a continuación. Sin embargo son las medidas de aislamiento y asepsia las más importantes para la profilaxis de la infección durante la neutropenia.

Entre las medidas del primer grupo destaca el uso de aire filtrado con filtros HEPA. Estos filtros se han mostrado muy efectivos en reducir las infecciones transmitidas por vía aérea y eliminan prácticamente la infección por *Aspergillus*, recomendándose sobre todo para situaciones de neutropenia prolongada. Los lavados orales con clorhexidina para disminuir el número de estreptococos en la orofaringe son otra medida básica.

Los pacientes sometidos a terapias intensivas suelen precisar de un catéter venoso central (CVC) por vía percutánea. El CVC es uno de los focos principales de infección en el paciente neutropénico. El correcto cuidado del cateter por un equipo especializado y de acuerdo con un protocolo es la medida más importante para prevenir la infección asociada al cateter. A pesar de un correcto cuidado del cateter, la infección sigue siendo problema habitual y por ello se han ensayado medidas adicionales. El uso

de clorhexidina en lugar de povidona yodada para desinfección de la piel parece una medida sencilla y eficaz. Los catéteres impregnados con antiséptico o antibióticos también han demostrado su eficacia. Algunos autores aconsejan una dosis de teicoplanina durante la inserción del cateter.

8.5.1. Mejorar las defensas del paciente

Las inmunoglobulinas endovenosas no ejercen ningún efecto protector durante la fase de neutropenia. Pueden tener algún efecto protector en algunas patologías hematológicas como el TPH alógeno (una vez pasada la fase de neutropenia) y en pacientes con mieloma múltiple y leucemia linfóide crónica, pero incluso en estas situaciones su indicación es discutible.

La introducción de los factores de crecimiento de la granulopoyesis (filgrastim, lenograstim) ofrecen la posibilidad de acelerar la recuperación de los neutrófilos posquimioterapia y de esta manera disminuir la duración de la neutropenia. Son de uso habitual en el contexto del trasplante autólogo y de otras quimioterapias intensivas, sin embargo en los pacientes hematológicos no han conseguido una reducción significativa del número de episodios febriles ni la mortalidad.

8.5.2. Quimioprofilaxis antibacteriana

La gravedad y prevalencia en los años 1970-1980 de la bacteriemia por gérmenes aerobios gram negativos hizo que la profilaxis con antibióticos se dirigiera contra la flora endógena intestinal y *Pseudomonas aeruginosa*. Las pautas de descontaminación total con antibióticos orales no absorbibles actualmente apenas se usan o sólo en situaciones de muy alto riesgo y acompañadas de flujo laminar. El uso de antibióticos profilácticos endovenosos sistémicos

tampoco es una medida de uso habitual. La quimioprofilaxis más aceptada usa antibióticos orales absorbibles que consiguen una descontaminación selectiva de la flora aeróbica intestinal además de un efecto profiláctico sistémico. Los fármacos ideales para conseguirlo son las fluoroquinolonas las cuales se han mostrado superiores al trimetoprim-sulfametoxazol. Con estos antibióticos se reducen las infecciones microbiológicamente documentadas aunque no el número de episodios febriles. La quinolona más usada es la ciprofloxacina a 250 o 500 mg/12 h.

En algunos pacientes con alto riesgo de infección por estreptococos (TPH, citarabina a dosis altas) puede justificarse hacer también profilaxis con antibióticos activos para estreptococos (eritromicina, penicilina, levofloxacino).

Hay que tener siempre presente las limitaciones en la eficacia de las quinolonas, por ello muchos grupos sólo la consideran indicada para aquellos pacientes con una neutropenia previsiblemente profunda y prolongada.

8.5.3. *Quimioprofilaxis antifúngica*

La profilaxis fúngica se debe realizar cuando se prevé que la neutropenia va a ser profunda (menos de 100/m l neutrófilos) y duradera (más de una semana). La medida más eficaz para la prevención de los hongos filamentosos que se transmiten por inhalación de esporas (ej.: *Aspergillus* spp) es la filtración del aire con filtros HEPA. Para la prevención de infección causada por las levaduras oportunistas que forman parte de la flora endógena cutánea o intestinal (ej.: *Candida* spp), y para la profilaxis secundaria (paciente con antecedentes de aspergilosis invasiva o de candidiasis diseminada crónica) deberemos recurrir a la quimioprofilaxis antifúngica^(87, 88).

La terapéutica tópica con agentes orales no absorbibles (nistatina; anfotericina B, miconazol), la anfotericina B inhalada en aerosol nasal y las dosis bajas de anfotericina B i.v. son medidas abandonadas. Los agentes antifúngicos absorbibles por vía oral tienen la ventaja de que su efecto no está limitado al tracto digestivo, con efectos antifúngicos sistémicos. Se ha probado su eficacia de los triazoles en la prevención de las micosis superficiales: orofaríngea, esofágica, rectal, vaginal y cutáneas, consiguiendo secundariamente una reducción de la candidiasis invasiva en el contexto del trasplante de médula, siendo menos eficaz en la leucemia aguda. El fluconazol (100-400

mg/d) se puede dar por vía i.v. o v.o. con alta biodisponibilidad. En el contexto del TPH alogénico se utiliza el fluconazol a dosis altas (400 mg/d) y se debe mantener 75 días⁽⁸⁹⁾.

El principal inconveniente del fluconazol es su limitado espectro. El itraconazol tiene un espectro antifúngico muy amplio: *Candida* spp, *Aspergillus* spp y otras levaduras y hongos filamentosos y por ello es un agente muy interesante para la profilaxis. Varios ensayos randomizados han demostrado la eficacia al menos comparable al fluconazol. La profilaxis debe hacerse con solución de itraconazol a 2,5 mg/kg/12 h.

En el paciente con aspergilosis pulmonar previa que precise nuevamente tratamientos mielodepresoras se realizará profilaxis fúngica con anfotericina B intravenosa a dosis altas (1 mg/kg/día), o las formulaciones lipídicas de anfotericina B. Quizás también el itraconazol pueda ser eficaz.

Los métodos de detección de antígenos de hongos (ej., galactomannan por ELISA para *Aspergillus*) puede permitir diagnosticar una micosis invasiva varios días antes de que aparezca la enfermedad⁽⁹⁰⁾. El uso extenso de estos test tal vez lleve a un enfoque tipo terapia preventiva tal como se hace actualmente en la prevención de la infección por citomegalovirus (véase a continuación).

8.5.4. *Quimioprofilaxis antivírica*

La única infección vírica de relevancia asociada a la neutropenia posquimioterapia es la infección herpética oral por reactivación del virus herpes simple. Se ha demostrado la utilidad del aciclovir (250 mg/m²/8-12 h ev, 200 mg/8 h vo ó 800 mg vo/12 h) en leucemia aguda y TPH. Otros agentes como el valaciclovir o famciclovir son probablemente igual de eficaces.

En el contexto del trasplante de PH alogénico son frecuentes otras infecciones víricas una vez pasada la fase de neutropenia y entre ellas destaca la infección por citomegalovirus (CMV). La quimioprofilaxis de la infección por CMV en el TPH alogénico se realiza con ganciclovir o el foscarnet, y la aproximación actual no es una profilaxis sino una terapia preventiva⁽⁹²⁾. La terapia preventiva se basa en el tratamiento de la infección por CMV (viremia) antes de que se desarrolle la clínica (neumonía etc). El diagnóstico precoz de la infección se consigue con determinaciones periódicas del antígeno (ELISA) o ADN viral (PCR) en sangre.

BIBLIOGRAFÍA

Leucemias agudas

1. Lowenberg B, Downing J, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:1051-62.
2. Fenaux P, Chomienne C, Degos L. Acute promyelocytic leukemia: biology and treatment. *Semin Oncol* 1997; 24:92-102.
3. Tallman MS, Anderson JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1021-8.
4. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331:896-903.
5. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339:1649-56.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey G, et al. 1977 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1977; 25:551-73.
7. Evans WE, Relling MV, Rodman JH, et al. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1988; 338: 499-505.
8. Pui Ch, Evans We. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339:605-15.
9. Thandla S, Aplan PD. Molecular biology of acute lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1977; 24:45-56.
10. Scheinberg DA, Maslak P, Weiss M. Leucemias agudas. En: *Cáncer. Principios y Práctica de Oncología*. Editores: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S. 5ª ed. Madrid 2000.
11. Solano S. Leucemias agudas. En: *Oncología Clínica Básica*. Editores Díaz-Rubio E, García-Conde J. 1ª ed. Madrid 2000.

Leucemias crónicas

12. Clift RA, Appelbaum FR, Thomas ED. Treatment of chronic myeloid leukemia by marrow transplantation. *Blood* 1993; 82:1954-6.
13. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of interferon- α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84:4064-77.
14. Allan NC, Richards SM, Shepherd PCA. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial

of interferon-alpha for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995; 345:1392-7.

15. Guilhot F, Chastang C, Guerci A, et al. Interferon alpha 2b (IFN) and cytarabine (ARA-C) increase survival and cytogenetic response in chronic myeloid leukemia (CML). Results of a randomized trial. [resumen]. *Blood* 1996; 88(Suppl 1):141.
16. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344:1031-7.
17. Van Rhee F, Szydlo RM, Hermans J, et al. Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 553-60.
18. Devergie A, Blaise D, Attal M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase: a randomized trial of busulfan-cytosine versus cytosine-total body irradiation as preparative regimen: a report from the French Society of Bone Marrow Graft. *Blood* 1995; 85:2263-68.
19. Rozman C, Montserrat E. Current concepts: Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1052-7.
20. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219-34.
21. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Blood* 1996; 87:4990-7.
22. Robertson LE, O'Brien S, Kantarjian H, et al. A 3-day schedule of fludarabine in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1995; 9:1444-9.
23. Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Long term follow up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as single agent. *Blood* 1993; 81:2878-84.
24. Tallman MS, Hakimian et al. Cladribine in the treatment of relapse or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13:983-8.
25. Khouri IF, Przepiorka D, Besien KV, et al. Allogeneic blood or marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: timing of transplantation

and potential effect of fludarabina on acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1997; 97:466-73.

Linfomas

26. Bhatia S, Rosison LL. Epidemiology of leukemia and lymphoma. *Curr Opin Hematol* 1999; 6:201-204.
27. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. Lymphoma classification-from controversy to consensus. The REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 1):3-10.
28. Serrano S, Sans-Sabrafén J, Besses C, et al. Linfomas malignos no hodgkinianos. Bases citoevolutivas y funcionales. Clasificación y descripción de sus distintas variedades. En: Sans-Sabrafén J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, eds. *Hematología clínica*, 4ª ed. Madrid: Harcourt, 2001; 428-473.
29. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol* 1987; 7:1630-1636.
30. Cheson DB, Horning SK, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:1244-1253.
31. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987-994.
32. Bocieck RG, Armitage JO. Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Hematol* 1999; 6:205-215.
33. Ribera JM, Batllé M. *Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas*. Madrid: Acción Médica, 2001.
34. Keating JM. Purine analogs in the management of indolent lymphoproliferative disorders. *Haematologica* 1999; 84(Suppl 10):28-32.
35. Solal-Céligny P for the "Groupe d'études des lymphomes de l'adulte". Interferons in the management of indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 1999; 84(Suppl 10):38-40.
36. Rai KR. New Biologic Therapies. *Semin Hematol* 1999; 36(Suppl 5):12-17.
37. Bocchia M, Bronte V, Colombo MP, et al. Antitumor vaccination: where we stand. *Haematologica* 2000; 85:1172-1206.
38. Tarella C, Caracciolo D, Corradini P, et al. Highdose chemotherapy with PBPC autograft in low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1999; 84(Suppl 10):44-46.
39. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339:21-26.
40. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328:1002-1006.
41. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242.
42. Brunet S. Tratamiento de acondicionamiento. En: Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, et al, eds. *Manual de Trasplante Hematopoyético*, 2ª ed. Collbató: Antares, 2000; 219-231.
43. Sans-Sabrafén J, Besses C, Pedro C. Enfermedad de Hodgkin. En: Sans-Sabrafén J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, eds. *Hematología clínica*, 4ª ed. Madrid: Harcourt, 2001; 428-473.
44. Bocieck RG, Armitage JO. Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Hematol* 1999; 6:205-215.
45. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 1999; 93:761-779.
46. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339:1506-1514.
47. Engert A, Wolf J, Diehl V. Treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: Standard and Experimental Approaches. *Semin Hematol* 1999; 36:282-289.
48. Sureda A, Rovira M. Enfermedad de Hodgkin. En: Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, et al, eds. *Manual de Trasplante Hematopoyético*, 2ª ed. Collbató: Antares, 2000; 113-120.

Mieloma múltiple

49. Besses C, Sans-Sabrafén J. Gammopatías monoclonales. Clasificación. Métodos de detección. Gammapatía monoclonal de significado indeterminado. En: *Hematología clínica*. Editores: Sans-Sabrafén J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. 4ª ed. Harcourt, S.A., p: 565-573. Barcelona 2001.
50. Bladé J. Mieloma múltiple. En: *Hematología clínica*

- nica. Eds. Sans-Sabrafén J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. 4ª ed. Harcourt, S.A.; p: 574-588. Barcelona 2001.
51. Alegre A, Martínez C, Fernández-Rañada JM. Tratamiento del mieloma múltiple y otras gammopatías monoclonales. En: *Terapia en oncohematología*. Ed. Fernández-Rañada JM. Harcourt, S.A.; p: 211-227. Madrid 1997.
52. Singhal S, Metha J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Eng J Med* 1999; 341:1565-71.
53. Barlogie B, Zangari M, Spencer T, et al. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38:250-9.
54. Besinger WI, Maloney D, Storb R. Allogenic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38(3):243-9.
55. Cheer SM, Noble S. Zoledronic acid. *Drugs* 2001; 61: 799-805.
56. Berenson JR. Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58(S3):516-20.
- Factores de crecimiento hematopoyético
57. Fetscher S, Mertelsmann R. Suportive care in hematological malignancies: hemayopoietic growth factors, infections, transfusión therapy. *Curr Opin Hematol* 1999; 6:262-273.
58. Carrato A, Rodríguez-Lescure A, González ML. Factores de crecimiento hematopoyético. En: *Oncología Médica*. Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J y cols. Ed. Princeps, Madrid-Barcelona 1999; 198-215.
59. Ozer H, Armitage JO, Bennett CHL, et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *Clini Oncol* 2000; 18:3558-3585.
60. Escobar I, Sevilla E, Rodríguez S, et al. Estudio multicéntrico de utilización de factores estimulantes de crecimiento hematopoyético. *Farm Hosp* 1998; 22: 109-125.
61. Sevilla E, Del Hoyo Gil L. Estudio de utilización de eritropoyetina en pacientes oncológicos. *Farm Hosp* 2000; 24:398-405.
62. Gabonchud MH, Factoresrllove JL, Cleeland ChS, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *Clin Oncol* 2001; 19:2875-2882.
63. Bronchud MH. factores de colonia y hemoderivados. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu Amora P, et al, eds. *Oncología Clínica: Fundamentos y patología general*, 2ª ed. Madrid: McGraw Hill 1998; 617-625.
64. Booth D, Potten CS. Protection against mucosal injury by growth factors and cytokines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 29:16-20.
- Náuseas y vómitos
65. Laszlo J. Nausea and vomiting as mayor complications of cancer chemotherapy. *Drugs* 1983; 25(Suppl 1): 203-8.
66. Morrow GR, Hicckok JT, Rosenthal SN. Progress in reducing nausea and emesis. Comparisons of Ondansetron (Zofran), Granisetron (Kytril) and Tropisetron (Navoban). *Cancer* 1995; 76:343-57.
67. Joss RA, Brand BC, Buser KS, et al. The symptomatic control of cytostatic drug-induced emesis. A recent history and review. *Eur J Cancer* 1990; 26 (Suppl 1):2-8.
68. Mullin S, Beckwith MC. Prevention and Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting, part 2. *Hosp Pharm* 2001; 36:280-302.
69. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:729-64.
70. Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*. 31 ed. London: The Pharmaceutical Press.
71. Drugdex® Editorial Staff. *Drugdex® Information System*. Micromedex Inc. Englewood, Colorado. Vol. 10, 2001. *Drug Evaluation Monographs of Nabilone*.
72. Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb RT, et al. Randomized phase II study of the neurokinin 1 receptor antagonist CJ-11.974 in the control of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1999; 17:338-43.
73. Roila F, Ciccarese G, Palladino MA, et al. Prevention of radiotherapy-induced emesis. *Tumori* 1998; 84: 274-8.
- Prevención y tratamiento de las infecciones en el paciente neutropénico
74. García Rodríguez JA, Gobernado M, Gomis M, et al.

- Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14:75-83.
75. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29:490-494.
76. Viscoli C. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1998; 102:879-888.
77. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:495-502.
78. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997; 25:551-573.
79. Rappaport R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999; 29:508-514.
80. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29:503-507.
81. Boogaerts M, Winston DW, Bow EJ, et al. Intravenous and oral intraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:412-422.
82. Walsh TJ, Pappas P, Winston RJ, et al. For the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-234.
83. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:515-521.
84. Mensa J, Rovira M. Infecciones bacterianas. En: Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, et al, eds. *Manual de Trasplante Hematopoyético*, 2ª ed. Collbató: Antares, 2000; 355-362.
85. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49 (RR-10):1-125.
86. Rovira M. Profilaxis de las infecciones. En: Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, et al, eds. *Manual de Trasplante Hematopoyético*, 2ª ed. Collbató: Antares, 2000; 315-323.
87. Rovira M, Fernández-Avilés. Infecciones fúngicas. En: Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, et al, eds. *Manual de Trasplante Hematopoyético*, 2ª ed. Collbató: Antares, 2000; 369-374.
88. Ascoglu S, de Pauw BE, Meis JF. Prophylaxis and treatment of fungal infections associated with hematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:159-168.
89. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96:2055-2061.
90. Klont RR, Meis JF, Verweij PE. Critical assessment of issues in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl 2):32-37.
91. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001; 357:1513-1518.
92. Stocchi R, Ward KN, Fanin R, et al. Management of human cytomegalovirus infection and disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematology* 1999; 84:71-79.