

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leucemias agudas

Romero A ¹, Jiménez RM ²

¹ Hematólogo, Servicio de Hematología H.U. Virgen de las Nieves, ² Médico de Familia, C.S. Almuñécar (Granada).

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda considerada hasta hace unas décadas como incurable, presenta en la actualidad un alto porcentaje de curación con una mayor supervivencia de los pacientes que fallecen de ella. Debido a esta mayor supervivencia, a la tendencia creciente de realizar tratamientos en régimen de hospital de día o con alta precoz, el médico de familia tendrá que atender cada vez a más pacientes con estas patologías, con seguimientos domiciliarios y en consulta en el Centro de Salud, valorando las situaciones que requieran traslado urgente a un centro hospitalario.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de leucemia aguda es 5-6 casos/100.000 habitantes/año, aproximadamente el 50% son linfoblásticas (LAL) y el otro 50% son mieloblásticas (LAM). Existe un predominio de LAL en pacientes pediátricos, con un pico entre los dos y los cinco años de edad, y de LAM en pacientes adultos, con una incidencia mayor en varones que en hembras ¹.

PATOGENIA

Se han relacionado diversos factores con un mayor riesgo de presentar leucemia aguda:

1) Enfermedades congénitas: S. Down, S. Bloom, S. Kostman, ataxia-teleangiectasia, S. Klinefelter y la neurofibromatosis ².

2) La exposición a varios agentes determina un mayor riesgo de LAM, tales como las radiaciones ionizantes, agentes quimioterápicos (agentes alquilantes y epipodofilotoxinas), el benceno, el thorostrast, el tabaco y la contaminación atmosférica ³. Se ha observado que una mayor exposición materna a sustancias inhibidoras de la topoisomerasa II presentes en los alimentos, estaría asociada a una mayor incidencia de LAM en niños menores de un año ⁴.

3) Enfermedades adquiridas con un mayor riesgo de LAM, especialmente en los síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos.

4) Agentes infecciosos:

– Ciertos virus se han relacionado con leucemias agudas, si bien entre los animales se han demostrado como causantes de estas, como el virus de la leucemia felina ⁵. En el ser humano esta relación no está tan claramente establecida y sólo en algunos casos de la LAL-L3 puede haber relación con el virus de Epstein-Barr.

– En la leucemia aguda linfoblástica hay varias observaciones que indicarían la relación con un agente infeccioso, especialmente en los casos pediátricos: el acúmulo temporal de casos en ciertas zonas ^{6,7}, variaciones en el pico existente entre los 2 y 5 años, entre niños con distinto estatus socioeconómico ⁸ y diferencias raciales.

El pico de leucemia aguda linfoblástica común es típico de raza blanca y nivel socioeconómico normal ⁹ o condiciones higiénicas, con un aumento de la incidencia al mejorar estas ¹⁰ y una cierta estacionalidad en la aparición de leucemias agudas, con un pico de leucemia aguda linfoblástica en niños y adultos en verano ¹¹.

5) Ha habido controversia respecto al riesgo de leucemia aguda derivado de la exposición a campos magnéticos, pero no hay resultados concluyentes ^{12,13}.

En general, la LAM puede estar en relación con ciertos agentes químicos mientras que en LAL existe evidencia

Correspondencia: Rosa María Jiménez Liñán, Centro de Salud de Almuñécar, La Paloma s/n Almuñécar. 18690. Granada. Correo electrónico: rjlinan@navegalia.com

Recibido: 03-12-2001; aceptado para publicación: 15-01-2002.

Medicina de Familia (And) 2002; 1: 40-48

de la implicación, especialmente en los casos pediátricos, de uno o varios agentes infecciosos aún no determinados.

En la actualidad, los estudios de biología molecular nos han permitido ir desentrañando el mecanismo íntimo que da lugar a la transformación neoplásica.

Las alteraciones moleculares afectan a genes implicados en:

1.–El ciclo celular, favoreciendo la estimulación de éste o inhibiendo la supresión.

2.–Los mecanismos de apoptosis, eliminándolos, lo cual provoca una prolongación de la vida celular.

Los mecanismos implicados en estos fenómenos son: la traslocación cromosómica, la delección y la mutación puntual, que pueden determinar:

- La activación permanente de un gen y, por tanto, la pérdida de la capacidad de regulación del ciclo celular de dicho gen. Suelen deberse a traslocaciones cromosómicas. El ejemplo mejor conocido es la activación del gen c-myc al unirse a los genes que sintetizan Inmunoglobulinas y dar lugar a la LAL –L3
- La producción de genes híbridos con capacidad oncogénica. Al fusionarse dos genes por traslocaciones cromosómicas, determinan un nuevo gen que actúa como oncogen. Este mecanismo es frecuente en leucemias agudas, un buen ejemplo es la fusión de los genes PML y cadena alfa del receptor del ácido retinoico que determina la leucemia aguda promielocítica.
- La pérdida de función de genes con capacidad supresora de tumores.

Esta pérdida de función de genes puede venir determinada por varios mecanismos:

1) Ruptura de genes: la traslocación altera un gen que pierde su funcionalidad. Este mecanismo ocurre en la t(12;21) y en la alteración del gen TEL que determina LA B infantil.

2) Delección de material genético que determina la pérdida de funcionalidad de un gen. Afecta generalmente a genes supresores tumorales; un ejemplo en leucemias agudas es la delección del gen p16 que aparece en algunas LAL T.

3) Mutación puntual que puede determinar un cambio en la secuencia de aminoácidos o la aparición de un codón precoz de finalización. Un ejemplo es la lesión de la p53 presente en algunas crisis blásticas de síndromes mieloproliferativos crónicos.

Las lesiones mejor conocidas son las debidas a traslocaciones cromosómicas ya que podemos detectarlas con la citogenética convencional, si bien hay que tener en cuenta que se puede producir un intercambio de material entre cromosomas que sea de escasa cuantía y escape a dichos estudios.

CLÍNICA

Aunque no es frecuente el diagnóstico de estos pacientes en la consulta a demanda de los Centros de Salud debido a su presentación aguda, que hace que muchos de ellos acudan a servicios de urgencias de los hospitales, se debe tener en cuenta ya que muchos síntomas son habituales en la consulta diaria.

La sintomatología de estos pacientes viene determinada por:

– La insuficiencia medular.

Los síntomas de inicio suelen ser astenia, fiebre generalmente infecciosa y diátesis hemorrágica.

– La infiltración leucémica de diversos órganos determina:

– Dolores óseos. Más frecuentes en LAL y en niños.

En ocasiones se producen compresiones vertebrales¹⁴.

– Visceromegalias. Más frecuentes en LAL.

– Un síndrome meníngeo es también más frecuente en LAL que en LAM, ocurriendo entre éstas más en las formas monocíticas.

– La leucostasis, especialmente en las LAM, puede provocar hemorragias en el SNC, insuficiencia respiratoria, enterocolitis necrotizante, priapismo e insuficiencia renal.

Laboratorio

Se detecta leucocitosis al diagnóstico en más del 50% de los pacientes. En un 20% la cifra de leucocitos excede los 100.000/ul. La mayoría de los pacientes presentan anemia normocítica hiporregenerativa. Suele haber una trombopenia debida a fracaso medular, pero en las LAM promielocíticas, puede asociarse a coagulopatía de consumo. Hiperuricemia se detecta en más del 50% de los pacientes. En el 3% de las LAL y en el 1% de las LAM se objetiva alteración del líquido cefalorraquídeo con aumento de la presión, hiperproteíorraquia y descenso de glucosa.

Radiología

En la radiología simple de tórax se observa una masa mediastínica en el 5-10% de los casos de LAL, que se puede asociar a derrame pleural. En el 50% de los casos de LAL se observan lesiones esqueléticas, siendo las más frecuentes las líneas metafisarias transversas, osteoporosis y lesiones osteolíticas¹⁵.

DIAGNÓSTICO

Si bien el cuadro hemoperiférico es muy sugerente, el diagnóstico se establece por el estudio de la médula

ósea, obligado ante la sospecha de leucemia aguda o de cualquier citopenia no explicable por factores extramedulares, especialmente si afecta a varias series.

En el estudio de la médula ósea es fundamental realizar un análisis citológico, citoquímico, inmunofenotípico y citogenético.

El estudio citológico establece el diagnóstico de leucemia aguda si la blastosis es superior al 20%.

El estudio citoquímico, especialmente la demostración de peroxidasa y esterasas inespecíficas determinan la diferencia entre LAM y LAL.

El estudio inmunofenotípico nos permite distinguir entre LAL y LAM en casos de que la citoquímica no sea concluyente y nos diferencia diversos tipos de LAL con distinto valor pronóstico.

El estudio citogenético nos determina distintos tipos con valor pronóstico y tratamiento diferente.

El estudio molecular nos ayuda a diferenciar ciertas entidades con pronóstico y tratamiento distinto, como la LAM promielocítica, así como nos permitirá en algunas entidades un seguimiento muy preciso de la enfermedad mínima residual.

CLASIFICACIÓN

La clasificación más utilizada fue la propuesta en 1976 por un grupo de citólogos franceses, americanos y británicos¹⁶ (grupo FAB). Esta clasificación es puramente morfológica y se basa en características citológicas y en el uso de tinciones citoquímicas: la mieloperoxidasa que sería positiva en blastos mieloides y las esterasas inespecíficas que serían positivas en blastos monocitoides. Para hacer el diagnóstico de leucemia aguda , se estableció un porcentaje mínimo de blastos en médula ósea del 30% de las células nucleadas, con excepción de la eritroleucemia, lo que nos permite diferenciar las leucemias agudas de los síndromes mielodisplásicos, con unos porcentajes de blastos en médula ósea inferiores al 30%. En principio, se diferencian las leucemias agudas mielo-

blásticas (LAM) con características citológicas y citoquímicas precisas y las linfoblásticas (LAL) que carecerían de dichos marcadores. Se diferenciaron 3 subtipos de LAL (L1-L3) (tabla 1) dependiendo de la morfología de los blastos. Se diferenciaron 6 subtipos de LAM (M1-M6) dependiendo del porcentaje de blastos y su naturaleza: mielóide, promielocítica, monocítica y eritroide. En los años 80 se desarrolló la tecnología de los anticuerpos monoclonales, que permitió una mejor diferenciación de los tipos celulares. La clasificación de las LAL se ha modificado teniendo en cuenta criterios inmunológicos, que nos determinan la naturaleza y maduración de la población blástica¹⁷ (tabla 2), estando en desuso la clasificación morfológica. La aportación de las técnicas inmunológicas permitió al grupo FAB diferenciar otros 2 subtipos de LAM, indiferenciadas citológica y citoquímicamente, pero con marcadores específicos^{18,19,20} (tabla 3).

En los años 80 se apreció la frecuente aparición de ciertas alteraciones citogenéticas en leucemias agudas y se estableció una nueva clasificación^{21,22} (clasificación MIC, Morfología, Inmunología, Citogenética) que no pretendía incluir al total de las leucemias agudas, sino diferenciar entidades según características citológicas, inmunológicas y citogenéticas, que tuvieran diferente pronóstico.

En 1997 propiciado por la OMS se creó un comité de expertos para elaborar una nueva clasificación de todas las neoplasias de estirpe hematológica. Esta clasificación²³ diferencia neoplasias mieloides y linfoides.

- 1) Las neoplasias mieloides las dividen en 4 grupos:
 - Enfermedades mieloproliferativas
 - Síndromes mielodisplásicos
 - Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas
 - Leucemias agudas mieloides. En éstas se establece un porcentaje mínimo de blastos en médula ósea del 20%. Entre ellas se diferencia 4 grupos de entidades dependiendo de la presencia de rasgos característicos (tabla 4):
 - a) Un primer grupo definido por la presencia de alteraciones citogenéticas características. El diagnóstico se esta-

TABLA 1
CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA LAL¹⁶

Características citológicas	L1	L2	L3
Tamaño	pequeño	grande	grande
Núcleo	regular	irregular	regular
Nucleolo	poco visible	uno o más prominentes	uno o más prominentes
Basofilia	débil	débil	marcada
Vacuolas	variable	variable	prominentes

TABLA 2
CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA LAL ¹⁷

	Tipo	Marcadores
Línea B	(B-I) pro-B	CD19+ y/o CD79a+ y/o CD22+
	(BII) pre-pre-B o común	CD10+
	(BIII) pre-B	IgM citoplasmática
	(BIV) B	Ig superficie
Línea T*	(TI) pro-T	CD7+
	(TII) pre-T	CD2+ y/o CD5+ y/o CD8+
	TIII cortical	CD1a+
	TIV madura	CD1a- y CD3 membrana +

LAL con expresión de antígenos mieloides (LAL-My+).

* El CD3-TCR nos permite diferenciar 2 grupos $\alpha\beta+$ y $\gamma\delta+$.

TABLA 3
CLASIFICACIÓN FAB DE LAS LAM ²⁰

Subtipos	Celularidad	Citoquímica	
		MPO	ANAE
M0* Mínimamente diferenciada	Indiferenciada	-	-
M1 Con escasa maduración	Blastos > 90% CNE	+	-
M2 Con maduración	Blastos 30-90% CNE	+	-
M3 Promielocítica	Promielocitos > 30%	+	-
M4 Mielomonocítica	Monocitos 20-80%	+	-
M5a Monocítica indiferenciada	Monoblastos > 80% células monocíticas	-/+	+
M5b Monocítica diferenciada	Monoblastos < 80% células monocíticas	+/-	+
M6 Eritroleucemia	Mieloblastos >30% CNE	+	-
M7 Megacariocítica	Megacarioblastos > 30%**	-	-

MPO: mieloperoxidasa, ANAE: alfa-naftil acetato esterasa, CNE: células no eritroides.

* Positiva para marcadores mieloides: CD13, CD33.

** Positiva para marcadores de serie megacariocítica: CD41, CD61.

TABLA 4
CLASIFICACIÓN OMS DE LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES²³

- Leucemias agudas mieloides con alteraciones citogenéticas características.
 - LMA con t(8;21) (q22;q24).
 - LMA promielocítica t(15;17) (q22-q11-12) y variantes.
 - LMA con eosinófilos anormales en médula ósea, inv (16) (p13q22) o t(6;16) (p13;q11).
 - LMA con anormalidades en 11q23.
- Leucemias agudas mieloides con displasia multilineal.
 - Con síndrome mielodisplásico previo.
 - Sin síndrome mielodisplásico previo.
- Leucemias agudas mieloides y síndromes mielodisplásicos relacionados con tratamiento.
 - Relacionados con agentes alquilantes.
 - Relacionados con epipodofilotóxicas.
 - Otros tipos.
- Leucemias agudas mieloides no incluidas en otra categoría
 - LAM mínimamente diferenciada.
 - LAM sin maduración.
 - LAM con maduración.
 - LAM mielomonocítica.
 - LAM Monocítica.
 - LAM eritroide.
 - LAM megacariocítica.
 - LAM de basófilos.
 - Panmielosis aguda con mielofibrosis

blecería por la presencia de dichas alteraciones, sin tener en cuenta el porcentaje de blastos en médula ósea.

b) Un segundo grupo, lo constituirían aquellas leucemias mieloides agudas en las que se observaran rasgos displásicos en varias líneas celulares.

c) Un tercer grupo, lo constituirían las leucemias agudas mieloides y síndromes mielodisplásicos secundarios a tratamientos citotóxicos.

d) Un cuarto grupo lo formarían aquellas leucemias agudas mieloides que no presentaran características de los grupos anteriores y, se seguirían dividiendo según la antigua clasificación de la FAB y añadiendo algunas entidades nuevas.

Leucemias agudas bifenotípicas (mieloides y linfoides). Estas leucemias agudas quedan como cuadros intermedios entre los mieloides y los linfoides, ya que

realmente son debidas a la proliferación de células a las que no podemos asignar claramente un origen linfoide o mioide.

2) Las neoplasias linfoides las clasifican según sean B o T y, dentro de cada grupo, distinguen neoplasias de elementos precursores y maduros (tabla 5).

Las leucemias agudas linfoides y los linfomas linfoblásticos serían la misma entidad con diferente presentación clínica.

Se abandonarían definitivamente la clasificación morfológica (FAB) de las leucemias agudas linfoides.

Se diferenciarían varias entidades con alteraciones citogenéticas características.

La LAL-L3 se considera una neoplasia de células B maduras, como otra forma de presentación del Linfoma de Burkitt.

TABLA 5
CLASIFICACIÓN OMS DE LEUCEMIAS AGUDAS LINFÓIDES²³

Leucemias agudas linfoblásticas de precursores B.
LAL-B con t(9;22) (q34;q11).
LAL-B con alteraciones de 11q23.
LAL-B con t(1;19) (q23;p13).
LAL-B con t(12;21) (p12;q22).
Otras LAL-B.
Leucemia células de Burkitt
Leucemias agudas linfoblásticas de precursores T

TRATAMIENTO LEUCEMIAS AGUDAS

Conceptos generales

En el tratamiento de las leucemias agudas se diferencian distintas fases:

Inducción. Es la primera fase de tratamiento, en ella intentamos conseguir la remisión completa. Esta se define como la ausencia de células neoplásicas. Evidentemente, la calidad de la remisión completa dependerá de la sensibilidad de la técnica que empleemos para detectar las células neoplásicas. La sensibilidad de las técnicas citológicas y/o citogenéticas estándar es del 1 al 5% (población leucémica residual inferior a 10^9 células) y la de las técnicas moleculares es 10^{-4} a 10^{-6} (población leucémica residual inferior a 10^5 células)²⁵. Las técnicas moleculares serían las ideales pero sólo son aplicables al 30-40% de las leucemias agudas mieloides y, a una proporción menor de las linfoides. Además, con estas técnicas y con los tratamientos estándar de inducción prácticamente nunca conseguiríamos la remisión completa molecular.

Consolidación. Se repite el ciclo que consiguió la remisión. Actualmente en desuso, ya que al conseguir la remisión se pasa a la fase de intensificación.

Intensificación. Se utilizan fármacos a dosis mayores que los usados en la inducción.

Mantenimiento. Tratamiento poco intensivo pero prolongado en el tiempo.

Profilaxis del sistema nervioso central. La afectación del sistema nervioso central es poco frecuente al diagnóstico, pero si no se realiza un tratamiento específico dirigido contra las células leucémicas que puedan afectarlo es bastante frecuente la recaída a este nivel, ya que la quimioterapia sistémica no penetra adecuadamente en el sistema nervioso central.

En la actualidad, se tiende a simplificar estas fases y únicamente se diferencia entre tratamiento de inducción y tratamiento postremisión.

Medidas de soporte

Es fundamental en el tratamiento de la leucemia aguda, ya que sin ellas el tratamiento quimioterápico no podría realizarse sin un coste tóxico intolerable. Entre estas medidas tenemos:

- 1) Soporte metabólico. El inicio del tratamiento determina una importante lisis tumoral que condicionaría graves alteraciones metabólicas. Para impedir las debemos realizar una correcta hidratación, alcalinización de la orina y administrar alopurinol. Estas medidas deben ser extremas en pacientes que debuten con grandes leucocitosis.
- 2) Tratamiento de infecciones. Las infecciones son una complicación frecuente de estos pacientes debido a la neutropenia motivada por la propia enfermedad o por el tratamiento. Los episodios febriles deben ser tratados con antibioterapia de amplio espectro que incluyan cefalosporinas de 3.^a o 4.^a generación o, penicilinas de amplio espectro asociadas a aminoglucósidos. Ante la no respuesta debemos plantearnos la administración de tratamiento antifúngico (anfotericina B). Otra medida beneficiosa es la administración de factores de crecimiento de granulocitos o granulo-monocitos que acortan los periodos de neutropenia²⁶.
- 3) Soporte hemoterápico. La mayoría de los pacientes requerirán durante el tratamiento la administración de transfusiones de plaquetas y/o hematíes, por el fracaso medular condicionado por la propia enfermedad así como por la mielotoxicidad del tratamiento.

Tratamiento específico de la LAL

Debemos diferenciar claramente entre niños que consiguen, con tratamientos menos agresivos un índice de curación alrededor del 70% y adultos que incluso a pesar de tratamientos intensivos sólo un 30-40% de ellos alcanzan remisiones prolongadas²⁷.

Tratamiento LAL del niño

Debemos diferenciar entre las LAL de riesgo estándar y aquellas de alto riesgo. En las de riesgo estándar, la inducción se realiza normalmente con 3 fármacos: vincristina, glucocorticoides y L-asparaginasa y, en las de alto riesgo se añade una antraciclina.

El tratamiento de intensificación varía según el pronóstico de cada caso. En los casos de buen pronóstico se administran ciclos con metotrexate, mercaptopurina, ciclofosfamida y otras drogas; posteriormente se realiza un mantenimiento de 2 años con metotrexate y mercaptopurina. Es obligada la profilaxis neuromeningea. En los casos de alto riesgo el tratamiento es muy similar al de los adultos.

Tratamiento de LAL del adulto

El tratamiento de inducción se realiza habitualmente con 4 fármacos: vincristina, glucocorticoides, una antraciclina generalmente daunorrubicina y L-asparaginasa durante 4 a 5 semanas. La tasa de remisiones completas alcanza un 65-85%²⁸, sin que modificaciones de este esquema hayan conseguido mejores resultados. Aquellos pacientes refractarios al tratamiento deben entrar en programas de trasplante como única opción de curación. En la fase de intensificación, se administran varios ciclos con varios fármacos, de los cuales los fundamentales son metotrexate a altas dosis (3-5 g/m²) y citarabina a altas dosis (1-2 g/m² cada 12 horas). Habitualmente, se suelen administrar asociados otros fármacos como etopósido, tenipósido, mitoxantrona o vindesina. La profilaxis del sistema nervioso central se realiza mediante la administración de varias dosis de tratamiento intratecal con metotrexate, citarabina y esteroides. La citarabina y el metotrexate a altas dosis empleados en la intensificación atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que en la mayoría de los protocolos actuales se prescinde de la radioterapia holocraneal. El tratamiento de mantenimiento suele realizarse con mercaptopurina y metotrexate durante un periodo de 2 años.

En pacientes que recaen el pronóstico es malo, ya que con el mismo tratamiento de inducción o tratamientos más agresivos se consigue un 60% de remisiones completas, pero generalmente de corta duración, por lo que deben pasar a protocolos de trasplante, ya que con tratamientos estándar la posibilidad de supervivencia prolongada es sólo del 5%.

El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en la LAL no está bien definido. En primera remisión completa debe contemplarse el TPH en pacientes con factores de mal pronóstico (edad > 30 años, leucocitos > 25 x 10⁹/L diagnóstico, t(9;22), t(4;11) o ausen-

cia de remisión completa a las 2 semanas de tratamiento. En esta situación se consigue con trasplante alogénico de hermano HLA-idéntico una tasa de largos supervivientes del 50-55% pero con un coste de mortalidad asociada al procedimiento del 20 al 25%. Limitaciones de esta modalidad de tratamiento son la necesidad de tener un hermano HLA-idéntico y la edad inferior a 50-60 años. En casos de muy mal pronóstico, t(9;22), se recomienda en ausencia de donante familiar la realización de un TPH alogénico de un donante no emparentado. El papel del trasplante autólogo en esta situación no está claro, ya que a pesar de la menor mortalidad (2-8%) y la posibilidad de realizarlo hasta los 65 años, la proporción de largos supervivientes es del 40%. En pacientes en segunda remisión completa o fases más avanzadas de la enfermedad debe ofertarse TPH especialmente alogénico con una tasa de largos supervivientes del 30%.

Tratamiento específico de la LAM

Debemos diferenciar la LAM promielocítica de todas las demás.

Las LAM no promielocítica

Tratamiento de inducción. Debe de realizarse con 2 fármacos: citarabina en perfusión continua durante 7 días y una antraciclina (daunoblastina o idarrubicina) 3 días. Este tratamiento tiene un coste tóxico muy elevado ya que determina una intensa aplasia de una duración de 2 a 3 semanas, con un índice de remisión alrededor del 75% y una mortalidad que oscila del 5-20%. Aquellos pacientes que no alcanzan la remisión completa con el primer ciclo, se les administra otro ciclo igual y aproximadamente un 30% alcanzan la remisión completa. En pacientes mayores de 65 años se debe valorar el riesgo dada la alta mortalidad que presenta el tratamiento estándar (> 20%), pero asumiendo que tratamientos menos intensivos obtienen peores resultados. En pacientes mayores de 75 años o con patologías concomitantes, el tratamiento idóneo puede ser cuidados paliativos y soporte transfusional.

Tratamiento postremisión. Una vez alcanzada la remisión completa, se debe continuar el tratamiento, ya que en caso contrario prácticamente todos los pacientes recaerían en pocos meses. El tratamiento postremisión se basa en la administración de 1 a 3 ciclos de citarabina a dosis intermedias (0.5-1 g/m²) o altas (2-3 g/m²) combinado con una antraciclina (generalmente mitoxantrone). Una vez administrada la intensificación se debe considerar el trasplante de precursores hematopoyéticos. En aquellos pacientes con citogenética favorable (inv 12, t(8;21)) en principio no está indicado el trasplan-

te y en el tratamiento postremisión debe usarse citarabina a altas dosis. En los demás pacientes debe realizarse trasplante: en menores de 40 años con un hermano HLA idéntico trasplante alogénico y, en pacientes menores de 60 años o menores de 40 sin donante un trasplante autólogo. Los resultados que se obtienen son un índice de curaciones de un 20% sólo con quimioterapia, de un 40-50% con trasplante autólogo y de un 50-60% con alogénico. En los pacientes que recaen se debe inducir una nueva remisión completa mediante la administración de citarabina a altas dosis y una antraciclina y, una vez conseguida la remisión, se debe pasar a trasplante especialmente alogénico de un familiar o de un donante no emparentado a partir de una búsqueda en los registros internacionales de donantes.

Tratamiento de la leucemia aguda promielocítica

Era conocido desde los años 70, la especial sensibilidad de este tipo de LAM a las antraciclinas²⁸. El gran avance en el tratamiento ocurrió en 1984, al comunicar el grupo de Shanghai los resultados del tratamiento con ácido retinoico todo trans (ATRA)²⁹. Esto ha supuesto un auténtico hito en la historia de la Oncología, ya que es el primer tratamiento dirigido contra la lesión molecular causante de la enfermedad y, su mecanismo de acción es la diferenciación de las células malignas y no su destrucción. El ATRA induce remisión en el 90% de los pacientes, siendo los fracasos debidos a muerte precoz por complicaciones³⁰. Se ha observado que prácticamente todos los pacientes tratados sólo con ATRA recaen en el plazo de pocos meses, por lo que en la actualidad el tratamiento de inducción se realiza mediante la combinación de ATRA y una antraciclina. Una complicación específica del tratamiento con ATRA es el conocido síndrome de ATRA, con un rápido aumento de la cifra de leucocitos, asociado a fracaso renal y cardiorespiratorio³¹. Una vez alcanzada la remisión se administran nuevos ciclos de consolidación, en los que se combina ATRA con antraciclina (idarrubicina y mitoxantrone). Este tipo de LAM es la única en el que el tratamiento de mantenimiento con metotrexate, mercaptopurina y ATRA tiene valor. En esta entidad disponemos de un marcador molecular (fusión de los genes PML y RAR ()) que podemos detectar con PCR. La positividad en el análisis molecular nos indica una posible recaída. Estos pacientes deben ser tratados con terapias intensivas que incluyan trasplante de precursores hematopoyéticos, pero los pacientes que permanecen negativos no precisan de terapias intensivas. Un nuevo fármaco con capacidad diferenciadora de los promielocitos neoplásicos y, que se está usando en esta entidad es el trióxido de arsénico³².

Trasplante de precursores hematopoyéticos

Este tratamiento se utilizará en una mayoría de pacientes adultos y en una proporción significativa de niños. En 1997 se realizaron un total de 3304 trasplantes de precursores hematopoyéticos por leucemia aguda³³. Debemos diferenciar varios tipos de trasplante, según la relación entre donante y receptor. Estos pueden ser, autólogos (son la misma persona) y alogénico (son diferentes personas, que pueden ser HLA idénticos o no y, familiares o no). En general, podemos decir que el trasplante alogénico es más curativo, (índice de recaída en primera remisión completa en alogénico 25%, en autólogo 52%), pero presenta una mayor mortalidad (en primera remisión completa alogénico de hermano HLA idéntico 10%, autólogo menor del 5%). El alogénico requiere un hermano HLA idéntico y una edad inferior a 45 años³⁴, si bien se puede realizar a partir de donantes no emparentados, tras búsqueda en el registro internacional de donantes de médula ósea y, existen diversas metodologías que permiten la realización de trasplantes en pacientes mayores de esa edad. La supervivencia a los 3 años en pacientes sometidos a trasplante alogénico de hermano HLA idéntico trasplantados en primera remisión completa es 60% en LAM y 52% en LAL. En pacientes en primera remisión completa a los que se les realiza un autotrasplante, la supervivencia a los 3 años es 55% para LAM y 43% para LAL³⁵; en fases más avanzadas de la enfermedad los resultados son muy inferiores. Las complicaciones que se presentan en ambos tipos de trasplante son diferentes. En autotrasplante, las complicaciones más importantes son las infecciones determinadas por la inmunosupresión debida al trasplante. En general, se considera que la inmunidad está recuperada al año de realizado el trasplante. El trasplante alogénico tiene un mayor riesgo infeccioso, dado que en él, se unen la inmunosupresión debida al trasplante y la motivada por los tratamientos inmunosupresores. En circunstancias ideales, la recuperación plena es a los 18 meses, pero en caso de que se presente enfermedad injerto contra huésped crónica la recuperación no será completa hasta que ésta finalice. Otra complicación muy importante del trasplante alogénico y, que condiciona la mayor mortalidad de éste, es la enfermedad injerto contra huésped, que es debida a una reacción de los linfocitos del donante frente a antígenos propios del receptor. Hay 2 formas, la aguda que se presenta en los primeros 100 días tras el trasplante y cursa con eritema cutáneo, diarrea y colostasis y, la crónica que aparece a partir de los 100 días tras el trasplante y se manifiesta por un cuadro cutáneo semejante a la esclerodermia, un síndrome seco, colostasis, manifestaciones autoinmunes e inmunodeficiencia.

En los pacientes trasplantados será un signo de alarma la aparición de fiebre que requerirá el traslado a un centro hospitalario y en trasplante alogénicos las manifestaciones de enfermedad injerto contra huésped.

BIBLIOGRAFÍA

- Greer JP, Kinney M. Acute nonlymphocytic leukemia. En: Lee R, Bithell T, Foerster J, Athens J, Lukens J, eds. *Wintrobe's clinical hematology* 9th edition. Pensilvania: Lea & Finger; 1993. p. 1920-46.
- Taylor GM. The genetics of human leukemia. En: Whittaker JA, Delamore IW, eds. *Leukemia*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987. p.39-63.
- Nordlinger R, Jarvholm. Environmental exposure to gasoline and leukemia in children and young adults, an ecologic study. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 57-60.
- Ross JA, Potter JD, Reaman GH, Pendergrass TW, Robison LL. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): A report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control*. 1996;7:581-90.
- Jarret O. Pathogenesis of feline leukemia virus-related disease. En Goldman JM, Jarret O, eds. *Mechanisms of viral leukemogenesis*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984. p.135-54.
- Alexander FE, Chan LC, Lam TH, Yueng P, Leung NK, Ha SY, et al. Clustering of childhood leukemia in Hong Kong: association with childhood peak and common acute lymphoblastic leukemia and with population mixing. *Br J Cancer* 1997 ; 75: 457-63.
- Chen R, Iscovich J, Goldbourt U. Clustering of leukemia cases in a city of Israel. *Stat Med* 1997;16:1873-87.
- Swensen AR, Ross JA, Severson RK, Pollock BH, Robinson LL. The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia: exploring the potential relationship with socioeconomic status. *Cancer* 1997;79:2045-51.
- Rego EM, Garcia AB, Vaina SR, Falcao RP. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Brazilian patients. *Leuk Res* 1996;20:349-55.
- Smith MA, Simon R, Strickler HD, McQuillan G, Ries LA, Linet MS. Evidence that childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control* 1998;9:237-9.
- Badrinath P, Day NE, Stockton D. Seasonality in the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer*. 1997;75:1711-3.
- Green LM, Miller AB, Villeneuve PJ, Agnew DA, Greenberg MJ, Li J, et al. A case control study of childhood leukemia in southern Ontario, Canada and exposure to magnetic fields in residence. *Int J Cancer* 1999; 82:161-70.
- Baris D, Linet MS, Tarone RB, Kleinerman RA, Hatch EE, Kaune WT, et al. Residential exposure to magnetic fields: an empirical examination of alternative measurement strategies. *Occup Environ Med* 1999;56:562-6.
- Mandel R, Vic P, Nelken B, Mazingue F, Robert Y, Farriaux JP. Vertebral compression revealing acute lymphoblastic leukemia. *Arch Pediatr* 1996;3:466-9.
- Lukens JN. Acute lymphocytic leukemia. En: Lee R, Bithell T, Foerster J, Athens J, Lukens JN, eds. *Wintrobe's clinical hematology* 9th edition. Pensilvania : Lea & Finger; 1993. p. 1892-919.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-8.
- Bene MC, Castoldy G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995; 9: 1783-6.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. a report of the French-American-British cooperative group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 626-9.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megacaryocytic lineage (M7). *Ann Intern Med* 1985; 103: 460-2.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). *Br J Haematol* 1991; 78: 325-9.
- First MIC Cooperative Study Group: morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of acute lymphoblastic leukemias. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 23: 189-197.
- Second MIC Cooperative Study Group: morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of acute myeloid leukemias. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 68: 487-494.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebald J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
- Review. Detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia: methodologies, clinical and biological significance. *Br J Haematol* 1999; 106: 578-90.
- Ottman O, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized trial. *Blood* 1995; 86: 444-50.
- Pui C-H, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605-615.
- Larson RA, Dodge BK, Burns CP, Lee EJ, Stonbe RM, Schulman P, et al. A five- drugs remission-induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group Study. *Blood* 1995; 85: 2025-2037.
- Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon ME. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by duanorubicin. *Nouv Rev Franc Hematol* 1973;41:489-496.
- Huang M, Ye YC, Chai JR, Lu XJ, Zhou L, Gu LJ, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72:567-72.
- Sanz MA, Martín G. Leucemia promielocítica aguda. *Progresos diagnósticos y terapéuticos. Hematol Citocinas Inmunoter Ter Cel* 2000 3; 165-74.
- Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, Berger R, Fenau P, Degos L. All trans retinoic acid as a differentiating therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinic results. *Blood* 1990;76:1704-9.
- Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY, et al. Use of arsenic trioxide (As2O3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997; 89: 3354-60.
- Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J. Special report. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 24: 231-45.
- Goldman JM, Smith N, Niethammer D, Gratwohl A. Special report. allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 21:1-7.
- International Bone Marrow Transplant Registry / Autologous Bone & Marrow Transplant Registry. Report on state of the art in blood and marrow transplantation- the IBMTR/ABMTR summary slides with guide. 2000;7 issue 1.