

## OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Al terminar este capítulo, el lector podrá:

- 1 Distinguir entre las alteraciones clonales hemáticas y las neoplasias.
- 2 Comparar las leucemias en términos de su incidencia, alteraciones fisiológicas, manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico.
- 3 Usar el proceso de enfermería como marco para la atención de pacientes con leucemia aguda.
- 4 Comparar las alteraciones mieloproliferativas en términos de su incidencia, manifestaciones clínicas, tratamiento, complicaciones y pronóstico.
- 5 Describir la atención de enfermería de pacientes con linfoma o mieloma múltiple.

## GLOSARIO

**Adenopatía:** agrandamiento de uno o varios ganglios linfáticos.

**Angiogénesis:** formación de nuevos vasos sanguíneos.

**Apoptosis:** muerte celular programada.

**Células blásticas:** leucocitos primitivos.

**Células madre:** células primitivas, capaces de autorreplicación y diferenciación en células madre mieloides o linfoides.

**Citocinas:** proteínas producidas por los leucocitos que son vitales para la regulación de la hematopoyesis, la apoptosis y la respuesta inmunitaria.

**Clon:** proliferación de la misma célula de origen para que las descendientes sean idénticas a la de origen.

**Eritrocito:** componente celular de la sangre implicado en el transporte de oxígeno y dióxido de carbono (sinónimo de *glóbulo rojo*).

**Eritrosedimentación:** prueba de laboratorio que mide la velocidad de sedimentación de eritrocitos; su aumento es indicación de inflamación; también llamada *velocidad de sedimentación globular*.

**Esplenomegalia:** agrandamiento del bazo.

**Fagocitosis:** proceso de ingestión celular y digestión de cuerpos extraños.

**Glóbulo blanco:** sinónimo de *leucocito*.

**Granulocito:** leucocito granulado (neutrófilos, eosinófilos, basófilos); término a veces usado como sinónimo de *neutrófilo*.

**Hematopoyesis:** proceso complejo de formación y maduración de las células sanguíneas.

**Leucemia:** proliferación descontrolada de leucocitos, a menudo inmaduros.

**Leucocito:** uno de varios componentes celulares de la sangre implicados en la defensa del cuerpo; los subtipos incluyen neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos (sinónimo de *glóbulo blanco*).

**Leucopenia:** número de leucocitos en la circulación menor al normal.

**Linfocito:** tipo de leucocito implicado en las funciones inmunitarias.

**Linfoide:** perteneciente a los linfocitos.

**Lisis:** destrucción celular.

**Mieloide:** perteneciente a las células sanguíneas no linfoides que se diferencian en eritrocitos, plaquetas, macrófagos, mastocitos y diversos leucocitos.

**Monocito:** leucocito de gran tamaño que se convierte en macrófago cuando sale de la circulación y se mueve hacia los tejidos del cuerpo.

**Neoplasia asintomática:** cáncer de crecimiento lento que a menudo permanece localizado o causa pocos síntomas.

**Neutrófilo:** leucocito completamente maduro capaz de realizar fagocitosis; defensa primaria frente a las infecciones bacterianas.

**Neutropenia:** número de neutrófilos menor que el normal.

**Pancitopenia:** reducción anómala del número de leucocitos, eritrocitos y plaquetas.

**Petequia:** pequeñas hemorragias capilares.

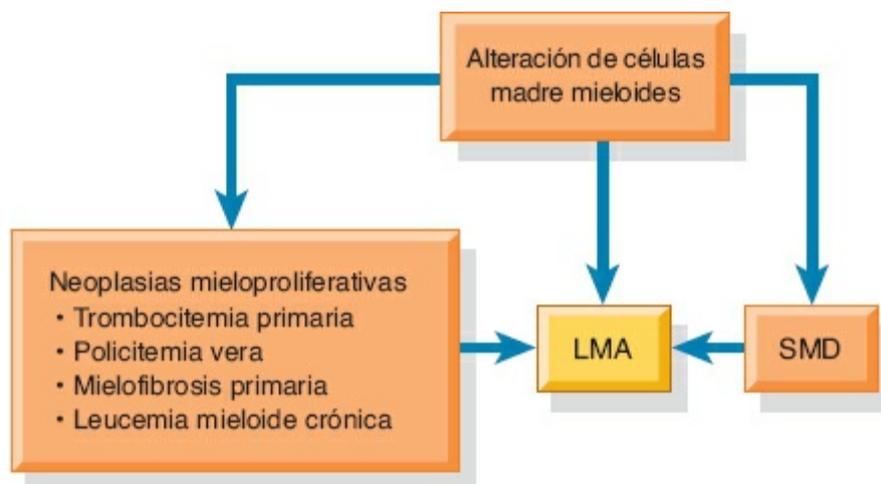
**Recuento absoluto de neutrófilos (RAN):** cálculo del número de neutrófilos circulantes, derivados del total de leucocitos y el porcentaje de neutrófilos en el campo visual de un microscopio.

**Reticulocito:** eritrocito ligeramente inmaduro, en general sólo el 1% del total de eritrocitos circulantes.

**Trombocitopenia:** número de plaquetas menor que el normal.

**Trombocitosis:** número de plaquetas mayor que el normal.

La **hematopoyesis** se caracteriza por una renovación rápida y continua de las células sanguíneas. En general, la producción de células sanguíneas específicas a partir de sus **células madre** precursoras es regulada de manera cuidadosa de acuerdo con las necesidades del organismo. Si los mecanismos que controlan la producción de estas células se alteran, éstas pueden proliferar en exceso, como en el desarrollo de las neoplasias hemáticas. Al igual que con las alteraciones no malignas, los procesos fisiopatológicos que subyacen al desarrollo de las neoplasias hemáticas son complejos. Comprender estos procesos y la justificación de los tratamientos es importante para que el personal pueda evaluar, vigilar, capacitar e intervenir de forma correcta a los pacientes con neoplasias hemáticas.



**Figura 34-1 •** Desarrollo de las neoplasias mieloides. Los cambios dentro de la célula madre mieloide pueden causar el desarrollo de neoplasias proliferativas o, en el caso del síndrome mielodisplásico (SMD), displásicas. Aunque cualquier neoplasia mieloide de crecimiento lento puede transformarse en una afección maligna (p. ej., leucemia mieloide aguda [LMA]), en la mayoría de los casos no ocurre. Por ejemplo, la incidencia de transformación a partir de una trombocitopenia primaria es muy baja, pero es mucho más alta cuando se trata de una mielofibrosis primaria. La incidencia real de la transformación sigue cambiando a medida que el tratamiento se vuelve más eficaz, como en el caso de la leucemia mieloide crónica. Se debe tener en cuenta que la LMA puede surgir directamente de una célula madre mieloide alterada; no necesita evolucionar a partir de una neoplasia asintomática y lenta preexistente. Situaciones similares se presentan con el desarrollo de la neoplasia linfóide.

Las neoplasias hematopoyéticas a menudo se clasifican de acuerdo con las células implicadas. Una **leucemia** es una proliferación neoplásica de un tipo celular particular (granulocitos, **linfocitos** o, con poca frecuencia, eritrocitos o megacariocitos). El defecto se origina en una célula madre hematopoyética, una célula madre mielóide o una linfoide. Los *linfomas* son neoplasias de tejido linfoide, en general derivadas de linfocitos B. El *mieloma múltiple* es una neoplasia de la forma más madura de linfocito B: la célula plasmática.

---

## ALTERACIONES CLONALES DE LAS CÉLULAS MADRE

---

En algunas neoplasias hemáticas puede haber mecanismos de control hematopoyético que permiten seguir produciendo cantidades adecuadas de células sanguíneas normales. Estos casos se conocen como **neoplasias asintomáticas** o de crecimiento lento, en las que aumentan en número unas células producidas a partir de un clon, las cuales tienen todas el mismo genotipo (véase el [cap. 8](#) para un análisis más detallado de los genotipos). No obstante, en algún momento, los mecanismos de control pueden fracasar y el **clon** “silencioso” puede evolucionar a uno más maligno.

Sin embargo, no todas las neoplasias surgen de una neoplasia asintomática o “silenciosa”. Más bien, pueden evolucionar directamente de cambios en una célula madre. De manera similar, no todas las neoplasias asintomáticas evolucionan finalmente a una sintomática. No obstante, tal evolución es posible para prácticamente cualquier alteración clonal. La [figura 34-1](#) ilustra este concepto para las alteraciones de células madre mieloides. Afecciones neoplásicas similares derivan de alteraciones dentro de las células madre linfoides (Shlush y Minden, 2015). Véase el análisis posterior sobre las enfermedades específicas de la [figura 34-1](#).

---

## LEUCEMIA

---

El término *leucocitosis* se refiere a un aumento en el número de **leucocitos** (glóbulos blancos) en la circulación. En general, sólo un tipo celular específico aumenta en cantidad. Como las proporciones de diversos tipos de leucocitos (eosinófilos, basófilos, monocitos) son pequeñas, un incremento en otros tipos puede ser suficientemente grande como para elevar el recuento total de leucocitos, en especial neutrófilos o linfocitos. Aunque la leucocitosis puede ser una respuesta normal a una mayor necesidad (p. ej., en una infección aguda), el número de leucocitos debe disminuir a medida que lo hace la necesidad fisiológica. Una elevación prolongada o progresiva en los leucocitos es anómala y debe evaluarse. Una causa importante de leucocitosis persistente son las neoplasias de origen hemático, también conocidas como **leucemias**.

La característica habitual de las leucemias es la proliferación no regulada de leucocitos en la médula ósea. En las formas agudas (o las etapas tardías de las formas crónicas), la proliferación de células leucémicas deja poco espacio para la producción celular normal. También puede haber una proliferación de este tipo de células en el

hígado y el bazo, lo que se conoce como *hematopoyesis extramedular*. Con las formas agudas, puede haber infiltración de células leucémicas en otros órganos, como las meninges, los ganglios linfáticos, las encías y la piel. La causa de la leucemia no se conoce por completo, pero se sabe que la exposición a radiaciones o productos químicos, ciertas alteraciones genéticas e infecciones víricas son factores de riesgo para algunos tipos de leucemia. El daño en la médula ósea por la radiación pélvica o ciertos tipos de fármacos quimioterápicos pueden causar leucemia aguda, que suele presentarse años después del tratamiento para otra neoplasia maligna (Leukemia & Lymphoma Society, 2015a).

Las leucemias se clasifican con frecuencia según la línea de células madre implicada, sea **linfoide** (células madre que producen linfocitos) o **mieloide** (células madre que producen células sanguíneas no linfoides).

En la leucemia crónica, los síntomas evolucionan a lo largo de un período de meses a años, y casi todos los leucocitos que se producen son maduros. La leucemia crónica progresa de manera más lenta, por lo que el curso de la enfermedad puede durar algunos años.

## Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) es el resultado de un defecto en una célula madre hematopoyética que se diferencia en todas las células mieloides: **monocitos**, **granulocitos** (p. ej., **neutrófilos**, basófilos, eosinófilos), eritrocitos y plaquetas. Cualquier grupo etario puede verse afectado, aunque rara vez se presenta antes de los 45 años, y la incidencia aumenta con la edad, con una incidencia máxima a los 67 años (American Cancer Society [ACS], 2014a). La LMA es la leucemia no linfocítica que se presenta con mayor frecuencia.

El pronóstico y las tasas de supervivencia son sumamente variables. Los factores que influyen en un resultado más positivo son edad más joven en el momento del diagnóstico, alteraciones citogenéticas más favorables (que están fuertemente asociadas con una edad más joven) y pocos problemas de salud concurrentes (leves). Por el contrario, las personas con enfermedades concomitantes graves, de mayor edad, con características citogenéticas consideradas adversas, o débiles, tienen más probabilidades para un mal pronóstico. La LMA que evoluciona a partir de una enfermedad mieloide clonal preexistente o de un tratamiento citotóxico previo para otra enfermedad maligna o inmunitaria también se asocia con un peor pronóstico (Liesveld y Lichtman, 2016).

Antes del desarrollo del tratamiento quimioterápico para la LMA, la tasa de supervivencia promedio era sólo de 6 semanas. Si bien las transfusiones de plaquetas y la quimioterapia intensiva han mejorado notablemente estas estadísticas, las tasas de supervivencia aún son subóptimas. Los datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) del National Cancer Institute establecieron tasas de supervivencia a 5 años del 56% para los menores de 45 años de edad, 39% para quienes tienen 45-54 años, 27% para los que tienen 55-64 años, 11% para aquellos con 65-74 años y menos del 2% para los mayores de 75 años (Liesveld y Lichtman, 2016). A pesar de estas estadísticas desalentadoras, la cura es posible para algunas

personas, ya sea con un trasplante de células madre o con quimioterapia. Por lo general, la muerte se debe a una infección o a hemorragia.

### Manifestaciones clínicas

La LMA se presenta sin previo aviso, y los síntomas suelen manifestarse en un período de semanas. Los signos y síntomas son el resultado de la producción insuficiente de células sanguíneas normales. La fiebre y la infección se deben a la **neutropenia** (recuento bajo de neutrófilos); la debilidad y el cansancio, la disnea de esfuerzo y la palidez, a la anemia; y las petequias, las equimosis y las tendencias hemorrágicas, a la trombocitopenia. La proliferación de células leucémicas dentro de los órganos conduce a una variedad de síntomas adicionales: dolor por aumento en el tamaño del hígado o el bazo, hiperplasia de las encías y dolor óseo debido a la expansión de la médula ósea (fig. 34-2). Las **petequias** (máculas rojas o moradas hemorrágicas puntiformes en la piel) o equimosis (moretones) en la piel son frecuentes (véase la fig. 33-4 en el cap. 33); en ocasiones, también se observan infiltrados leucémicos (fig. 34-3). Las células leucémicas también pueden infiltrar las encías o los espacios sinoviales de las articulaciones. Las **linfadenopatías** (agrandamiento de los ganglios linfáticos) y la **esplenomegalia** (agrandamiento del bazo) son infrecuentes. Puede haber fiebre y no siempre se debe a una infección.

### Valoración y hallazgos diagnósticos

El hemograma muestra una disminución tanto en los eritrocitos como en las plaquetas. Aunque el recuento total de leucocitos puede ser bajo, normal o alto, el porcentaje de células normales en general está muy disminuido. Un análisis de médula ósea muestra un exceso (más del 20%) de leucocitos inmaduros, llamados **células blásticas**; éste es el sello distintivo del diagnóstico. Además, la LMA se puede clasificar en siete subgrupos diferentes en función de la citogenética, la histología y la morfología de los blastos. El pronóstico real varía un poco entre los subgrupos y según la extensión de las anomalías citogenéticas y las mutaciones génicas, aunque el curso clínico y el tratamiento difieren sustancialmente con un solo subtipo. Los pacientes con el subtipo de LMA específico conocido como *leucemia promielocítica aguda* (LPA o LMA-M3) tienen más episodios hemorrágicos potencialmente mortales porque padecen coagulopatías subyacentes y una mayor incidencia de coagulación intravascular diseminada (CID); sin embargo, el potencial para curar esta forma de LMA es alto (Coombs, Tavakkoli y Tallman, 2015).



**Figura 34-2** • Infiltración gingival de células leucémicas en un paciente con leucemia mieloide aguda. De: Greer, J. P., Foerster, J., Rodgers, G. M., y cols. (2009). *Wintrobe's clinical hematology* (12th ed., Fig. 72.8, p. 1680). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.



**Figura 34-3** • Leucemia cutánea. Infiltración de células leucémicas en la piel en la superficie extensora de los antebrazos. Reproducido con autorización de: *Stedman's Medical Dictionary*. Copyright 2008 Lippincott Williams & Wilkins.

### **Tratamiento médico**

A pesar de los avances en la comprensión de la biología de la LMA, no ha habido

avances sustanciales en las tasas de respuesta terapéutica y supervivencia durante décadas, con la excepción de los avances realizados en el tratamiento de la LPA (véase el análisis posterior). Incluso para los pacientes con subtipos de LMA que no se han beneficiado de avances terapéuticos importantes, la cura aún es posible. El objetivo general del tratamiento es lograr la remisión total, en la cual no hay evidencia de leucemia residual en la médula ósea. Se intenta alcanzar la remisión mediante la administración intensiva de quimioterapia, llamada *tratamiento de inducción*, que suele requerir hospitalización durante varias semanas. Por lo general, el tratamiento de inducción implica altas dosis de citarabina y daunorrubicina, idarrubicina o mitoxantrona; a veces, se agrega etopósido al esquema. La elección de los fármacos se basa en el estado físico del paciente y el antecedente de un esquema antineoplásico previo. Los pacientes ancianos (especialmente los mayores de 70 años de edad) tienden a no tolerar el tratamiento estándar. El tratamiento de baja intensidad (que utiliza agentes hipometilantes, dosis bajas de citarabina o hidroxiurea) puede prolongar la supervivencia de alguna manera sin un incremento significativo de la toxicidad más allá de la enfermedad subyacente (Erba, 2015).

El tratamiento de la LPA gira en torno al tratamiento de inducción con el agente diferenciador ácido todo-trans-retinoico (ATRA), que induce a las células blásticas promielocíticas a diferenciarse, impidiendo así que los blastos se diferencien en una etapa inmadura. El ATRA suele combinarse con una formulación de arsénico (tríóxido de arsénico) y, en pacientes considerados de alto riesgo de recaída, una antraciclina convencional. Este esquema produce una tasa de respuesta muy alta y la cura es posible (Coombs, et al., 2015).

En la LMA, el objetivo del tratamiento de inducción es eliminar las células leucémicas; sin embargo, este método también se acompaña de la eliminación de tipos normales de células mieloides. Por lo tanto, el paciente desarrolla neutropenia intensa; un **recuento absoluto de neutrófilos (RAN;** un cálculo preciso del número de neutrófilos circulantes) de 0 no es poco frecuente. También son habituales la anemia y la trombocitopenia graves (un recuento de plaquetas menor de 5 000/mm<sup>3</sup>). Durante este tiempo, el paciente en general está muy enfermo, con infecciones bacterianas, micóticas y a veces víricas, sangrado y mucositis grave, que causa dolor, diarrea e incapacidad para mantener una nutrición adecuada. El tratamiento consiste en administrar hemoderivados (concentrados eritrocitarios y plaquetas) y tratar las infecciones con prontitud. El uso de factores de crecimiento granulocítico, ya sea factor estimulante de colonias de los granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*; filgrastim) o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; sargramostim), puede acortar el período de neutropenia al estimular la médula ósea para producir leucocitos rápidamente; estos agentes no parecen aumentar el riesgo de producir más células leucémicas (Kam, Yiu, Loh, et al., 2015).

Cuando el paciente se ha recuperado del tratamiento de inducción (los recuentos de neutrófilos y plaquetas han vuelto a la normalidad y se ha resuelto cualquier infección), se administra tratamiento de consolidación para eliminar cualquier célula leucémica residual que no sea clínicamente detectable y reducir la posibilidad de recidiva. Se usan múltiples esquemas de ciclos terapéuticos de diversos fármacos, que

en general contienen alguna forma de citarabina. Como la cantidad de células de leucemia se reduce de manera drástica en este momento del tratamiento, la toxicidad asociada con el tratamiento es menor (Schiffer, 2014).

Otra opción terapéutica intensiva es el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Cuando se puede obtener una compatibilidad tisular adecuada, el paciente es sometido a un esquema quimioterápico aún más intensivo (a veces en combinación con radioterapia) con el objetivo terapéutico de destruir la función hematopoyética de la médula ósea del paciente. Después, el paciente es “rescatado” con la infusión de las células madre del donante para reiniciar la producción de células sanguíneas. Los pacientes sometidos a un TCMH tienen un riesgo significativo de infección y enfermedad de injerto contra hospedero (en la que los linfocitos del donante reconocen el cuerpo del paciente como “extraño” y producen reacciones para atacar al hospedero “extraño”, es decir, al paciente). El uso y el momento más adecuados para el TCMH siguen sin estar claros. Los pacientes con peor pronóstico pueden beneficiarse del TCMH precoz; aquellos con un buen pronóstico pueden no necesitar ningún tipo de trasplante (véase el [cap. 15](#) para un análisis sobre la atención de enfermería en el TCMH).

Otra opción importante que puede considerar el paciente es el tratamiento sintomático. De hecho, el tratamiento sintomático puede ser la única opción si el paciente tiene enfermedades asociadas graves, como una función cardíaca, pulmonar, renal o hepática extremadamente deficiente, tiene edad mayor o debilidad. En estos casos, no se utiliza un tratamiento antileucémico intensivo; en ocasiones, la hidroxiurea o los fármacos hipometilantes, como la azacitidina, pueden utilizarse durante cierto tiempo para controlar el aumento de las células blásticas. Por lo regular, se trata a los individuos con antimicrobianos y transfusiones según la necesidad. Este abordaje terapéutico proporciona a la persona un tiempo adicional fuera del hospital; sin embargo, la muerte se presenta con frecuencia en meses, en general por infecciones o hemorragias (véase el [cap. 16](#) para un análisis de la atención en pacientes terminales).

## Complicaciones

Las complicaciones de la LMA incluyen hemorragias e infecciones, que son las principales causas de muerte. El riesgo de hemorragia se asocia con el nivel y la duración de la deficiencia de plaquetas (**trombocitopenia**). El recuento bajo de plaquetas causa equimosis y petequias. También pueden producirse hemorragias graves cuando el recuento de plaquetas disminuye a menos de  $10\,000/\text{mm}^3$ . Los tipos de hemorragia más frecuentes incluyen digestivas, pulmonares, vaginales e intracraneales. Por razones indeterminadas, la fiebre y las infecciones también aumentan la probabilidad de sangrado. La CID es frecuente, en especial en los pacientes con LPA (Coombs, et al., 2015). Un recuento muy elevado de leucocitos (mayor de  $100\,000 \times 10^9/\text{L}$ ) puede causar estasis en la circulación cerebral o pulmonar.

Debido a la falta de granulocitos maduros y normales que ayuden a combatir las infecciones, los pacientes con leucemia son propensos a las infecciones. La

probabilidad de infección aumenta con el grado y la duración de la neutropenia; los recuentos de neutrófilos persistentemente menores de  $100/\text{mm}^3$  incrementan de forma drástica el riesgo de infecciones sistémicas. A medida que aumenta la duración de la neutropenia grave, también se incrementa el riesgo del paciente de desarrollar infecciones micóticas. Aún es difícil de tratar este tipo de infecciones a pesar del desarrollo de nuevos fármacos antimicóticos, en especial si el paciente tiene neutropenia persistente (Perfect, Hachem y Wingard, 2014). Sin embargo, se observó una mejoría en la reducción de la incidencia de enfermedades micóticas en un estudio que evaluó la eficacia del fármaco posaconazol como profilaxis antimicótica (Pagano, Verga, Busca, et al., 2014).

La destrucción masiva de células leucémicas mediante quimioterapia conduce a la liberación de electrólitos y líquidos intracelulares en la circulación sistémica. Se observan aumentos en las concentraciones de ácido úrico, potasio y fosfato; este proceso se conoce como **síndrome de lisis celular** (destrucción de las células) (véase el [cap. 15](#)). El aumento de las concentraciones de ácido úrico y fósforo hace que el paciente sea vulnerable a la formación de cálculos renales y al cólico renal, que puede progresar a un daño renal agudo. La hipercalcemia y la hipocalcemia pueden producir arritmias cardíacas, hipotensión, efectos neuromusculares, por ejemplo, calambres musculares, debilidad y espasmo/ tetania, así como confusión; también puede haber convulsiones. Los pacientes requieren ingerir gran cantidad de líquidos y profilaxis con alopurinol para evitar la cristalización del ácido úrico y la posterior formación de cálculos. Si es necesario, puede promoverse la degradación del ácido úrico mediante la administración de la enzima rasburicasa (Röllig y Ehninger, 2015).

h

Puede haber problemas digestivos por la infiltración de leucocitos anómalos en los órganos abdominales y por la toxicidad de los agentes quimioterápicos. La anorexia, las náuseas, los vómitos, la diarrea y la mucositis grave son frecuentes. Debido a los profundos efectos mielosupresores de la quimioterapia, la neutropenia y la trombocitopenia significativas suelen causar infecciones graves y un mayor riesgo de hemorragia.

## Atención de enfermería

La atención de enfermería del paciente con leucemia aguda se presenta al final del análisis sobre las leucemias en este capítulo.

## Leucemia mieloide crónica

La leucemia mieloide crónica (LMC) surge de una mutación en una célula madre mieloide. Se continúan produciendo células mieloides normales, pero hay un aumento patológico en la producción de formas de células blásticas. Por lo tanto, existe un amplio espectro de tipos de células dentro de la sangre, desde formas blásticas hasta neutrófilos maduros. Debido a que hay una proliferación descontrolada de células, la médula ósea se expande hacia las cavidades de los huesos largos, como el fémur, y las células también se forman en el hígado y el bazo (hematopoyesis extramedular), lo que provoca un agrandamiento de estos órganos que a veces es doloroso. La LMC

es el resultado de una traslocación cromosómica, en la que una sección del ácido desoxirribonucleico (ADN) es desplazada del cromosoma 22 al cromosoma 9. La ubicación específica de estos cambios está en el gen *BCR* en el cromosoma 22 y el gen *ABL* en el cromosoma 9. Cuando estos dos genes se fusionan (gen *BCR-ABL*), producen una proteína anómala (una proteína tirosina cinasa) que provoca que los leucocitos se dividan con rapidez. Este gen *BCR-ABL* está presente en prácticamente todos los pacientes que padecen esta enfermedad (ACS, 2015a).

La LMC representa el 10-15% de todas las leucemias. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 64 años; no suele presentarse en niños (ACS, 2015b). Gracias a los importantes avances en el tratamiento, los pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica tienen una mediana de expectativa de vida casi igual a la de la población general (Thompson, Kantarjian y Cortes, 2015).

### **Manifestaciones clínicas**

El cuadro clínico de la LMC es variable. Los pacientes pueden estar asintomáticos y la leucocitosis se detecta mediante un hemograma realizado por alguna causa no relacionada. Sin embargo, el recuento de leucocitos puede exceder los 100 000/mm<sup>3</sup>. Los individuos con recuentos de leucocitos extremadamente altos pueden presentar disnea o ligera confusión debido a la disminución de la perfusión a los pulmones y el cerebro por la leucostasis (el volumen excesivo de leucocitos inhibe el flujo sanguíneo a través de los capilares). La persona puede tener esplenomegalia y dolor y, en ocasiones, también el hígado puede estar agrandado y doloroso. Algunos pacientes tienen síntomas inespecíficos, como mal estado general, anorexia y pérdida de peso. No es frecuente hallar linfadenopatías. Existen tres etapas en la LMC: crónica, de transformación y crisis acelerada o blástica. Durante la fase crónica, los individuos presentan pocos síntomas y complicaciones de la enfermedad y los problemas con las infecciones y el sangrado son infrecuentes. Sin embargo, si la enfermedad pasa a la fase aguda (crisis blástica), es más difícil de tratar. Los pacientes presentan más síntomas y complicaciones a medida que progresa la enfermedad.

### **Tratamiento médico**

Los avances en la comprensión de la fisiopatología de la LMC a nivel molecular han llevado a cambios drásticos en el tratamiento. Una formulación oral de un inhibidor de la tirosina cinasa, el mesilato de imatinib, bloquea las señales dentro de las células leucémicas que expresan la proteína *BCR-ABL*, lo cual evita una serie de reacciones químicas que facilitan la división y el crecimiento celular. Otros inhibidores de tirosina cinasa (dasatinib o nilotinib) también están aprobados como tratamiento primario, cada uno con un perfil de toxicidad levemente diferente (aunque importante). El tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa puede inducir una remisión total a nivel celular e incluso molecular. Estos fármacos son metabolizados por la vía del citocromo P450, lo que significa que las interacciones medicamentosas son frecuentes. En particular, los antiácidos y el jugo (zumo) de toronja (pomelo) pueden limitar la absorción del fármaco; grandes dosis de paracetamol pueden causar

hepatotoxicidad. A pesar de las similitudes, cada agente tiene algunos efectos adversos únicos. El edema periorbitario es frecuente con el uso prolongado de imatinib. El dasatinib es muy mielosupresor y su uso conlleva un riesgo importante de derrame pleural y puede causar un intervalo QT prolongado; el nilotinib tiene más efectos cardiotoxicos, incluyendo arritmias y riesgo de muerte súbita (Hughes y White, 2013).

En aquellos casos en los que el imatinib tomado a dosis convencionales no causa una remisión molecular, o cuando esa remisión no se mantiene, se pueden considerar otras opciones de tratamiento. Puede aumentarse la dosis de imatinib (con un potencial incremento de la toxicidad) o usarse otro inhibidor del *BCR-ABL* (p. ej., dasatinib o nilotinib) o un TCMH.

La LMC es una enfermedad que potencialmente puede curarse con un TCMH en pacientes sanos menores de 65 años de edad. Sin embargo, con el desarrollo de los inhibidores de tirosina cinasa, el momento del trasplante está en duda. Los pacientes que reciben trasplante mientras están todavía en la fase crónica de la enfermedad tienen una mayor probabilidad de curación que aquellos que los reciben en la fase aguda. El uso del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa ha disminuido la necesidad de trasplante en la LMC (véase el [cap. 15](#) para obtener más información sobre el TCMH).

La fase de transformación puede ser lenta o rápida; marca el proceso de evolución (o transformación) a la forma aguda de la leucemia (crisis blástica). En la fase de transformación, el paciente puede quejarse de dolor óseo e informar fiebre (sin ningún signo evidente de infección) y pérdida de peso. Incluso con la quimioterapia, el bazo puede seguir aumentando su tamaño. La anemia y la trombocitopenia pueden empeorar; el hemograma muestra un aumento en el número de basófilos.

En la forma aguda de LMC (crisis blástica), la terapia puede parecerse al tratamiento de inducción empleado para la leucemia aguda, usando los mismos agentes que para la LMA o la leucemia linfocítica aguda (LLA). Los pacientes cuya enfermedad evoluciona a una crisis blástica “linfoide” tienen más probabilidades de poder reingresar a una fase crónica después del tratamiento de inducción. Para aquellos cuya enfermedad evoluciona a una LMA, el tratamiento ha sido bastante ineficaz para lograr una segunda fase crónica. Sin embargo, una dosis mayor de imatinib o dasatinib puede ser eficaz en las etapas finales de la LMC. En esta fase se producen infecciones y hemorragias potencialmente mortales.

## **Atención de enfermería**

Los avances en el tratamiento de la LMC han alterado la trayectoria de la enfermedad, desde una amenaza para la vida hasta una enfermedad crónica. Sin embargo, el personal de enfermería debe comprender que la eficacia de los fármacos utilizados para tratar la LMC depende de la capacidad del paciente para cumplir con el esquema farmacológico prescrito y de la vigilancia adecuada de la respuesta terapéutica.

Los agentes empleados para tratar la LMC pueden causar efectos adversos para el paciente que pueden ser difíciles de controlar. El cansancio, la astenia, el prurito, el dolor de cabeza, la erupción cutánea y el dolor bucofaríngeo son efectos adversos

frecuentes que a menudo es posible tratar de manera eficaz con la intervención de enfermería (Coleman, 2014).

Se realizan análisis de sangre mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) específica para detectar la presencia de *BCR-ABL* a intervalos regulares y evaluar una respuesta molecular importante. La respuesta molecular significativa es el punto de referencia para determinar la eficacia terapéutica y la necesidad de cambiar a un fármaco diferente (Deninger, 2015). Sin embargo, los estudios han documentado la falta de cumplimiento de esta evaluación, desde tasas menores del 40% (Goldberg, 2015) hasta sólo el 21% en los primeros 3 meses de tratamiento (Di Bella, Bhowmik, Bhor, et al., 2015).

El cumplimiento del tratamiento es fundamental para lograr resultados óptimos. Diversos estudios han documentado tasas de cumplimiento subóptimas al tomar los inhibidores de la tirosina cinasa según lo prescrito. Un estudio de gran tamaño realizado en Italia informó una tasa de realización total autoinformada de sólo el 60% (Breccia, Efficace, Sica, et al., 2015). En ese estudio, olvidarse de tomar el medicamento fue la razón más frecuentemente informada para la reducción del cumplimiento. Se realizó una revisión de 34 estudios para determinar mejor las tasas de cumplimiento del tratamiento y los problemas asociados con el escaso cumplimiento en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (Hall, Paul, Bryant, et al., 2016). En esta revisión, el 100% de las tasas de cumplimiento variaron del 20 al 53%. Los investigadores exploraron los factores asociados con la reducción del cumplimiento, gran cantidad de los cuales tienen una relevancia importante para el personal de enfermería y se describen en la [tabla 34-1](#).

Estos datos resaltan la importancia de que el personal instruya a los pacientes y los ayude a identificar métodos para recordar tomar sus medicamentos, controlar los efectos adversos y renovar a tiempo los fármacos recetados. Además, el personal de enfermería debe alentar a los pacientes a conversar sobre cuestiones de interés que interfieran con el cumplimiento del tratamiento prescrito. Como el cumplimiento puede empeorar con el tiempo, es importante que el personal continúe evaluando a los pacientes en busca de factores de riesgo que puedan deteriorarlo y abordarlos de manera proactiva. Para facilitar este proceso, es fundamental comprender que el paciente es el único responsable de sus propios cuidados y enfocarse en las intervenciones educativas para mejorar la capacidad para pensar de manera crítica (Coleman, 2014).

## Leucemia linfocítica aguda

La LLA se produce por una proliferación descontrolada de células inmaduras (linfoblastos) derivadas de una célula madre linfoide. La célula causal es un precursor de linfocitos B en aproximadamente el 75% de los casos; la LLA de linfocitos T es responsable del 25% de los casos. La traslocación *BCR-ABL* (véase el análisis previo sobre LMC) se encuentra en el 20% de las células blásticas. La LLA es más frecuente en los niños pequeños, y los niños la padecen más a menudo que las niñas; la incidencia máxima es a los 4 años de edad. Después de los 15 años de edad es relativamente infrecuente, hasta los 50 años, cuando la incidencia vuelve a aumentar

(Larson y Richard, 2016).

La LLA responde bien al tratamiento; las tasas de remisión o respuesta completa son de casi el 85% para los adultos (DeAn-gelo, 2015). El aumento de la edad parece estar asociado con una reducción de la supervivencia; la tasa de supervivencia libre de sucesos a 5 años es de más del 85% para los niños, mientras que la tasa de supervivencia sin complicaciones a los 3 años desciende a menos del 45% para los adultos (DeAngelo, 2015). Si se produce una recidiva, la reanudación del tratamiento de inducción a menudo puede lograr una segunda remisión total, pero la duración de la respuesta suele ser breve. Sin embargo, el TCMH puede ser exitoso incluso después de una segunda recidiva, en especial en ciertos subconjuntos de pacientes (p. ej., aquellos con LLA positivos para el cromosoma Filadelfia [Ph+ ALL]).

## Manifestaciones clínicas

Los linfocitos inmaduros proliferan en la médula ósea e impiden el desarrollo de las células mieloides normales. Como resultado, se inhibe la hematopoyesis normal, dando como resultado una reducción en la cantidad de granulocitos, eritrocitos y plaquetas. Los recuentos de leucocitos pueden ser bajos o altos, pero siempre hay una alta proporción de células inmaduras. Las manifestaciones de la infiltración de células leucémicas en otros órganos son más frecuentes con la LLA que con otras formas de leucemia e incluyen hígado o bazo agrandados y dolorosos y dolor óseo. El sistema nervioso central (SNC) es con frecuencia un sitio diana para las células leucémicas; por lo tanto, los pacientes pueden presentar parálisis de los nervios craneales o cefaleas y vómitos debido a la afectación meníngea. Otros sitios extraganglionares son los testículos y las mamas.



**TABLA 34-1** Factores de riesgo asociados con un menor cumplimiento del tratamiento oral para la LMC

Categoría del factor de riesgo	Factor de riesgo	Intervenciones de enfermería
Características del paciente	Menor nivel educativo (menor que secundaria)	Determinar junto con los pacientes las barreras percibidas relacionadas con la administración de los fármacos  Desarrollar la posología para los fármacos con el paciente; usar el reloj con alarma para alertar al paciente cuándo tomar los fármacos  Proporcionar información relevante en un formato comprensible para el paciente
	Mayor autoinforme del estado funcional	
	Baja autoeficacia con respecto a la administración de fármacos <sup>a</sup>	
	No tomar los fármacos con las comidas <sup>a</sup>	
	Falta de conocimiento sobre la enfermedad y el tratamiento <sup>a</sup>	

Características sociales	Vivir solo <sup>a</sup>	Evaluar la necesidad de seguimiento telefónico, inicio de la atención domiciliaria
	Bajos niveles de apoyo social Nivel socioeconómico bajo	
Características de la enfermedad y el tratamiento	Mayor tiempo desde el diagnóstico Tasas más elevadas de efectos adversos relacionados con el tratamiento <sup>a</sup> Mayor número de complicaciones relacionadas con el cáncer <sup>a</sup> No participar en un estudio clínico <sup>a</sup>	Buscar efectos adversos Buscar complicaciones Informar al paciente por qué es recomendable que se inscriba a un estudio

<sup>a</sup>Indica un factor de riesgo susceptible de intervención de enfermería.

Adaptado de: Hall, A. E., Paul, C., Bryant, J., et al. (2016). To adhere or not to adhere: Rates and reasons of medication adherence in hematological cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 97(1), 247–262.

## Tratamiento médico

El objetivo terapéutico es obtener la remisión sin exceso de toxicidad con una recuperación hemática rápida para que se pueda administrar cualquier tratamiento adicional si es necesario. Debido a la heterogeneidad de la enfermedad, los planes terapéuticos dependen de los marcadores genéticos particulares y de los factores de riesgo del paciente, en especial la edad. Como la LLA invade a menudo el SNC, la quimioterapia intratecal preventiva o, con menor frecuencia, la irradiación craneal también son parte clave del plan terapéutico.

Los protocolos terapéuticos para la LLA tienden a ser complejos, con una amplia variedad de agentes quimioterápicos y esquemas de administración complicados. El resultado terapéutico esperado es la remisión total. Las células linfoides blásticas en general son muy sensibles a los corticoesteroides y a los alcaloides de la vinca; por lo tanto, estos fármacos son una parte integral del tratamiento de inducción inicial. Es preferible la dexametasona a la prednisona, ya que su toxicidad es mayor para las células linfoides y tiene mayor penetración en el SNC. En general, se incluye una antraciclina, a veces con asparaginasa. Una vez que un paciente está en remisión, se realizan pruebas especiales (inmunofenotipo, reordenamientos del gen de inmunoglobulina, genes del receptor de linfocitos T, pruebas moleculares) para buscar células leucémicas residuales; estas pruebas pueden detectar un mínimo de una célula leucémica de 10 000-100 000 células normales. Esta prueba en busca de enfermedad residual mínima es útil como indicador pronóstico. En función de estos resultados y la rapidez con que se logra la remisión, se establece un régimen de consolidación con diferentes combinaciones y dosis de los fármacos utilizados en el tratamiento de inducción; el objetivo de la consolidación es mejorar los resultados en pacientes con alto riesgo de recidiva. El TCMH puede tenerse en cuenta durante la remisión inicial si las características de la enfermedad y las pruebas sugieren que el riesgo de recidiva es alto (Mathisen, Kantarjian, Thomas, et al., 2013). En una enfermedad de riesgo promedio, el TCMH puede posponerse hasta el momento de la recidiva, en caso de que ocurra. El objetivo terapéutico en el momento de la recidiva es reiniciar el tratamiento para obtener una remisión y después pasar rápidamente al

TCMH (Mathisen, et al., 2013). El TCMH puede mejorar la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo; sin embargo, este beneficio potencial debe sopesarse con los riesgos asociados con el procedimiento, incluida la muerte y las complicaciones mórbidas a largo plazo (véase el [cap. 15](#)).

A pesar de su complejidad, el tratamiento se puede administrar en un entorno ambulatorio en algunas circunstancias hasta que aparezcan complicaciones graves. Los inhibidores de tirosina cinasa (p. ej., imatinib) parecen eficaces en los pacientes con la LLA Ph +; estos fármacos pueden usarse solos o en combinación con quimioterapia convencional (Chiaretti y Foà, 2015). En el contexto del tratamiento de rescate, se están utilizando anticuerpos monoclonales (MoAbs, *monoclonal antibodies*); para el tratamiento, se elige el anticuerpo específico contra el antígeno expresado en la célula blástica específica. Hay otros MoAbs bajo investigación (DeAngelo, 2015).

Los pacientes con LLA pueden experimentar algunos efectos adversos particulares del tratamiento. El uso de corticoesteroides para tratar la LLA aumenta la susceptibilidad del paciente a las infecciones; las víricas son frecuentes. En las personas tratadas que reciben quimioterapia con base en corticoesteroides puede producirse una necrosis avascular, lo mismo que con el trasplante. Los individuos tratados con asparaginasa tienen un mayor riesgo de trombosis. La toxicidad hepática también es frecuente y puede requerir el cese de fármacos de apoyo, como los inhibidores de la bomba de sodio-potasio y ciertos antibacterianos y antimicóticos.

## Atención de enfermería

La atención de enfermería del paciente con leucemia aguda se presentan al final de la sección de leucemia en este capítulo.

## Leucemia linfocítica crónica

La *leucemia linfocítica crónica* (LLC) es una neoplasia maligna frecuente en los ancianos y el tipo más habitual de leucemia adulta en el mundo occidental (Randhawa y Ferrajoli, 2016). El promedio de edad es de 72 años en el momento del diagnóstico (Awan y Byrd, 2016). La LLC no suele presentarse en los nativos americanos y es poco frecuente entre las personas de ascendencia asiática. A diferencia de otras formas de leucemia, la LLC tiene una fuerte predisposición familiar; la enfermedad puede presentarse en el 10% de aquellos con un pariente de primer o segundo grado con el mismo diagnóstico. Los veteranos de la guerra de Vietnam que estuvieron expuestos al “agente naranja” pueden estar en riesgo de desarrollar esta enfermedad, pero no existe un vínculo definitivo con otros pesticidas o exposición química. Mientras que numerosos pacientes tendrán una expectativa de vida normal, otros tendrán una muy corta debido a la naturaleza maligna de la enfermedad.

## Fisiopatología

La LLC deriva típicamente de un clon maligno de linfocitos B. La antes llamada LLC

de linfocitos T es infrecuente y ahora se reclasifica como leucemia prolinfocítica de linfocitos T (Hallek, 2015). A diferencia de las formas agudas de leucemia, la mayoría de las células leucémicas en la LLC son completamente maduras. Un posible mecanismo que explica esta oncogénesis es que estas células pueden escapar a la **apoptosis** (muerte celular programada), lo que conduce a la acumulación excesiva de las células en la médula y la circulación. Históricamente, la enfermedad se clasifica en tres o cuatro etapas según los dos sistemas de clasificación que se utilizan. En la etapa inicial, se observa un recuento elevado de linfocitos que puede exceder 100 000/mm<sup>3</sup>.

Como los linfocitos son pequeños, pueden pasar con facilidad a través de los capilares pequeños dentro de la circulación, y las complicaciones pulmonares y cerebrales de la leucocitosis (como se observa con las leucemias mieloides) en general no se encuentran en la LLC. Sin embargo, estas células suelen acumularse dentro de los ganglios linfáticos y el bazo. Si en menos de 12 meses se duplicó el número absoluto de linfocitos (tiempo de duplicación de los linfocitos), la enfermedad puede seguir un curso más grave.

La inmunofenotipificación de los linfocitos B circulantes es fundamental para establecer el diagnóstico, identificando la presencia de un clon maligno de estas células; también se usa para establecer el pronóstico (Hallek, 2015). Otros análisis citogenéticos y moleculares especiales (p. ej., hibridación fluorescente *in situ* [FISH, *fluorescence in situ hybridization*]) también se usan para guiar el pronóstico y el tratamiento. La microglobulina  $\beta$ -2, una proteína que se encuentra en la superficie de los linfocitos, se puede medir en el suero; una concentración elevada se asocia con un estadio clínico más avanzado y un peor pronóstico.

Puede haber complicaciones autoinmunitarias en cualquier etapa, ya sea anemia hemolítica autoinmunitaria o púrpura trombocitopénica idiopática. En el proceso autoinmunitario, el sistema reticuloendotelial destruye los propios eritrocitos o plaquetas del cuerpo. Los pacientes con LLC también tienen un mayor riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer; el riesgo es 2.2 veces mayor que la incidencia esperada según la base de datos SEER (Randhawa y Ferrajoli, 2016). El cáncer secundario en general implica piel, colon, pulmón, mama, próstata y riñón. Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan una transformación gradual de su enfermedad a una refractaria a la quimioterapia (transformación de leucemia prolinfocítica) (Awan y Byrd, 2016). Algunos sujetos presentan una transformación repentina a un linfoma muy grave, conocido como *transformación de Richter*; esta transformación se manifiesta con linfadenopatías de gran tamaño, esplenomegalia, empeoramiento de los síntomas B (véase el análisis posterior) y supervivencia de unos pocos meses a pesar del tratamiento.

## Manifestaciones clínicas

Gran cantidad de pacientes son asintomáticos y se diagnostican incidentalmente durante la exploración física de rutina o durante el tratamiento de otra enfermedad. Siempre se observa un aumento en el recuento de linfocitos (linfocitosis). Los recuentos de eritrocitos y plaquetas pueden ser normales o, en etapas posteriores de la enfermedad, disminuir. El agrandamiento de los ganglios linfáticos (linfadenopatías)

es frecuente; las linfadenopatías pueden ser grandes y algunas veces dolorosas (fig. 34-4). El bazo también puede estar agrandado (esplenomegalia).



**Figura 34-4** • Linfadenopatías masivas en un paciente con leucemia linfocítica crónica. Se debe tener en cuenta el agrandamiento del hígado y el bazo también. De: Tkachuk, D. C., & Hirschman, J. V. (2007). *Wintrobe's atlas of clinical hematology* (Fig. 5.1, p. 154). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Los pacientes con LLC pueden desarrollar “síntomas B”, una constelación de síntomas que incluyen fiebre, sudoración intensa (especialmente en la noche) y pérdida de peso involuntaria. La función de los linfocito T está alterada y puede ser la causa de la progresión del tumor y una mayor susceptibilidad a las neoplasias malignas e infecciones secundarias. Las infecciones mortales son particularmente frecuentes con la enfermedad avanzada, y son responsables del 50-60% de todas las muertes en esta población de pacientes (Randhawa y Ferrajoli, 2016). Las infecciones víricas, como el herpes zóster, pueden diseminarse de forma extensa. También se observan defectos en el sistema del complemento, lo que da como resultado un mayor riesgo de desarrollar infecciones por organismos encapsulados (p. ej., *Haemophilus influenzae*). Los pacientes deben someterse a una exploración cutánea integral anual (ya que la incidencia de cáncer de piel es mayor en este grupo), y se deben seguir las pautas de detección para otros tipos de cáncer, como el de mama, colorrectal, pulmonar y prostático (Randhawa y Ferrajoli, 2016).

## Tratamiento médico

Para los pacientes sin síntomas en el momento del diagnóstico, el abordaje tradicional de “observar y esperar” todavía se usa, incluso frente a marcadores genéticos asociados con un mal pronóstico (Stilgenbauer, 2015). Sin embargo, con el advenimiento de modalidades terapéuticas más modernas y de medios más sensibles para determinar el pronóstico, lograr una remisión total y erradicar incluso la enfermedad residual mínima en sujetos en las primeras etapas de la LLC lleva a una mejor supervivencia (Hallek, 2015). Como resultado, el tratamiento puede iniciarse antes en la trayectoria de la enfermedad; hay estudios clínicos en curso para evaluar una ventaja en la supervivencia con este método. Cuando se selecciona el tratamiento se consideran varios parámetros, incluidos el estadio clínico de la enfermedad, los síntomas asociados con ella, el estado funcional del paciente, el riesgo genético de mal pronóstico y el alcance de cualquier tratamiento previo y su eficacia (Hallek, 2015). El estado funcional es un factor complejo; en este contexto, incorpora la expectativa de vida del individuo independiente de la LLC (debido a otros problemas de salud), la capacidad de tolerar el tratamiento intensivo (donde la depuración de creatinina es muy importante) y la capacidad de realizar actividades de la vida cotidiana (Shanafelt, 2013). Las personas con buen estado funcional pueden tolerar en general un tratamiento intensivo y, a menudo, lograr una remisión total duradera. Mientras tanto, el objetivo terapéutico en aquellos con un estado físico más deteriorado se enfoca en el control de los síntomas molestos (p. ej., sudoración nocturna, linfadenopatías dolorosas).

El tratamiento de combinación, usando un anticuerpo inmunoterápico contra CD20 (p. ej., rituximab, ofatumumab u obinutuzumab) con agentes quimioterápicos (p. ej., fludarabina, ciclofosfamida, bendamustina y clorambucilo), en general es el tratamiento inicial; el estado funcional del paciente, como se describió antes, guía la selección del tratamiento específico. Cuando la enfermedad se acompaña de una delección del gen *TP53* o una mutación de este gen, la combinación de quimioinmunoterapia es en gran medida ineficaz. Sin embargo, hoy en día están disponibles dos inhibidores de cinasas, ibrutinib e idelalisib, que son eficaces en este contexto (Hallek, 2015).

La eficacia del tratamiento convencional debe equilibrarse con el riesgo de toxicidad (p. ej., los fármacos quimioterápicos fludarabina y ciclofosfamida suelen administrarse en combinación con el rituximab de MoAb). Este esquema puede producir remisiones que duran 5 años, pero tiene una alta tasa de toxicidad asociada (76%) (Shanafelt, 2013). Por el contrario, el clorambucilo tiene una remisión de 12 meses, pero la toxicidad asociada es insignificante. Estos datos enfatizan la importancia de determinar los objetivos terapéuticos con el paciente antes de implementarlo.

El principal efecto secundario de la fludarabina es la supresión prolongada de la médula ósea, que se manifiesta a través de períodos prolongados de neutropenia, linfopenia y trombocitopenia, que pone a los pacientes en riesgo de infecciones como *Pneumocystis jiroveci*, *Listeria*, micobacterias, virus herpes y citomegalovirus (CMV). El MoAb alemtuzumab se utiliza con frecuencia en combinación con otros fármacos quimioterápicos cuando la enfermedad es refractaria a la fludarabina, el

paciente tiene marcadores de pronóstico muy desfavorables o es necesario erradicar la enfermedad residual después del tratamiento inicial. El alemtuzumab apunta al antígeno CD52, que se encuentra en general en las células de la LLC y es eficaz para despejar la médula y la circulación de estas células sin afectar las células madre. Como el CD52 está presente en los linfocitos B y T, los individuos que reciben alemtuzumab tienen un riesgo significativo de infección; el uso profiláctico de fármacos antivirales y antibióticos (p. ej., trimetoprima-sulfametoxazol) es importante y debe continuar durante varios meses después de que finalice el tratamiento. La infección por CMV también es habitual con el alemtuzumab y la profilaxis es importante; entre los fármacos antivirales que suelen prescribirse, el vanciclovir es más eficaz que el aciclovir para tratar el CMV (Randhawa y Ferrajoli, 2016).

Prácticamente todos los pacientes con LLC tienen cifras bajas de inmunoglobulinas, y las infecciones bacterianas son frecuentes, independientemente del tratamiento. La inmunoglobulina i.v. (IGIV) puede administrarse a sujetos seleccionados con infección recurrente. Si bien los estudios no han demostrado una mejor supervivencia, la tasa de desarrollo de infecciones graves se reduce (Randhawa y Ferrajoli, 2016). Los pacientes con LLC deben recibir vacunas contra la neumonía y la influenza según lo indicado (véase el [cap. 23](#)). Las vacunas vivas deben evitarse.

Debido a la mayor edad de la mayoría de los pacientes con LLC, el trasplante puede no ser una opción, en especial si existen enfermedades asociadas significativas. Sin embargo, el TCMH alógeno puede ser eficaz en los pacientes con deleciones o mutaciones del P53 que, de otra manera, tienen un mal pronóstico. Las tasas de morbimortalidad siguen siendo altas (20%); por lo tanto, esta modalidad terapéutica puede reservarse para los pacientes con enfermedad de alto riesgo, menor edad y alto grado de compatibilidad del donante (Stilgenbauer, 2015).

## PROCESO DE ENFERMERÍA

### El paciente con leucemia linfocítica aguda

#### Valoración

Aunque el cuadro clínico varía con el tipo de leucemia y con el tratamiento implementado, los antecedentes de salud pueden revelar una gama de síntomas sutiles informados por el paciente antes de que el problema sea detectable en la exploración física. Si el paciente está hospitalizado, las exploraciones se deben realizar diariamente o con mayor frecuencia según se requiera. Debido a que los hallazgos físicos pueden ser inicialmente sutiles, es esencial una valoración exhaustiva y sistemática que incorpore todos los aparatos y sistemas del cuerpo. Por ejemplo, la tos seca, disnea leve y disminución de los ruidos respiratorios pueden ser signos de infección pulmonar. Sin embargo, la infección puede no verse al comienzo en la radiografía de tórax; la ausencia de neutrófilos demora la respuesta inflamatoria frente a la infección pulmonar, retrasando así los cambios radiográficos. Cuando se realizan evaluaciones seriadas, los hallazgos actuales se comparan con los previos para establecer mejorías o agravamientos. Las

valoraciones específicas por aparatos y sistemas se enumeran en las precauciones neutropénicas y de sangrado del [cuadro 15-7](#) del [capítulo 15](#).

El personal de enfermería también debe controlar los resultados de los estudios de laboratorio, incluyendo el seguimiento del recuento de leucocitos, RAN, hematócrito, plaquetas, concentración de creatinina y electrolitos, y pruebas de la coagulación y función hepática. Los resultados del cultivo deben informarse de inmediato para que el tratamiento antimicrobiano adecuado pueda iniciarse o modificarse.

## Diagnóstico

### DIAGNÓSTICOS DE ENFERMERÍA

Según los datos de la valoración, los principales diagnósticos de enfermería pueden incluir:

- Riesgos de infección o sangrado.
- Deterioro de la mucosa bucal debido a cambios en el revestimiento epitelial del tubo digestivo a causa de la quimioterapia o del uso prolongado de fármacos antimicrobianos.
- Desequilibrio nutricional: ingesta menor de los requerimientos corporales relacionada con el estado hipermetabólico, la anorexia, la mucositis, el dolor y las náuseas.
- Dolor agudo y molestias relacionados con la mucositis, infiltración leucocítica de tejidos sistémicos, fiebre e infecciones.
- Cansancio e intolerancia a la actividad relacionados con la anemia, las infecciones, la nutrición inadecuada y la falta de condición física.
- Riesgo de desequilibrio en el volumen hídrico relacionado con disfunción renal, diarrea, hemorragia, infección, aumento de la tasa metabólica, hipoproteinemia y necesidad de múltiples fármacos i.v. y hemoderivados.
- Déficit en el autocuidado (bañarse, vestirse, ir al baño) debido a cansancio y molestias.
- Ansiedad y duelo a causa de la incertidumbre sobre el futuro, la pérdida anticipada y las alteraciones en el rol.
- Riesgo de estrés espiritual.
- Conocimiento deficiente sobre el proceso de la enfermedad, el tratamiento, la atención de las complicaciones y las medidas de autocuidado.

### PROBLEMAS INTERDEPENDIENTES/POSIBLES COMPLICACIONES

Las complicaciones potenciales pueden incluir lo siguiente (véase el [cap. 15](#) para más análisis):

- Infecciones
- Sangrado/CID
- Disfunción renal
- Síndrome de lisis tumoral

## Planificación y objetivos

Los principales objetivos para el paciente pueden incluir ausencia de

complicaciones y dolor, logro y mantenimiento de una nutrición adecuada, tolerancia a la actividad, capacidad de proporcionar cuidados personales y aceptar el diagnóstico y pronóstico, imagen corporal positiva y comprensión del proceso de la enfermedad y su tratamiento.

## **Intervenciones de enfermería**

### **PREVENIR O CONTROLAR LA INFECCIÓN Y EL SANGRADO**

Las intervenciones de enfermería relacionadas con la reducción del riesgo de infección y hemorragia se enumeran en el [cuadro 15-7](#) del [capítulo 15](#).

### **TRATAR LA MUCOSITIS**

Aunque se hace hincapié en la mucosa bucal, toda la mucosa digestiva puede estar alterada, no sólo por los efectos de la quimioterapia, sino también por la administración prolongada de antibióticos (véase el [cap. 15](#) para la valoración y el tratamiento de la mucositis).

### **MEJORAR LA INGESTA NUTRICIONAL**

El proceso patológico puede aumentar la tasa metabólica y los requerimientos nutricionales del paciente. La ingesta nutricional a menudo se reduce debido al dolor y las molestias asociadas con la estomatitis. Alentar u ofrecer atención bucal antes y después de las comidas y administrar analgésicos antes de comer puede ayudar a mejorar la ingesta. Si se utilizan anestésicos orales, se debe advertir al paciente que mastique con extremo cuidado para evitar morder inadvertidamente la lengua o la mucosa bucal.

Las náuseas no deben interferir con la ingesta nutricional, ya que el tratamiento antiemético adecuado es muy eficaz. Sin embargo, las náuseas pueden ser consecuencia de la antibioticoterapia, por lo que es posible que aún se requiera tratamiento antiemético después de que se haya completado la quimioterapia.

Se toleran mejor las porciones pequeñas y frecuentes de alimentos de textura suave y temperatura moderada. Se pueden prescribir dietas bajas en microorganismos (evitando las frutas o vegetales sin cocer y las que no tienen una cáscara desprendible), aunque hay poca evidencia que respalde esta intervención (Foster, 2014). Con frecuencia, se usan suplementos nutricionales. El peso corporal diario (así como los ingresos y egresos) es útil para controlar el estado hídrico. Suelen ser útiles un recuento de calorías y las valoraciones nutricionales más formales. Se puede requerir alimentación parenteral para mantener una nutrición adecuada.

### **ALIVIAR EL DOLOR Y LAS MOLESTIAS**

La fiebre recurrente es frecuente en la leucemia aguda; a veces, se acompaña de escalofríos, que pueden ser intensos. Puede haber mialgias y artralgias. En general, se indica paracetamol para disminuir la fiebre, pero también aumenta la sudoración. Puede ser útil usar agua fría con esponja, pero se deben evitar las compresas de agua fría o hielo porque el calor no puede disiparse desde los vasos sanguíneos constreñidos. Las ropas de cama también necesitan cambios frecuentes. Un masaje

suave de espalda y hombros puede proporcionar comodidad.

La mucositis también puede provocar un malestar importante. Además de las prácticas de higiene bucal, la analgesia controlada por el paciente puede ser eficaz para controlar el dolor (véase el [cap. 12](#)). Con la excepción de la mucositis grave, la leucemia aguda se asocia con menor dolor que gran cantidad de otras formas de cáncer. Sin embargo, la cantidad de sufrimiento psicológico que el paciente afronta puede ser inmensa. Los pacientes suelen beneficiarse de la escucha activa y de la posible derivación para recibir asesoramiento profesional.

### **REDUCIR EL CANSANCIO Y LA INTOLERANCIA A LA ACTIVIDAD**

El cansancio es un síntoma frecuente y opresivo. Las intervenciones de enfermería deben enfocarse en ayudar al paciente a establecer un equilibrio entre la actividad y el descanso. Los individuos con leucemia aguda necesitan mantener cierto nivel de actividad física y ejercicio para evitar la pérdida de la condición física que resulta de la inactividad. El uso de una máscara con filtro de partículas de aire de alta eficiencia (HEPA, *high-efficiency particulate air*) puede permitir que el paciente deambule fuera de su habitación a pesar de la neutropenia grave. También puede instalarse una bicicleta estacionaria en la habitación; sin embargo, numerosos pacientes no tienen la motivación o la resistencia para usarla. Como mínimo, se debe alentar a los sujetos a que se sienten en una silla mientras están despiertos, en lugar de quedarse en la cama; incluso esta simple actividad puede mejorar el volumen corriente del paciente y mejorar la circulación. También es útil la fisioterapia. Las personas con leucemia aguda pueden requerir hospitalización para recibir una atención de enfermería intensiva (ya sea durante el tratamiento de inducción o de consolidación o durante las complicaciones resultantes); con frecuencia, esta medida conduce a cierta privación del sueño. El personal debe implementar estrategias creativas que permitan un sueño ininterrumpido durante al menos unas pocas horas mientras se siguen administrando los fármacos necesarios según lo programado ([cuadro 34-1](#)).

### **CONSERVAR EL EQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO**

Los episodios febriles, el sangrado y la reposición de líquidos inadecuada o excesivamente intensiva pueden alterar el estado hídrico del paciente. De manera similar, la diarrea persistente, los vómitos y el uso prolongado de ciertos antimicrobianos pueden causar déficits significativos en los electrolitos. Los ingresos y egresos deben medirse con precisión, y el peso debe controlarse diariamente. Se debe valorar al paciente en busca de signos de deshidratación y sobrecarga hídrica, prestando especial atención al estado de los pulmones y el desarrollo de edema en zonas en declive. Los resultados de laboratorio, en especial los electrolitos, el nitrógeno ureico en sangre, la creatinina y el hematócrito, deben controlarse y compararse con los previos. En general, se requiere cierta restitución electrolítica, especialmente de potasio y magnesio. Las personas que reciben anfotericina u otros anti-bióticos tienen un mayor riesgo de pérdida de electrolitos.

### **MEJORAR EL AUTOCUIDADO: BAÑO, VESTIDO Y ASEO**

Como las medidas de higiene son tan importantes en esta población de pacientes, el personal de enfermería debe realizarlas cuando el paciente no puede hacerlo. Sin embargo, se debe alentar al sujeto a hacer todo lo posible para preservar la movilidad y el funcionamiento, así como la autoestima. Los pacientes pueden tener sentimientos negativos porque ya no pueden cuidarse solos. La escucha empática es útil, así como la confirmación realista de que estos déficits son temporales. A medida que la persona se recupera, el personal debe ayudar a reanudar su autocuidado. En general, se da de alta a los pacientes con un dispositivo de acceso vascular (p. ej., un catéter de Hickman, un catéter central de inserción periférica), y se necesita la coordinación con los servicios apropiados de atención domiciliaria para el cuidado del catéter.

### CONTROLAR LA ANSIEDAD Y LA TRISTEZA

El diagnóstico de leucemia aguda puede ser extremadamente aterrador. En muchos casos, la necesidad de comenzar el tratamiento es urgente, y el paciente tiene poco tiempo para procesar el hecho de que tiene la enfermedad antes de tomar decisiones sobre el tratamiento. Proveer apoyo emocional y conversar sobre el futuro incierto son cruciales. El personal de enfermería también debe evaluar cuánta información quiere tener el paciente con respecto a la enfermedad, el tratamiento y las posibles complicaciones. Este deseo se debe volver a evaluar a intervalos, pues las necesidades y el interés en la información cambian a lo largo del curso de la enfermedad y el tratamiento. Deben identificarse las prioridades para explicar de manera adecuada los procedimientos, las valoraciones y las expectativas de autocuidado, incluso a aquellos que no desean una información extensa.

Muchos pacientes presentan síntomas depresivos y comienzan a llorar por sus pérdidas, como el funcionamiento familiar normal, los roles y responsabilidades profesionales, y los roles sociales, así como la condición física. El personal de enfermería puede ayudar al paciente a identificar la fuente de la aflicción y alentarlo a que se permita cierto tiempo para adaptarse a los principales cambios de la vida causados por la enfermedad. Quizá se requiera una reestructuración de roles en la vida familiar y profesional. De nuevo, cuando sea posible, es útil alentar a la persona a identificar opciones y tomarse el tiempo para tomar decisiones importantes.

Cuadro  
34-1 

#### PERFIL DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMERÍA

### Alteraciones del sueño entre los pacientes después del TCMH

Hacker, E. D., Patel, P., & Stainthorpe, M. (2013). Sleep interrupted: Nocturnal care disturbances following hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 17(5), 517–523.

#### Objetivos

El sueño es un proceso fisiológico esencial para la salud y el bienestar. Los pacientes hospitalizados para un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) corren el riesgo de alteraciones del sueño y la vigilia debido a la malignidad de su enfermedad, la necesidad de atención de enfermería continua, los problemas ambientales y los factores individuales del paciente. El objetivo de este estudio exploratorio retrospectivo fue examinar los informes de alteraciones del sueño y durante la noche en pacientes que

reciben un TCMH.

## Diseño

La muestra de conveniencia para este estudio fue de 40 adultos hospitalizados para someterse a un TCMH. Los pacientes recibieron el TCMH por una neoplasia maligna (no especificada) en una unidad de trasplante de médula ósea en un centro médico académico. La muestra se compuso de 24 hombres y 16 mujeres. Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes para completar la lista de verificación de interacciones de atención nocturna, una lista de verificación estandarizada diseñada para registrar las interacciones entre el paciente y todos los miembros del equipo de atención médica entre las 21:00 y 07:00 h. La estandarización de la obtención de datos se logró realizando revisiones separadas del registro e identificando cualquier incongruencia en la codificación de los datos. Los investigadores también registraron cualquier documentación de alteraciones del sueño dentro de las notas de progreso de la historia clínica.

## Resultados

Los datos se obtuvieron de 160 noches; se identificaron 1 642 interacciones de atención. El número de interacciones durante un período de 4 días fue de 41 por paciente (rango 20-58), casi 10 interacciones por paciente por noche. Son cinco categorías las que representaron el 88% de las interacciones nocturnas: administración de medicamentos (40%), medición de signos vitales (21%), obtención de muestras de sangre (11%), mantenimiento del catéter i.v. (10%) y valoración del paciente (6%). La documentación de enfermería sobre alteraciones del sueño registró 145 anotaciones para 29 pacientes, y se registraron 17 intervenciones para 11 pacientes por médicos. Se indicaron medicamentos para el sueño (*a demanda*) para 25 de los 40 pacientes. El momento pico de la interacción nocturna ocurrió entre las 12 AM y la 1 AM y entre las 4 AM y las 5 AM, coincidiendo con el registro de mediciones rutinarias de signos vitales.

## Implicaciones de enfermería

Este estudio destaca que los pacientes que se someten a un TCMH a menudo sufren interrupciones del sueño mientras están hospitalizados. Si bien la frecuencia es menor que la informada en otros estudios que documentan la interrupción del sueño en el entorno de la unidad de cuidados intensivos, ésta sugiere que la atención (y, por lo tanto, las interrupciones del sueño) está más agrupada en el contexto de la unidad de trasplante. No obstante, las intervenciones agrupadas sólo son parcialmente responsables de la alteración del sueño, ya que el 50% de las interacciones ocurren fuera de los dos períodos pico identificados (00:00 y 04:00). No se documentaron las necesidades de defecación o micción. Como la diarrea es frecuente en esta población de pacientes, la cantidad de interrupciones del sueño puede ser mayor de lo que sugieren los datos de este estudio.

Dado que un ciclo de sueño normal (sueño REM) es de 90-120 min, la mayoría de los pacientes no obtienen la cantidad y la calidad de sueño necesaria para maximizar o recuperar la salud. El personal de enfermería debe trabajar en conjunto para agrupar las actividades e intervenciones tanto como sea posible. El momento para realizar las prácticas de atención de rutina puede necesitar modificaciones para ofrecer al paciente la oportunidad de lograr el sueño necesario sin interrupción.

La condición física del paciente puede deteriorarse rápidamente y no siempre es fácil discernir si puede recuperarse o si morirá por las complicaciones. Brindar apoyo emocional, tanto al paciente como a la familia, es crítico e igualmente importante que brindar atención física experta.

El alta hospitalaria también puede provocar ansiedad. Aunque la mayoría de los pacientes están ansiosos por irse a casa, es posible que no tengan confianza en su capacidad para controlar posibles complicaciones y reanudar su actividad normal. La comunicación cercana entre el personal de enfermería en todos los entornos de atención puede asegurar a los pacientes que no serán abandonados.

## ALENTAR EL BIENESTAR ESPIRITUAL

Como la leucemia aguda es una enfermedad grave y potencialmente mortal, el

personal puede ofrecer apoyo para mejorar el bienestar espiritual del paciente. Deben evaluarse las prácticas espirituales y religiosas de la persona y ofrecer servicios sacerdotales. A lo largo de la enfermedad, el personal debe ayudar al paciente a mantener la esperanza. Sin embargo, esa esperanza debe ser realista y sin duda cambiará a lo largo de la enfermedad. Por ejemplo, el paciente inicialmente puede esperar curarse, pero con las recidivas repetidas y un cambio a cuidados paliativos o del final de la vida, el mismo paciente puede esperar una muerte tranquila y digna ([cuadro 34-2](#)) (véase el [cap. 16](#) para un análisis sobre la atención al final de la vida).

### PROMOCIÓN DE LA ATENCIÓN DOMICILIARIA, BASADA EN LA COMUNIDAD Y DE TRANSICIÓN



**Capacitación de los pacientes sobre el autocuidado.** La mayoría de los pacientes se adaptan mejor cuando comprenden lo que les está sucediendo. Según su nivel de conocimiento sobre la salud, y su interés, la capacitación del paciente y la familia debe comenzar enfocándose en la enfermedad (incluida su fisiopatología), su tratamiento y, ciertamente, el riesgo importante de infección y hemorragia (véanse los [cuadros 33-7](#) y [33-8](#), [cap. 33](#)).

Aunque el cuidado de un dispositivo de acceso vascular se puede enseñar a la mayoría de los pacientes o familiares, las medidas en general son realizadas por el servicio de atención domiciliaria o el personal de enfermería de consulta externa. Los pacientes y sus familiares necesitan instrucción básica sobre el cuidado del dispositivo de acceso vascular, en especial con respecto a la prevención de infecciones.

**Atención continua y de transición.** Para los pacientes clínicamente estables, pero que requieren antibióticos parenterales o hemoderivados, estos procedimientos se realizan con mayor frecuencia en un entorno ambulatorio. El personal de enfermería en estos entornos debe comunicarse de manera regular. Deben informar al paciente sobre los parámetros que es importante vigilar, cómo controlarlos y ofrecer instrucciones específicas sobre cuándo buscar atención del médico u otro profesional sanitario.

El paciente y la familia deben comprender claramente la enfermedad, el pronóstico y cómo controlar las complicaciones o recidivas. El personal de enfermería debe verificar que la información llegue correctamente. Si el paciente ya no responde al tratamiento, es importante respetar sus decisiones sobre el tratamiento y la atención al final de la vida. Se debe usar la voluntad anticipada u otro método para que las personas indiquen sus preferencias sobre el final de la vida (véase el [cap. 16](#), [cuadro 16-4](#)). En las personas con leucemia aguda, la muerte suele presentarse por infección o, con menor frecuencia, hemorragia. Los familiares deben conocer estas complicaciones y tomar las medidas necesarias. Muchos miembros de la familia no pueden realizar la atención requerida cuando un paciente comienza a sangrar activamente. Es importante establecer alternativas para mantener al sujeto en casa, como usar unidades de cuidados paliativos para personas hospitalizadas.

## ¿Se pueden equiparar los cuidados para la comodidad en el final de la vida con el suicidio asistido o la eutanasia activa?

### Caso clínico

Una paciente de 34 años de edad, esposa y madre de dos niños pequeños, ha estado en la unidad de oncología con un diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) terminal. Recientemente decidió suspender todos los tratamientos y comenzar los cuidados paliativos. En el transcurso de las últimas semanas, ha desarrollado dolor óseo resistente, náuseas y episodios de hemorragia grave. La paciente, que tiene buena capacidad mental, analiza otras opciones terapéuticas con el oncólogo y su familia y quiere morir de manera pacífica. Se indica midazolam y un goteo i.v. de morfina que se adecua para alcanzar el alivio de los síntomas. La paciente muere pacíficamente dentro de las 72 h de comenzar este nuevo régimen de fármacos con su familia junto a su cama.

### Discusión

Existe una gran incomodidad entre los médicos y el resto del personal en torno a lo que constituyen los cuidados para la comodidad (cuidados paliativos) en el final de la vida y lo que puede constituir suicidio asistido o eutanasia. La premisa es que los cuidados paliativos deben aliviar el dolor y el sufrimiento físico en el paciente con una enfermedad terminal, pero no deben acortar de manera significativa su vida. Nunca hay un intento deliberado de matar al paciente. Aunque la American Nurses Association (ANA) no defiende claramente que el personal de enfermería participe ni en el suicidio asistido ni en la eutanasia, y declara que no debe participar en actos que causen la muerte intencionalmente (ANA, 2015), sí recomienda que el personal proporcione cuidados paliativos en el final de la vida que preserven la dignidad y la autonomía de cada paciente (ANA, 2015).

### Análisis

- ¿Podría describir su rol en este caso como cómplice en el suicidio asistido, la eutanasia activa o la paliación? ¿Qué diferencia, si hay alguna, podría haber entre estos tres actos?
- Describa cómo los principios éticos de autonomía, beneficencia y no maleficencia pueden cruzarse o estar en desacuerdo entre sí en este caso (véase el cuadro 3-3, cap. 3).
- Analice de qué manera la sedación paliativa tiene una justificación moral en los cuatro principios de la doctrina del doble efecto (véase el cuadro 3-3, cap. 3).
- Observe que el código de ética de la ANA (2015) establece de manera clara que el personal de enfermería no debe provocar intencionalmente la muerte de un paciente. ¿Cuáles fueron las “intenciones” en este caso? ¿Cómo podría la intencionalidad ser un instrumento para hacer que este acto de ajuste de dosis de los fármacos que proporciona paliación sea moral-mente defendible?

### Referencias

- American Nurses Association (ANA). (2015). *Code of ethics for nurses with interpretive statements*. Washington, DC: Nursesbooks.org.
- Broeckaert, B. (2011). Palliative sedation, physician assisted suicide, and euthanasia: “Same, same but different?” *American Journal of Bioethics*, 11(6), 62–64.
- Carvalho, T. B., Radt, M. Y., Verheijde, J. L., et al. (2011). Continuous deep sedation in end-of-life care: disentangling palliation from physician-assisted death. *American Journal of Bioethics*, 11(6), 60–62.
- Wilson, O., Avalos, G., & Dowling, M. (2016). Knowledge of palliative care and attitudes towards nursing the dying patient. *British Journal of Nursing*, 25(11), 600–605.

### Recursos

Véase el capítulo 3, cuadro 3-6, para conocer los recursos de ética disponibles.

## Evaluación

Los resultados esperados del paciente pueden incluir:

1. No presenta signos de infección.
2. No presenta sangrado.
3. Mantiene intacta la mucosa bucal:
  - a. Participa en el plan de higiene bucal.
  - b. No informa molestias en la boca.
4. Alcanza un nivel óptimo de nutrición:
  - a. Mantiene el peso con una mayor ingesta de alimentos y líquidos.
  - b. Mantiene las reservas adecuadas de proteínas (p. ej., albúmina, prealbúmina).
5. Informa satisfacción con los niveles de dolor y comodidad.
6. Tiene menor cansancio y mayor actividad.
7. Mantiene el equilibrio hidroelectrolítico.
8. Participa en el autocuidado.
9. Enfrenta la ansiedad y el dolor:
  - a. Conversa sobre sus preocupaciones o temores.
  - b. Utiliza estrategias apropiadas para el control del estrés.
  - c. Participa en las decisiones relacionadas con la atención al final de la vida.
10. Informa sensación de bienestar espiritual.
11. No presenta complicaciones.

## SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Los *síndromes mielodisplásicos* (SMD) son un grupo de alteraciones clonales de las células madre mieloides que causan displasia (desarrollo anómalo) en uno o más tipos de líneas celulares. La característica más frecuente del SMD (displasia eritrocítica) se manifiesta como una anemia macrocítica y está presente en el 80-90% de los pacientes con esta enfermedad (Pandita y Mukherjee, 2014). Sin embargo, los leucocitos (formas mieloides, en especial neutrófilos) y plaquetas también pueden verse afectados. Aunque la médula ósea es en realidad hiper celular, muchas de las células que contiene mueren antes de liberarse a la circulación. Por lo tanto, el número real de células en la circulación es en general más bajo de lo normal. En el SMD, las células afectadas no funcionan con normalidad. Los neutrófilos tienen menor capacidad para destruir las bacterias por **fagocitosis**; las plaquetas son menos capaces de agregarse y menos adhesivas de lo normal. El resultado de estos defectos es un mayor riesgo de infección y hemorragia, incluso cuando el número real de células circulantes no sea demasiado bajo.

El SMD primario tiende a ser una enfermedad de ancianos; la mediana de la edad en el momento del diagnóstico es de 65-70 años (Adès, Itzykson y Fenaux, 2014). Los datos actuales sugieren que la incidencia es similar a la de LMA y aumenta con la edad (Troy, Atallah, Geyer, et al., 2014; Xie, Jiang y Xie, 2015). Los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad no están claros, aunque la exposición al benceno y al humo de tabaco (que también contiene benceno) parecen riesgos probables (Bowen, 2013). El 30% de los casos evolucionan a LMA, con una probabilidad que aumenta según la gravedad del SMD subyacente (Troy, et al.,

2014). Este tipo de LMA tiende a ser resistente al tratamiento estándar.

El SMD secundario se presenta a cualquier edad y como resultado de la exposición previa a productos químicos, incluyendo benceno, radiación y fármacos quimioterápicos (en especial agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa). El SMD secundario es menos frecuente (10%), pero tiene peor pronóstico que el SMD primario, ya que tiende a ser resistente al tratamiento, tiene más anomalías citogenéticas asociadas y evoluciona a la LMA con mayor frecuencia (Adès, et al., 2014; Bowen, 2013).

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones del SMD pueden variar ampliamente. Algunos pacientes son asintomáticos, y la enfermedad se descubre de manera incidental cuando se realiza un hemograma por otros fines. Otros pacientes tienen síntomas y complicaciones graves por la enfermedad. Como el SMD tiende a aparecer en ancianos, otras alteraciones de la salud crónicas concurrentes pueden exacerbar los síntomas asociados con la enfermedad. A menudo, sienten cansancio, con niveles variables de intensidad y frecuencia. La disfunción de los neutrófilos pone a la persona en riesgo de neumonías recurrentes y otras infecciones. Como es posible que la función plaquetaria también se altere, pueden producirse hemorragias. Estos problemas pueden persistir en un estado bastante estable durante meses, incluso años. Con el tiempo, la médula puede no proporcionar suficientes células a pesar del tratamiento con transfusión o factores de crecimiento; se conoce como *insuficiencia de la médula ósea*. El SMD también puede progresar con el tiempo; a medida que la displasia evoluciona a un estado leucémico, las complicaciones aumentan en gravedad. Sin embargo, es importante señalar que la mayoría de los pacientes con SMD mueren por complicaciones de la enfermedad o por otras enfermedades asociadas, no las de la leucemia aguda.

## Valoración y hallazgos diagnósticos

Por lo general, el hemograma muestra una anemia macrocítica; los recuentos de leucocitos y plaquetas también pueden disminuir. Se deben excluir otras posibles causas de citopenias (bajo recuento de células sanguíneas), que pueden incluir deficiencias vitamínicas, infecciones víricas, hemorragias digestivas, enfermedad autoinmunitaria, esplenomegalia y disfunción hepática (Adès, et al., 2014; García-Manero, 2015). Las concentraciones séricas de eritropoyetina pueden ser variables y el recuento de **reticulocitos** (eritrocitos inmaduros) puede ser inapropiadamente bajo. Si la enfermedad evoluciona a una LMA, se observan células blásticas más inmaduras en el hemograma.

El diagnóstico oficial de SMD se basa en los resultados de una aspiración de médula ósea (para evaluar la displasia) y una biopsia (para evaluar las características de las células afectadas). El curso clínico de estos síndromes varía de manera amplia; por lo tanto, el personal de enfermería debe comprender la categoría de estratificación de riesgo de cada paciente. Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo tienen una supervivencia mucho más larga (hasta 10 años) en comparación con los individuos no tratados con enfermedad de alto riesgo (donde la supervivencia en general es inferior

a 9 meses) (ACS, 2014b). El análisis citogenético de la médula ósea es importante para determinar el pronóstico general, el riesgo de evolución hacia una LMA y el método de tratamiento (véase el [cap. 32](#) para un análisis de la biopsia de médula ósea).

## Tratamiento médico

Las estrategias de tratamiento médico se basan en la etapa de la enfermedad y el pronóstico. El objetivo terapéutico de los pacientes con enfermedad de bajo riesgo es mejorar las citopenias, disminuir los requisitos de transfusión de sangre y mejorar la calidad de vida. El objetivo terapéutico de los pacientes con enfermedad de alto riesgo es disminuir la probabilidad de que la afección se transforme en una LMA y prolongar la supervivencia (Adès, et al., 2014; Pandita y Mukherjee, 2014). El TCMH es en la actualidad la única cura para el SMD, pero a menudo no es una opción que se pueda considerar en la mayoría de los pacientes debido a la presencia de enfermedades concomitantes o a la edad avanzada.

Los pacientes requieren con frecuencia varias transfusiones (**eritrocitos** o plaquetas) a lo largo del curso de la enfermedad para mantener concentraciones adecuadas de hemoglobina y plaquetas (llamada *dependencia de las transfusiones*). Los intentos de mejorar la anemia y disminuir la transfusión de eritrocitos suelen ser exitosos con agentes estimulantes de eritroides (epoetina  $\alpha$  o darbopoetina  $\alpha$ ). Se pueden necesitar dosis más altas de lo normal para lograr una mejoría adecuada en la hemoglobina. La adición de factores de crecimiento mieloides, como filgrastim (G-CSF) o sargramostim (GM-CSF), puede aumentar la capacidad de respuesta a estos agentes (Pandita y Mukherjee, 2014). La mediana de la duración de la respuesta a este tratamiento es de 2 años; los requisitos de transfusiones en general aumentan en este punto.

La trombocitopenia es un desafío difícil de tratar en la población de pacientes con SMD. Aparece en el 40-80% de los pacientes durante el curso de la enfermedad (Santini y Fenaux, 2015) y se ve en el 30% de aquellos con SMD de bajo riesgo (Pandita y Mukherjee, 2014). La trombocitopenia grave es difícil de tratar porque los pacientes pueden desarrollar con rapidez refractariedad a las transfusiones de plaquetas debido a la aloinmunización (Pandita y Mukherjee, 2014). Además, puede producirse sangrado aún cuando el número de plaquetas no sea excesivamente bajo debido a la deficiencia en la función plaquetaria. La causa de la trombocitopenia parece ser el aumento de la apoptosis (muerte celular programada) y la destrucción prematura de las plaquetas en la médula antes de su liberación a la circulación (Santini y Fenaux, 2015). Los agonistas de los receptores de trombopoyetina recombinante romiplostim y eltrombopag fueron desarrollados para estimular la proliferación y diferenciación de megacariocitos en plaquetas dentro de la médula ósea. En la actualidad, se está evaluando la eficacia de estos fármacos en el contexto del tratamiento de la trombocitopenia en los SMD. Ambos productos han demostrado la capacidad de aumentar de manera significativa los recuentos de plaquetas en esta población, pero su duración de acción puede no ser prolongada. El aumento de las tasas de fibrosis de médula y la evolución hacia la LMA parecen mejorar al suspender el fármaco, pero se necesitan estudios adicionales.

Los hallazgos específicos en subconjuntos de SMD se pueden usar para guiar los abordajes especiales del tratamiento. La lenalidomida es extremadamente eficaz en el tratamiento de pacientes que tienen una anomalía citogénica o cromosómica específica, como la delección de 5q. Los pacientes con médulas hipocelulares pueden responder bien al tratamiento inmunosupresor utilizando globulina antitimocítica (García-Manero, 2015).

Por lo general, los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio se tratan con cualquiera de los dos agentes hipometilantes disponibles: azacitidina o decitabina. Estos fármacos funcionan inhibiendo los genes anómalos que regulan la metilación, promoviendo genes de supresión tumoral y permitiendo la diferenciación mieloide dentro de la médula ósea. No se ha demostrado que ninguno de los dos agentes modifique el curso natural de los SMD de bajo riesgo; por lo tanto, los agentes hipometilantes en general no se usan hasta que los agentes estimulantes de los eritroides ya no sean eficaces para controlar la dependencia de las transfusiones (García-Manero, 2015). La respuesta a la azacitidina puede ser una mejoría de la citopenia, menor necesidad de transfusión, menos transformaciones en LMA y mayor supervivencia global. Un metaanálisis reciente sugiere una mayor tasa de respuesta parcial y global y una mejoría hemática general con azacitidina en comparación con decitabina (Xie, et al., 2015). La azacitidina también puede ser más eficaz cuando se usa en personas ancianas o que tienen una enfermedad de alto riesgo. Sin embargo, como cada fármaco tiene un mecanismo de acción ligeramente diferente, cambiar el fármaco al alternativo puede ser eficaz si la enfermedad se vuelve resistente.

Tradicionalmente, se ha utilizado la quimioterapia intensiva en pacientes con formas más graves de la enfermedad. Los resultados son decepcionantes, en especial en el contexto de anomalías citogenéticas desfavorables (Adès, et al., 2014). El SMD secundario y el que evoluciona hacia la LMA tienden a ser refractarios al tratamiento convencional para la leucemia.

Las tasas de infección son altas en la población con SMD. En una revisión retrospectiva, se identificaron infecciones en el 21% de los pacientes con SMD; las infecciones requirieron hospitalización en el 15% de estos pacientes durante el primer año desde el momento del diagnóstico (Sullivan, Sekeres, Shrestha, et al., 2013). En este estudio, las tasas de infección fueron similares entre los pacientes con enfermedad de bajo riesgo y aquellos con enfermedad de alto riesgo. La neutropenia grave, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la enfermedad autoinmunitaria coexisten, y el antecedente de otras neoplasias se asoció con un mayor riesgo de desarrollar infecciones, mientras que el grado de trombocitopenia, la edad, el tratamiento para SMD o la diabetes no mostraron asociaciones. La neumonía fue el tipo de infección más frecuente en este estudio; las bacterias (gram-negativas y grampositivas) fueron los patógenos predominantes.

La administración de factores de crecimiento mieloides solos puede ser útil en algunos pacientes con infecciones y neutropenia grave, pero en general no se usan para prevenir la infección. Los estudios no los han encontrado útiles para mejorar la supervivencia global (Pandita y Mukherjee, 2014). Los antibióticos profilácticos no se utilizan de manera rutinaria para que no se desarrollen microorganismos resistentes, pero el inicio inmediato del tratamiento antimicrobiano es crucial al

detectar una infección para disminuir el riesgo de un aumento de la mortalidad.

La sobrecarga de hierro es otro problema importante para los pacientes con SMD. Los datos sugieren que la eritropoyesis ineficaz en los SMD da como resultado una mayor absorción de hierro por el tubo digestivo, lo que produce concentraciones elevadas de ferritina, incluso en ausencia de transfusiones repetidas de eritrocitos (Nolte, Angelucci, Breccia, et al., 2015; Steensma y Gatterman, 2013). Sin embargo, la dependencia de transfusiones de eritrocitos es la principal causa de sobrecarga férrica en esta población de pacientes. En este caso, el exceso de hierro se deposita en las células dentro del sistema reticuloendotelial, y más tarde en los órganos parenquimatosos (p. ej., el hígado). Si bien aún no se ha establecido una verdadera causa y efecto, existe una gran preocupación de que los pacientes con SMD dependientes de transfusiones tengan un alto riesgo de presentar episodios cardíacos, en especial insuficiencia cardíaca. El exceso de hierro y el consiguiente aumento del estrés oxidativo también se asocian con disfunción hepática y pancreática, el desarrollo de diabetes, el aumento de las tasas de infecciones y la disminución de la hematopoyesis. Se están realizando estudios para seguir investigando si la sobrecarga de hierro en realidad causa estas complicaciones.

En los pacientes con SMD, la sobrecarga de hierro en general se trata con quelación. El hierro se une al agente quelante y después se excreta en la orina. Como el tratamiento de quelación elimina sólo una pequeña cantidad de hierro con cada sesión, los pacientes con sobrecarga de hierro crónica por transfusiones de eritrocitos deben continuar el tratamiento de quelación mientras exista la sobrecarga de hierro. La quelación oral del hierro con deferasirox ha reemplazado la necesidad de infusiones subcutáneas abundantes de deferoxamina. Sin embargo, el cumplimiento sigue siendo un desafío, en gran parte debido a la toxicidad asociada con el fármaco.

### **Atención de enfermería**

El cuidado de los pacientes con SMD puede ser un desafío porque la afección es impredecible. Al igual que con otras alteraciones hemáticas, algunos pacientes (en especial aquellos sin síntomas) tienen dificultad para percibir que padecen una enfermedad grave que puede ponerlos en riesgo de complicaciones potencialmente mortales. En el otro extremo, numerosos pacientes tienen enormes dificultades para hacer frente al curso incierto de la enfermedad y temen que evolucione en una LMA. Por lo tanto, es importante que los individuos comprendan su riesgo particular de que la enfermedad se transforme en una LMA y reconozcan que, para la mayoría, el SMD es un padecimiento crónico. Es imperativo que el personal de enfermería reconozca cualquier problema de salud concurrente que pueda tener el paciente. Este conocimiento ayudará al personal a planificar y administrar la mejor atención para la persona enferma. Por ejemplo, un sujeto con insuficiencia cardíaca o EPOC subyacentes puede no tolerar bien la anemia ni una tasa más rápida de transfusión de eritrocitos.

Los pacientes con SMD necesitan comprender bien el riesgo de infección, las medidas para evitarla, los signos y síntomas de infección en desarrollo y las medidas apropiadas que deben tomarse si se presentan dichos síntomas. También se debe dar instrucción sobre el riesgo de sangrado. Se debe alentar a los pacientes a que actúen

como sus propios defensores de la salud, informando a otros profesionales sanitarios, incluidos los dentistas, que tienen un SMD y sus riesgos de infección y hemorragia. Los pacientes hospitalizados con SMD pueden requerir precauciones por neutropenia.

El cansancio es a menudo un síntoma debilitante para el paciente con SMD e interfiere significativamente con la calidad de vida. Puede afectar la capacidad del individuo para funcionar en el entorno laboral o doméstico, para participar en actividades significativas y en la función cognitiva global (Ryblom, Hast, Hellstrom-Lindberg, et al., 2015). Los pacientes pueden beneficiarse de una guía anticipada para aprender a vivir con este síntoma, y se pueden requerir estrategias creativas.

Se deben vigilar de cerca los resultados de laboratorio para anticipar la necesidad de una transfusión y determinar la respuesta al tratamiento con factores de crecimiento. Los pacientes con requerimientos transfusionales crónicos a menudo se benefician de la colocación de un dispositivo de acceso vascular para este propósito. Los pacientes que reciben quimioterapia necesitan capacitación sobre los efectos adversos del tratamiento (y cómo controlarlos) y la posología. Los pacientes que reciben factores de crecimiento necesitan instrucciones sobre estos agentes, la posología y los efectos adversos.

El tratamiento de quelación es un proceso que se usa para eliminar el exceso de hierro adquirido por las transfusiones crónicas. Los efectos adversos de los quelantes orales en general incluyen diarrea y cólicos abdominales. Instruir al paciente para tomar el fármaco durante la noche antes de la cena y aumentar de forma gradual la dosis con el tiempo puede disminuir estos efectos adversos (Nolte, et al., 2015; Steensma y Gatterman, 2013). La erupción cutánea suele ser leve y rara vez justifica la interrupción temporal del agente. El control de la función renal es importante, ya que un aumento en la creatinina sérica es frecuente. La dosis debe reducirse si la creatinina sérica aumenta en más de un tercio del valor inicial. Los pacientes con una hepatopatía preexistente, incluida la cirrosis, no deben recibir quelantes orales de hierro.

---

## NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

---

### Policitemia primaria o vera

La policitemia vera (a veces llamada *policitemia verdadera* o *primaria*) es una alteración proliferativa de las células madre mieloides. La médula ósea es hiper celular y los recuentos de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en la sangre periférica suelen ser altos. Sin embargo, predomina la elevación de eritrocitos; el hematócrito puede exceder el 60%. La media de edad al comienzo de la enfermedad es de 65 años. La supervivencia en general es de 14 años, pero puede ser de hasta 24 años en pacientes que son diagnosticados antes de los 60 años de edad (Tefferi y Barbui, 2015). Con el tiempo, el bazo puede agrandarse y reanudar su función hematopoyética embrionaria. En algunos casos, la médula ósea puede volverse fibrótica, con la consiguiente incapacidad de producir tal cantidad de células; este proceso se conoce como la *fase de "agotamiento"* de la enfermedad. Esta forma

puede evolucionar a una metaplasia mieloide con mielofibrosis o una LMA. Por lo general, esta forma de LMA es refractaria al tratamiento estándar y la supervivencia es de menos de unos pocos meses. La muerte por policitemia vera suele ser consecuencia de trombosis, hemorragia o, rara vez, evolución a la LMA (Prchal y Prchal, 2016).

El diagnóstico se establece por la elevación de la hemoglobina y la presencia de una mutación adquirida en el gen *JAK2* que da como resultado un aumento de la señalización de la proliferación celular (Prchal y Prchal, 2016). También puede haber otras mutaciones. Las concentraciones séricas de eritropoyetina son menores que las normales. La edad al momento del diagnóstico y el riesgo de trombosis y de transformación en LMA varían según las mutaciones precisas implicadas. La supervivencia es menor cuando no se identifican mutaciones (Geyer y Mesa, 2014).

### **Manifestaciones clínicas**

Los pacientes suelen tener tez rubicunda y esplenomegalia. Los síntomas son el resultado de un aumento en el volumen de sangre y pueden incluir cefaleas, mareos, acúfenos, cansancio, parestesias y visión borrosa. Los síntomas también son el resultado del aumento de la viscosidad sanguínea y pueden incluir angina, claudicación, disnea y tromboflebitis, en especial si el paciente tiene vasos sanguíneos ateroscleróticos. Por esta razón, la presión arterial a menudo es alta. El ácido úrico también puede estar elevado, lo que produce gota y formación de cálculos renales. Otro problema frecuente es el prurito generalizado, que puede ser causado por la liberación de histamina debido a un mayor número de basófilos. Puede aparecer eritromelalgia, una sensación de ardor en los dedos de manos y pies, y sólo se alivia parcialmente mediante enfriamiento.

### **Valoración y hallazgos diagnósticos**

El diagnóstico se basa en una elevación de la hemoglobina o el hematócrito y la presencia de una mutación del gen *JAK2* (que promueve la proliferación celular y una hipersensibilidad a la eritropoyetina) o una cantidad baja de eritropoyetina en suero (Vannucchi, 2014). No debe haber causas de la eritrocitosis secundaria (véase el análisis posterior). La proliferación mieloide dentro de la médula también puede producir concentraciones elevadas de leucocitos y plaquetas.

### **Complicaciones**

Los pacientes con policitemia vera tienen un mayor riesgo de trombosis venosas o arteriales. Las trombosis pueden provocar ictus o infarto de miocardio; las complicaciones trombóticas son la causa más frecuente de muerte. Los pacientes mayores de 60 años de edad y aquellos con antecedentes de trombosis o con un recuento plaquetario elevado (que excede 1 millón/mm<sup>3</sup>) tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas (Tefferi y Barbui, 2015). El sangrado también es una complicación, posiblemente porque las plaquetas son a menudo muy grandes y disfuncionales. El sangrado puede ser grave y puede presentarse en forma de hemorragias nasales, úlceras, sangrado digestivo, hematuria y hemorragia

intracraneal.

## Tratamiento médico

Los objetivos terapéuticos son reducir el riesgo de trombosis sin aumentar el riesgo de hemorragia, disminuir el riesgo de evolución a mielofibrosis o LMA y mejorar los síntomas asociados con la enfermedad (Geyer y Mesa, 2014; Vannucchi, 2014). El tratamiento específico se basa en una estratificación del riesgo establecida en la que los menores de 60 años de edad y sin antecedentes de trombosis se consideran de “bajo riesgo”, y los mayores de 60 años de edad o con antecedentes de trombosis se consideran de “alto riesgo”. Se ha demostrado que el ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas reduce la trombosis vascular sin aumentar el riesgo de hemorragia y se considera un tratamiento de primera línea (Geyer y Mesa, 2014; Squizzato, Romualdi, Passamonti, et al., 2013).

La flebotomía es una parte importante del tratamiento (fig. 34-5). Implica la extracción de suficiente sangre (en principio, 500 mL una o dos veces por semana) para reducir la viscosidad sanguínea y agotar las reservas de hierro del paciente, lo que provoca deficiencia de hierro y, en consecuencia, que el paciente no pueda continuar fabricando hemoglobina en exceso. Numerosos pacientes se controlan bien mediante las flebotomías rutinarias de forma intermitente, con el objetivo de mantener el hematócrito por debajo del 45%.



**Figura 34-5** • La flebotomía puede reducir notablemente la plétora observada en la policitemia vera. Esto se evidencia aquí por una marcada reducción del rubor facial en una paciente con policitemia vera. De: Turgeon, M. L. (2012). *Clinical hematology: Theory & procedures* (5th ed., Fig. 21.10, p. 373). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

El agente quimioterápico hidroxiaurea se puede usar para inhibir la función de la médula, controlando así los recuentos sanguíneos. Se ha informado que este fármaco reduce las complicaciones trombóticas y, a menudo, se usa en los pacientes con enfermedad de alto riesgo (Tefferi y Barbui, 2015; Vannucchi, 2014).

El tratamiento intensivo de la aterosclerosis, mediante el control de la

hipertensión arterial (HTA) y la hiperlipidemia, también es importante para disminuir el riesgo de trombosis. El alopurinol se usa para prevenir las crisis de gota en los pacientes con concentraciones elevadas de ácido úrico; estas crisis son frecuentes en los pacientes con policitemia vera. El AAS es útil para reducir el dolor asociado con la eritromelalgia.

La anagrelida inhibe la agregación plaquetaria y se ha utilizado para controlar la **trombocitosis** (recuento de plaquetas elevado) asociada con la policitemia vera. Sin embargo, gran cantidad de pacientes tienen dificultades para tolerar el fármaco; puede causar efectos adversos significativos, que incluyen cefaleas, retención de líquidos, arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca. Además, algunos estudios sugieren que la anagrelida puede ser leucemogénica (puede causar leucemia) y se asocia con un mayor riesgo de trombosis arterial y hemorragias. Es por esta razón que su uso ha disminuido de manera significativa (Geyer y Mesa, 2014).

El interferón  $\alpha$ -2b también es muy eficaz para controlar los recuentos sanguíneos en esta alteración. Sin embargo, puede resultar difícil de tolerar debido a sus frecuentes efectos adversos (p. ej., síndrome similar a la gripe, depresión) y su elevado coste. Hoy en día, se usa con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes o en aquellos cuya enfermedad se ha vuelto resistente a la hidroxiurea.

## Atención de enfermería

Los pacientes con policitemia vera pueden presentar una variedad de síntomas que tienen un impacto adverso sobre la calidad de vida (Abelsson, Andreasson, Samuelsson, et al., 2013; Stein, Moliterno y Tiu, 2014). Debido a que los síntomas varían y no están relacionados con la extensión de la enfermedad (Scherber, Geyer y Mesa, 2014), es importante evaluarlos de forma cuidadosa y regular. La [tabla 34-2](#) identifica síntomas habituales asociados con la policitemia vera.

El personal de enfermería debe enfocarse en el control de los síntomas. El cansancio es el síntoma más frecuente y puede presentarse en el 85% de los pacientes (Radia y Geyer, 2015; Scherber, Kosiorek, Senyak, et al., 2016). Las enfermedades asociadas (p. ej., hipotiroidismo, depresión) y los fármacos (p. ej., antihipertensivos, antihistamínicos) pueden agravar el cansancio (Scherber, et al., 2016). El cansancio no siempre se correlaciona con el nivel de riesgo de la enfermedad; los pacientes con enfermedad de bajo riesgo tienen tantos problemas por el cansancio como aquellos con la de alto riesgo (Radia y Geyer, 2015).

El prurito también es un síntoma frecuente y frustrante, que aparece hasta en un 65% de los pacientes con policitemia vera (Radia y Geyer, 2015). Se describe como picazón fuerte, pinchazos o ardor. El prurito aparece a menudo al contacto con el agua (Siegel, Tauscher y Petrides, 2013), el consumo de alcohol, la sudoración o cambios en la temperatura corporal. Los antihistamínicos, incluidos los antagonistas H<sub>2</sub> y las lociones emolientes, no son particularmente eficaces para controlar la comezón. El interferón  $\alpha$ -2b, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., paroxetina) y el tratamiento ultravioleta tienen una eficacia marginal en la disminución del prurito (Stein, et al., 2014). Debido a que la eficacia de las estrategias farmacológicas puede no ser óptima, es importante individualizar el tratamiento y vigilar su eficacia (Siegel, et al., 2013). El personal de enfermería puede

recomendar bañarse en agua tibia o fría y evitar secarse de forma vigorosa después del baño. También pueden ser útiles las lociones a base de manteca de cacao o la harina de avena y las sales de baño o el bicarbonato de sodio disueltos en agua.

**TABLA 34-2** Síntomas frecuentes asociados con las neoplasias mieloproliferativas

Los síntomas varían entre las tres neoplasias mieloproliferativas tanto en frecuencia como en gravedad. El personal de enfermería debe evaluar a menudo a estos pacientes para detectar la presencia de estos síntomas e iniciar las medidas apropiadas para tratarlos.

Síntoma	P. vera	TE	Mielofibrosis
Cansancio	85%	84%	94%
Falta de concentración	62%	58%	68%
Saciedad temprana	60%	56%	74%
Sudoración nocturna	52%	47%	63%
Prurito	62%	46%	52%
Molestias abdominales	48%	48%	65%
Dolor óseo	48%	45%	53%
Pérdida de peso	33%	28%	47%
Fiebre	19%	17%	24%

P. vera, policitemia vera; TE, trombocitemia esencial.

Adaptado de: Geyer, H. L., & Mesa, R. A. (2014). Therapy for myeloproliferative neoplasms: When, which agent, and how? *Hematology American Society of Hematology Education Program*, 2014(1), 277-286.

La trombosis o la hemorragia son complicaciones potencialmente mortales de la enfermedad. Deben evaluarse los factores de riesgo para complicaciones trombóticas, en especial antecedentes de trombosis, tabaquismo, obesidad e hipertensión y diabetes mal controladas, y se debe alentar a los pacientes a modificar los factores de riesgo cardiovascular bajo su control (p. ej., tabaquismo, obesidad). Se debe alentar la adopción o el mantenimiento de un estilo de vida saludable. Los pacientes deben recibir instrucciones sobre los signos y síntomas de la trombosis. Para reducir la probabilidad de trombosis venosa profunda (TVP), se debe desalentar el comportamiento sedentario, cruzar las piernas y usar ropa ajustada o restrictiva (especialmente medias). Por lo general, se aconseja a los pacientes con antecedentes de hemorragia grave evitar tomar dosis altas de AAS y fórmulas que lo contengan, ya que alteran la función plaquetaria. También se debe enfatizar la reducción al mínimo del consumo de alcohol para disminuir aún más el riesgo de hemorragia. Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos de hemorragia. Es necesario instruir al paciente para que evite los suplementos de hierro, incluidos los suplementos multivitamínicos de venta libre, pues el hierro puede estimular aún más la producción de eritrocitos.

## Trombocitemia esencial

La trombocitemia esencial (TE), también llamada *trombocitemia primaria*, es una alteración de las células madre dentro de la médula ósea. Una mutación del gen *JAK2* promueve la proliferación celular, la resistencia a la muerte celular y la hipersensibilidad a la eritropoyetina y la trombopoyetina; se encuentra en el 55% de los pacientes con TE (Geyer y Mesa, 2014). Se produce un marcado aumento en la producción de plaquetas, con un recuento regularmente mayor de 450 000/mm<sup>3</sup>. El recuento plaquetario puede exceder los 1-2 millones/mm<sup>3</sup>. En ocasiones, el incremento de plaquetas (la trombocitemia) se acompaña de un aumento de los eritrocitos o los leucocitos; sin embargo, estas células no se incrementan en la medida en que se encuentran en la policitemia vera, la LMC o la mielofibrosis. El tamaño de las plaquetas puede ser anómalo; éstas circulan por todo el sistema vascular en un estado activado. Los recuentos extremadamente altos de plaquetas (más de 1 millón/mm<sup>3</sup>) se asocian con la enfermedad de von Willebrand adquirida; por lo tanto, estos pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Se desconoce la causa exacta de la TE. Esta enfermedad afecta a las mujeres dos veces más que a los hombres y tiende a presentarse más tarde en la vida (la mediana de la edad en el momento del diagnóstico es de 65-70 años). En general, la supervivencia no difiere de la vista en población general. Sin embargo, las tasas varían según el tipo de mutaciones observadas en la enfermedad. Por ejemplo, el 25% de los pacientes con TE tienen una mutación en el gen de la calreticulina, cuya presencia parece asociarse con menos episodios trombóticos y tasas de supervivencia más altas (Radia y Geyer, 2015). Los pacientes sin mutaciones pueden tener una tasa de supervivencia más baja. La evolución a una LMA es muy baja (0.8%) (Birgegård, 2013). En general, la muerte se debe a trombosis (arterial o venosa) o hemorragias.

### Manifestaciones clínicas

Gran cantidad de pacientes con TE son asintomáticos; la enfermedad se diagnostica al encontrar un recuento plaquetario elevado en un hemograma. Los síntomas aparecen más a menudo cuando el recuento de plaquetas excede 1 millón/mm<sup>3</sup>; sin embargo, no siempre se correlacionan con el grado en el que se eleva el recuento de plaquetas. Cuando hay síntomas, se deben principalmente a una oclusión vascular. Esta oclusión puede ocurrir en vasos arteriales grandes (arteria cerebrovascular, coronaria o periférica) y venas profundas, así como en la microcirculación. Los efectos interactivos de las sustancias plaquetarias dentro de la superficie del endotelio vascular pueden causar microtrombos en las arteriolas e inflamación dentro del endotelio; estas interacciones producen eritromialgia, el desarrollo de un ardor doloroso, calor y enrojecimiento en un área distal localizada de los miembros. Las formas más frecuentes de tromboembolia venosa (TEV) incluyen TVP y embolia pulmonar (EP).

Las cefaleas son las manifestaciones neurológicas más frecuentes; otras incluyen accidentes isquémicos transitorios y diplopia. También puede haber acúfenos, parestesias y dolor de pecho atípico (Tefferi y Barbui, 2015).

Como las plaquetas pueden ser disfuncionales, puede haber una hemorragia menor o mayor. En general, el sangrado se limita a manifestaciones recurrentes en la piel (equimosis, hematomas, epistaxis, sangrado de las encías), aunque puede producirse una hemorragia digestiva grave o una hemorragia intracraneal. Por lo regular, el sangrado no se presenta a menos que el recuento de plaquetas exceda 1.5 millones/mm<sup>3</sup>. Se produce por una deficiencia del factor de von Willebrand a medida que aumenta el recuento de plaquetas (Álvarez-Larrán y Besses, 2014; Tefferi y Barburi, 2015).

## Valoración y hallazgos diagnósticos

El diagnóstico de TE se realiza descartando otras alteraciones potenciales, ya sean problemas mieloproliferativos o enfermedades subyacentes que causan una trombocitosis secundaria o reactiva (véase el análisis posterior). Debe descartarse deficiencia de hierro, ya que a menudo un aumento reactivo en el recuento de plaquetas acompaña a esta deficiencia. También deben descartarse otras neoplasias ocultas. El hemograma muestra plaquetas notablemente grandes y anómalas; el recuento de plaquetas está persistentemente elevado (mayor de 450 000/mm<sup>3</sup>). Un análisis de la mutación *JAK2* o de la calreticulina es muy útil, mientras que un análisis de la médula ósea (por aspiración y biopsia) puede ayudar a distinguir entre TE verdadera y la mielofibrosis temprana.

## Complicaciones

Las complicaciones incluyen formación inapropiada de trombos y hemorragias. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (como hipertensión bajo control deficiente, diabetes, obesidad, hiperlipidemia y tabaquismo) tienen un mayor riesgo de complicaciones trombóticas (Barbui, Finazzi y Falanga, 2013; Lekovic, Gotic, Sefer, et al., 2015). Los pacientes mayores de 60 años de edad y aquellos con antecedentes de trombosis previa también tienen un mayor riesgo de complicaciones. El sangrado grave tiende a presentarse cuando el recuento de plaquetas es muy alto (más de 1.5 millones/mm<sup>3</sup>) y hay antecedentes previos de hemorragias graves. Por el contrario, los pacientes menores de 60 años de edad que no tienen antecedentes de un episodio trombótico o hemorrágico y presentan un recuento de leucocitos y plaquetas normales menor de 1 millón/mm<sup>3</sup> se consideran de bajo riesgo para desarrollar complicaciones trombóticas o hemorrágicas (Geyer y Mesa, 2014).

## Tratamiento médico

El tratamiento de la TE depende del riesgo de desarrollar trombosis o hemorragias y de la presencia de síntomas (véase la [tabla 34-2](#)). Una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo, los antecedentes de enfermedad vascular periférica, el consumo de tabaco, la aterosclerosis, la diabetes y los episodios trombóticos o hemorrágicos previos se tienen en cuenta al desarrollar el plan de tratamiento.

Los pacientes más jóvenes sin factores de riesgo pueden no recibir tratamiento y ser observados de cerca. En general, se recomienda un tratamiento con dosis bajas de AAS, ya que se considera suficiente para prevenir complicaciones trombóticas

(Álvarez-Larrán y Besses, 2014; Barbui, et al., 2013; Tefferi y Barbui, 2015). Sin embargo, el uso de AAS puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas, en especial cuando el recuento de plaquetas excede 1 millón/mm<sup>3</sup>. Es importante determinar la presencia de la enfermedad de von Willebrand adquirida antes de iniciar el tratamiento con el AAS en estos pacientes. El uso de este fármaco en este contexto se asocia con un riesgo mucho mayor de hemorragia. El tratamiento con AAS también está contraindicado en los pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva. El AAS puede aliviar los síntomas neurológicos (p. ej., cefaleas), la eritromelalgia y los síntomas visuales de la TE, y se considera segura y eficaz para prevenir complicaciones durante el embarazo (Tefferi y Barbui, 2015).

En los pacientes ancianos y en aquellos con antecedentes de trombosis previas, se necesitan medidas más intensivas para prevenir la trombosis o el sangrado. La hidroxiurea es eficaz para reducir el recuento de plaquetas a un nivel menor de 400 000/mm<sup>3</sup> y es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar trombosis arterial y hemorragias (Tefferi y Barbui, 2015). Este fármaco se toma por vía oral y tiene efectos adversos mínimos más allá de la **leucopenia relacionada con la dosis**. Con el uso prolongado, algunos pacientes desarrollan úlceras dolorosas en las piernas o queratosis actínicas (Cozzani, Iurlo, Merlo, et al., 2015). La resistencia se desarrolla hasta en el 25% de los pacientes a lo largo del tiempo, necesitando un cambio en el tratamiento farmacológico (Sever, Newberry y Verstovsek, 2014).

La anagrelida es más específica para reducir el recuento de plaquetas que la hidroxiurea, pero tiene más efectos adversos y puede no ser tan eficaz. Las cefaleas graves hacen que numerosos pacientes dejen de tomar el fármaco. También puede haber taquicardia y dolor de pecho, y la anagrelida está contraindicada en los pacientes con problemas cardíacos concurrentes. La anagrelida también se relaciona con progresión de la enfermedad; por estas razones, se utiliza con poca frecuencia (Tefferi y Barbui, 2015).

Se ha demostrado que el interferón  $\alpha$ -2b reduce de manera eficaz los recuentos de plaquetas debido a sus efectos antiproliferativos sobre las células precursoras hematopoyéticas y su capacidad para reducir la extensión de los cambios moleculares (Birgegård, 2013; Sever, et al., 2014). Los efectos adversos graves, como cansancio, fiebre, depresión y síntomas parecidos a la gripe, son frecuentes. La depresión subclínica puede no ser reconocida hasta que se suspende el agente (Birgegård, 2013). Con mayor frecuencia, se usa una formulación pegilada de interferón  $\alpha$ -2b, que puede tener una mejor tolerancia y se puede emplear por más tiempo. El interferón también es seguro en el embarazo.

De manera infrecuente, los síntomas oclusivos requieren una reducción urgente en el recuento de plaquetas. Cuando es necesaria, la aféresis de plaquetas (véase el [cap. 32](#)) puede reducir la cantidad de plaquetas circulantes, pero sólo de manera transitoria. El grado en el que los síntomas y las complicaciones (p. ej., trombosis) se reducen mediante la aféresis no está claro.

Los pacientes que desarrollan trombosis arterial o venosa pueden requerir tratamiento adicional más allá de la reducción del recuento de plaquetas (p. ej., hidroxiurea). Los datos sugieren que quienes desarrollan enfermedad cerebrovascular son controlados con mayor eficacia con tratamiento antiplaquetario (p. ej., AAS),

mientras que aquellos que desarrollan TEV pueden tratarse con mayor eficacia con anticoagulación que con tratamiento antiplaquetario (Álvarez-Larrán y Besses, 2014).

### Atención de enfermería

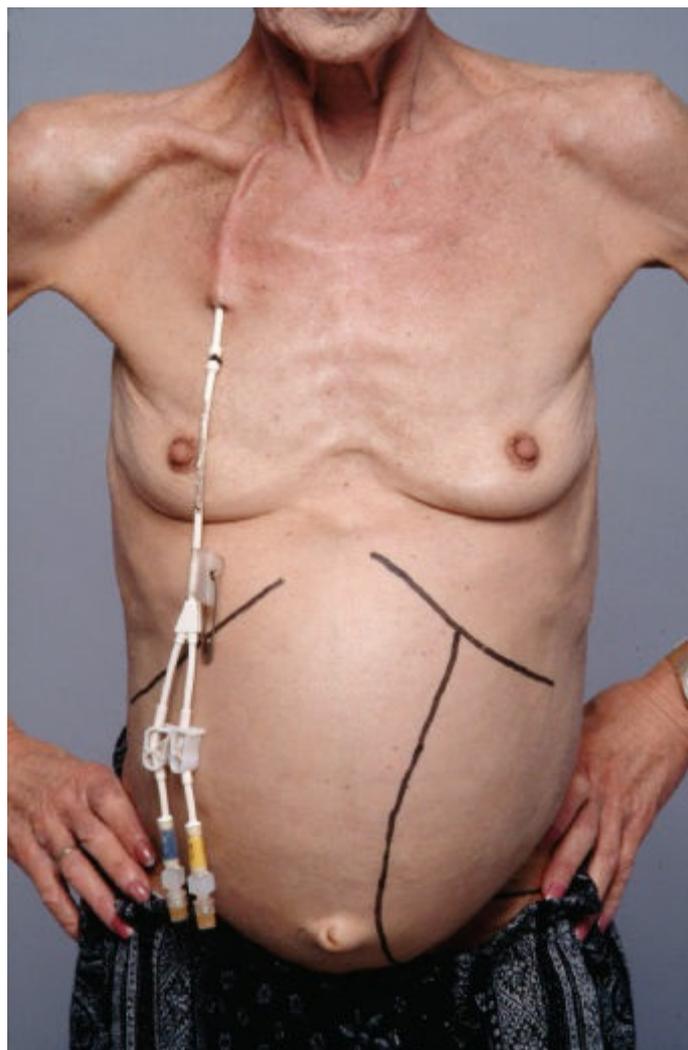
Los síntomas asociados con la TE se utilizan hoy en día como un criterio para iniciar y seleccionar el tratamiento (véase la [tabla 34-2](#)). Como la trombosis y la hemorragia son la principal causa de morbilidad y mortalidad, es importante obtener una anamnesis de los episodios trombóticos o hemorrágicos previos. Se evalúan los factores de riesgo para trombosis, como obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y tabaquismo; se recomiendan medidas para disminuir estos factores de riesgo. Se debe instruir a los pacientes con TE sobre los riesgos de hemorragia y trombosis. Se informa al paciente sobre los signos y síntomas de la trombosis, en especial las manifestaciones neurológicas, como cambios visuales, entumecimientos, hormigueo y debilidad. Se debe informar a los pacientes que toman AAS sobre la importancia de este fármaco y sobre el aumento del riesgo de sangrado. Los pacientes con riesgo de sangrado deben recibir instrucciones acerca de los fármacos (p. ej., AAS, antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) y otras sustancias (alcohol, ciertos remedios herbolarios) que pueden alterar la función plaquetaria. Es posible capacitar a aquellos que toman interferón a autoadministrarse el fármaco y controlar los efectos secundarios. Quienes toman hidroxiurea deben realizarse hemogramas con regularidad; la dosis se ajusta en función del recuento de plaquetas y de leucocitos.

### Mielofibrosis primaria

La mielofibrosis primaria, también conocida como *metaplasia mielocitoide agnogénica* o *mielofibrosis con metaplasia mieloide*, es una alteración mieloproliferativa crónica que se produce por la transformación neoplásica de una célula madre hematopoyética temprana. La enfermedad se caracteriza por fibrosis o cicatrización de la médula, hematopoyesis extramedular (que típicamente afecta al bazo y el hígado), leucocitosis, trombocitosis y anemia. Algunos pacientes tienen recuentos de leucocitos, plaquetas y eritrocitos bajos (**pancitopenia**). Los sujetos con mielofibrosis tienen un aumento de la **angiogénesis** (formación de nuevos vasos sanguíneos) dentro de la médula. Con frecuencia, se encuentran formas tempranas de las células sanguíneas (incluidos eritrocitos nucleados [inmaduros] y fragmentos de megacariocitos) en la circulación. La causa es desconocida. La mielofibrosis secundaria evoluciona a partir de una policitemia vera o, con bastante menor frecuencia, una TE. Al igual que con la TE y la policitemia vera, a menudo se observan mutaciones del gen *JAK2* o de la calreticulina; el pronóstico es peor en aquellos sin mutaciones genéticas (Lichtman y Prchal, 2016).

La mielofibrosis es la más infrecuente de las neoplasias mieloproliferativas clásicas que no involucran al gen *BCR-ABL* (la LMC). Es una enfermedad del adulto mayor, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 65-70 años, y es más habitual en los hombres. Los síntomas pueden ser el resultado de un bazo a menudo masivamente agrandado, el cual causa malestar y saciedad temprana. Otros signos y síntomas incluyen cansancio profundo, prurito, dolor de huesos, pérdida de

peso, infecciones y hemorragias (por pancitopenia) y caquexia (fig. 34-6). Pueden producirse trombosis arteriales o venosas, pero son menos frecuentes que las encontradas en la policitemia vera o la TE. La supervivencia promedio varía de 2 a 10 años en función de la aparición de indicadores pronósticos tan adversos como aumento de la edad, anemia, leucocitosis, presencia de células blásticas en la circulación, y fiebre, sudoración o pérdida de peso en el momento del diagnóstico (Lichtman y Prchal, 2016). Las causas frecuentes de muerte son insuficiencia cardíaca o hepática, complicaciones de la insuficiencia medular (p. ej., infecciones, hemorragias) y transformación en LMA. Esta última es especialmente difícil de tratar con éxito en estas situaciones.



**Figura 34-6** • En las alteraciones mieloproliferativas avanzadas, en particular en la mielofibrosis, se observan caquexia, emaciación grave y aumento masivo de hígado y bazo (hepatoesplenomegalia) (obsérvese también la falta de una curación adecuada sobre el dispositivo de acceso vascular del paciente). De: Tkachuk, D. C., & Hirschman, J. V. (2007). *Wintröbe's atlas of clinical hematology* (Fig. 4.1, p. 111). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

### Tratamiento médico

Las metas del tratamiento son reducir la carga de la enfermedad (aliviando los síntomas y la esplenomegalia) y mejorar los recuentos globulares (Geyer y Mesa, 2014). El riesgo se determina mediante varios factores, incluyendo la edad (más de

65 años de edad), el recuento de leucocitos (por encima de 25 000/mm<sup>3</sup>), anemia grave (hemoglobina menor de 10 g/dL), la presencia de síntomas constitucionales (p. ej., pérdida de peso), la aparición de células blásticas en sangre periférica, la necesidad de transfusiones de eritrocitos y un perfil citogenético desfavorable. Los pacientes con una enfermedad de bajo riesgo pueden no necesitar tratamiento al principio, el cual se reserva para cuando se desarrollan más síntomas (véase la [tabla 34-2](#)).

En general, la anemia se trata con transfusiones de eritrocitos. Los estimulantes eritroides pueden mejorar la anemia hasta reducir la necesidad de transfusiones, pero su efecto no es duradero (Manea, 2014). En el pasado se usaron andrógenos, pero resultaron ineficaces. Otros fármacos se utilizan para reducir la esplenomegalia y mejorar las citopenias. A menudo, se usa la hidroxiurea para controlar los altos recuentos de leucocitos y plaquetas y reducir el tamaño del bazo. La talidomida o la pomalidomida pueden ser útiles para mejorar la anemia y reducir el agrandamiento del bazo, pero su efecto es transitorio y dura un promedio de 8 meses (Odenike, 2013).

El ruxolitinib es un inhibidor de la JAK2 cinasa. Puede ser muy eficaz para reducir la esplenomegalia, mejorar el cansancio y estabilizar el peso, y disminuye los sudores nocturnos, el prurito y la necesidad de transfusiones de eritrocitos. La trombocitopenia puede ser significativa, al igual que la anemia. Sin embargo, esta última puede mejorar tras varios meses de tratamiento.

El TCMH es una vía terapéutica útil en personas más jóvenes por lo demás sanas y es el único tratamiento actual que puede revertir la fibrosis dentro de la médula (Odenike, 2013). Debe evaluarse con rapidez a los pacientes con enfermedad de alto riesgo para establecer si son buenos candidatos (Geyer y Mesa, 2014).

Se puede realizar la esplenectomía para controlar las complicaciones que resultan de un bazo extremadamente agrandado. La tasa de mortalidad asociada con este procedimiento es del 10% y la morbilidad (p. ej., infecciones, hemorragia, trombosis) es del 47% (Geyer y Mesa, 2014; Lichtman y Prchal, 2016). Además, puede desarrollarse trombocitosis y leucocitosis reactivas debido a que las células ya no son secuestradas fuera de la circulación. La decisión de realizar una esplenectomía debe tomarse después de una cuidadosa consideración de las ventajas y desventajas.

## **Atención de enfermería**

La esplenomegalia puede ser enorme en los pacientes con mielofibrosis, y puede extenderse hasta el borde pélvico. Ello resulta extremadamente incómodo y limita mucho la ingesta. Los analgésicos a menudo son ineficaces. La esplenomegalia, junto con un estado hipermetabólico, produce pérdida de peso y masa muscular significativa. Los pacientes se benefician de comidas pequeñas y frecuentes de alimentos con alto contenido de calorías y proteínas. La debilidad, el cansancio y la alteración de la imagen corporal son otros problemas importantes. La capacitación sobre métodos de conservación de la energía y la escucha activa son intervenciones de enfermería importantes. Se debe educar al paciente sobre los signos y síntomas de infección, hemorragia y trombosis, así como sobre las intervenciones apropiadas en

caso de que se produzcan. También es importante verificar que el paciente tome medidas para disminuir los riesgos asociados con el desarrollo de trombosis (p. ej., fumar, obesidad, hiperlipidemia mal controlada, hipertensión o diabetes). La [tabla 34-3](#) identifica estrategias útiles para controlar el cansancio.

**TABLA 34-3** Cansancio en pacientes con neoplasias mieloproliferativas

Estrategias autoinformadas utilizadas para mejorar el cansancio en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas. Datos obtenidos de encuestas en línea (N = 1 788) recopilados a través de sitios web de neoplasias mieloproliferativas.	
Estrategia	% de pacientes que informaron su uso
Establecer prioridades	75%
Posponer actividades no esenciales	74%
Ejercicio	73%
Siestas	70%
Caminar	66%
Socializar	65%
Nutrición	64%
Leer	62%
Programar la actividad durante los períodos de máxima energía	62%
Espaciar la actividad	58%
Establecer una rutina diaria estructurada	54%
Delegar	52%

Adaptado de: Scherber, R. M., Kosiorek, H. E., Senyak, Z., et al. (2016). Comprehensively understanding fatigue in patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer*, 122(3), 477–485.

## LINFOMA

Los *linfomas* son neoplasias de células de origen linfoide. Por lo general, estos tumores comienzan en los ganglios linfáticos, pero pueden afectar al tejido linfoide en el bazo, el tubo digestivo (p. ej., la pared del estómago), el hígado o la médula ósea (véase la [fig. 35-1](#), [cap. 35](#)). A menudo, se clasifican según el grado de diferenciación celular y el origen de la célula maligna predominante. Los linfomas se pueden clasificar en general en dos categorías: linfomas de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos.

### Linfoma de Hodgkin

El *linfoma de Hodgkin* es una neoplasia maligna relativamente infrecuente que tiene una elevada tasa de curación. Es un tanto más frecuente en hombres que en mujeres y tiene dos picos de incidencia: uno entre los 15-34 años de edad y otro después de los

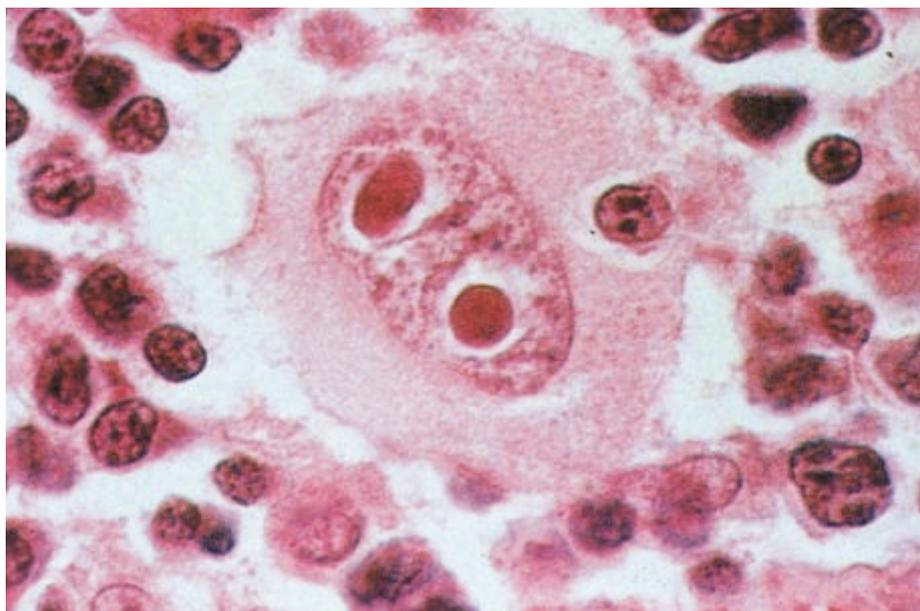
60 años de edad (Press, 2016). La aparición de la enfermedad tiene un patrón familiar: los familiares de primer grado tienen una frecuencia de enfermedad más alta de lo normal, pero la incidencia real de este patrón es baja. No se ha documentado una mayor incidencia de parientes no consanguíneos (p. ej., cónyuges). La tasa de supervivencia a 5 años es del 90% para la enfermedad más limitada (estadio I o II) y del 65% para aquellos con una enfermedad más extendida (estadio IV) (ACS, 2015b).

## **Fisiopatología**

A diferencia de otros linfomas, el linfoma de Hodgkin tiene un origen monocéntrico, ya que se inicia en un solo ganglio. La enfermedad se disemina por contigüidad a lo largo del sistema linfático. La célula maligna del linfoma de Hodgkin es la célula de Reed-Sternberg, una célula tumoral gigantesca que es morfológicamente particular y se considera que es de origen linfoide inmaduro (fig. 34-7). Es el signo patológico y el criterio de diagnóstico esencial. Sin embargo, el tumor es muy heterogéneo y puede contener pocas células de Reed-Sternberg. El volumen tumoral remanente se compone de células benignas, reactivas e inflamatorias que apoyan el crecimiento y la supervivencia de la célula de Reed-Sternberg (Batlevi y Younes, 2013). Se pueden requerir varias biopsias para establecer el diagnóstico.

La causa del linfoma de Hodgkin es desconocida, pero se sospecha una etiología vírica. Aunque se han encontrado fragmentos del virus de Epstein-Barr en algunas células de Reed-Sternberg, el rol exacto de este virus en el desarrollo del linfoma de Hodgkin sigue siendo desconocido. También pueden estar implicados otros virus, incluidos el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano 8. El linfoma de Hodgkin se observa con mayor frecuencia en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor crónico (p. ej., para trasplante renal) y también en veteranos militares que estuvieron expuestos al herbicida agente naranja (Leukemia & Lymphoma Society, 2013).

El linfoma de Hodgkin se clasifica habitualmente en cinco subgrupos según los análisis patológicos que reflejan la evolución de la neoplasia y sugieren el pronóstico. Por ejemplo, cuando predominan los linfocitos, con pocas células de Reed-Sternberg y hay afectación mínima de los ganglios linfáticos, el pronóstico es mucho más favorable que cuando el recuento de linfocitos es bajo y los ganglios son prácticamente reemplazados por células tumorales del tipo más primitivo. La mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen los tipos actualmente designados como “esclerosis nodular” o “celularidad mixta”. El primer tipo tiende a aparecer con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, en una etapa más temprana, y a menudo se cura con el tratamiento. El subgrupo de celularidad mixta aparece con mayor frecuencia en hombres y adultos mayores; se asocia con más síntomas constitucionales, enfermedad en etapa avanzada e inmunodeficiencia (Press, 2016).



**Figura 34-7** • Célula de Reed-Sternberg. Las células de Reed- Sternberg son linfocitos grandes y anómalos que pueden contener más de un núcleo. Estas células se encuentran en el linfoma de Hodgkin. Adaptado con autorización de Rubin, R., Strayer, D. S., & Rubin, E. (2011). *Rubin's pathology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

## Manifestaciones clínicas

Por lo general, el linfoma de Hodgkin comienza un agrandamiento de uno o más ganglios linfáticos de un lado del cuello. Los ganglios individuales son indolores y duroelásticos, pero no pétreos. Los sitios más frecuentes para las linfadenopatías son los ganglios cervicales, supraclaviculares y mediastínicos; la afectación de los ganglios ilíacos o inguinales o del bazo es mucho menos frecuente. En la radiografía de tórax se puede ver una masa mediastínica; en ocasiones, la masa es lo suficientemente grande como para comprimir la tráquea y causar disnea. El prurito es frecuente; puede ser extremadamente angustiante y la causa es desconocida. Algunos pacientes experimentan dolor breve pero intenso después de beber alcohol, en general en el sitio del tumor. La causa de este síntoma también se desconoce.

Todos los órganos son vulnerables a la invasión por células tumorales. Los síntomas se deben a la compresión de órganos por el tumor, como tos y derrame pulmonar (por infiltrados pulmonares), ictericia (por compromiso hepático u obstrucción del conducto biliar), dolor abdominal (por esplenomegalia o adenopatías retroperitoneales) o dolor óseo (por compromiso esquelético). Las infecciones por herpes zóster son frecuentes. Un conjunto de síntomas generales tiene importantes consecuencias pronósticas. Conocidos como síntomas B, éstos incluyen fiebre (sin escalofríos), sudoración profusa (en especial en la noche) y pérdida de peso involuntaria de más del 10% del peso corporal. Los síntomas B se encuentran en el 40% de los pacientes y se usan en parte para decidir el tratamiento apropiado (Cheson, Fisher, Barrington, et al., 2014). Una anemia leve es el hallazgo hemático más frecuente. El recuento de leucocitos puede estar elevado o disminuido. Por lo general, el recuento de plaquetas es normal, a menos que el tumor haya invadido la médula ósea e inhibido la hematopoyesis. La **eritrosedimentación** y la concentración sérica de cobre se usan a veces para evaluar la actividad de la enfermedad; las

elevaciones pueden reflejar aumentos en la actividad de la enfermedad. Los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen alteraciones en la inmunidad celular, como se evidencia por una falta o disminución en la reacción a las pruebas de sensibilidad cutánea (p. ej., *Candida*, parotiditis). Las infecciones, incluidas las víricas, son frecuentes (fig. 34-8).

### Valoración y hallazgos diagnósticos

Ya que numerosas manifestaciones son similares a las que aparecen con las infecciones, se deben realizar estudios diagnósticos para descartar un origen infeccioso de la enfermedad. El diagnóstico se realiza por medio de una biopsia excisional de un ganglio linfático y, con frecuencia, el hallazgo de la célula de Reed-Sternberg. Una vez confirmado el diagnóstico y establecido el tipo histológico, se debe evaluar la extensión de la enfermedad, un proceso conocido como *estadificación*.

Durante la anamnesis se valora la presencia de síntomas B. La exploración física requiere una evaluación cuidadosa y sistemática de todas las cadenas ganglionares palpables (véase la fig. 32-4, cap. 32), así como el tamaño del hígado y el bazo. Una placa de tórax y una tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis son cruciales para identificar la extensión de las linfadenopatías dentro de estas regiones. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) puede ser la prueba por imagen más sensible para la identificación de enfermedad residual y se está evaluando por su valor predictivo en esta enfermedad (Evens y Kostakoglu, 2014). Las pruebas de laboratorio incluyen hemograma, recuento de plaquetas, eritrosedimentación y estudios de la función hepática y renal. Por lo general, no se requiere una biopsia de médula ósea (Cheson, et al., 2014).



**Figura 34-8** • El herpes zóster es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedad linfoproliferativa, como el linfoma de Hodgkin en este caso. Las infecciones por zóster también son frecuentes en pacientes con uso crónico de esteroides para afecciones hemáticas y algunos regímenes de quimioterapia. De: Tkachuk, D. C., & Hirschman, J. V. (2007). *Wintrobe's atlas of clinical hematology* (Fig. 5.152, p. 207). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

## Tratamiento médico

El objetivo general del tratamiento del linfoma de Hodgkin es la curación. Las tasas de curación son del 85-90% para los pacientes con enfermedad en estadio temprano y del 65-85% para aquellos con enfermedad en estadio avanzado (Matasar, Ford, Riedel, et al., 2015). El tratamiento se determina principalmente por el estadio de la enfermedad, no por el tipo histológico; sin embargo, se está llevando a cabo una extensa investigación para enfocar los esquemas terapéuticos más a los subtipos histológicos o las características pronósticas. Debido a la supervivencia prolongada y el potencial de curación de la enfermedad, se debe considerar la posible morbilidad a largo plazo asociada con el tratamiento, en especial la enfermedad cardíaca y las segundas neoplasias malignas. La elección del tratamiento debe estar equilibrada entre el uso de tratamiento de alta intensidad, donde la probabilidad de curación o remisión duradera es alta pero con un riesgo de toxicidad tardía y mortalidad potencial, y un tratamiento menos intensivo que puede tener menos toxicidad pero mayor probabilidad de recidiva de la enfermedad. Este dilema es particularmente relevante cuando se trata a pacientes jóvenes con enfermedad en estadio temprano (Johnson, 2013).

El tratamiento del linfoma de Hodgkin en estadio limitado en general implica un ciclo corto (2-4 meses) de quimioterapia seguido de radioterapia en el área específica afectada. Esta estrategia ha reducido la dosis de radiación, con la consiguiente disminución de los efectos adversos a largo plazo (en especial, los segundos tumores malignos y las complicaciones cardiovasculares tardías) y sin disminuir la probabilidad de controlar la enfermedad. Sin embargo, con la eficacia de las terapias de segunda línea, incluso esta cantidad de radiación ha sido cuestionada (Johnson, 2013). La quimioterapia combinada con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina, conocida como *ABVD*, se considera el tratamiento estándar para la enfermedad más avanzada (estadios III y IV y todos los estadios con síntomas B). Con frecuencia, la quimioterapia es exitosa para alcanzar remisión, incluso cuando haya una recidiva. Se usan otras combinaciones de quimioterapia, que pueden tener mayor toxicidad. El MoAb brentuximab vedotin ha sido aprobado para su uso en el linfoma de Hodgkin recurrente refractario. Este fármaco está dirigido contra un receptor que se expresa en la superficie de linfocitos T y B activados, pero también en células de Reed-Sternberg. En la actualidad hay estudios en curso para determinar el mejor momento para utilizar este tratamiento: antes del trasplante (TCMH), como tratamiento de mantenimiento después del trasplante o cuando el trasplante no es una opción (Graf y Gopal, 2014).

El TCMH se usa para enfermedades avanzadas o refractarias. La mayoría de los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin son tratados con éxito o presentan remisiones prolongadas, y por lo tanto viven gran cantidad de años después del diagnóstico. Como resultado, hoy se sabe mucho sobre los efectos a largo plazo de la quimioterapia y la radioterapia. Las neoplasias malignas secundarias son la principal causa de muerte en los sobrevivientes a largo plazo del linfoma de Hodgkin (Ng, 2014). Hay un período de latencia de 5 años, después del cual el riesgo aumenta de manera progresiva y es todavía mayor de lo esperado en la población general, al menos 25 años después del diagnóstico (Ng, 2014). En un estudio de 465 adultos

previamente tratados por linfoma de Hodgkin, el riesgo de una segunda neoplasia no letal fue 3.41 veces mayor (Matasar, et al., 2015). Las neoplasias secundarias más frecuentes son las de mama, pulmón, tubo digestivo y piel. La radioterapia previa se asocia más estrechamente con el desarrollo de cánceres secundarios, pero la quimioterapia que utiliza fármacos alquilantes se relaciona con el desarrollo de cáncer de pulmón y tubo digestivo (Ng, 2014). La leucemia fue más frecuente en los pacientes que recibieron el esquema de quimioterapia MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona).

La enfermedad cardiovascular también se observa con frecuencia en la población de sobrevivientes de linfoma de Hodgkin. El riesgo comienza después de una latencia de 10 años tras el diagnóstico y está directamente asociado con las dosis de radiación en la región anterior del tórax. Las coronariopatías, arritmias, valvulopatías y miocardiopatías se presentan después de la radioterapia; la insuficiencia cardíaca congestiva, la disminución de la función sistólica y la miocardiopatía dilatada se asocian frecuentemente con el tratamiento previo con antraciclinas (Ng, 2014).

También están bien documentadas otras disfunciones orgánicas, incluida la del sistema endocrino. En varios estudios se informó una alta incidencia de ansiedad y depresión que también persiste a lo largo del tiempo (Matasar, et al., 2015; Oerlemans, Mols, Nijziel, et al., 2014). El cansancio persistente es frecuente en los sobrevivientes y puede ser exacerbado por la depresión y otras enfermedades relacionadas con el tratamiento (Daniëls, Oerlemans, Krol, et al., 2013; Daniëls, Oerlemans, Krol, et al., 2014; Soares, Biasoli, Scheliga, et al., 2013). El [cuadro 15-4](#) del [capítulo 15](#) muestra las posibles complicaciones a largo plazo asociadas con la quimioterapia o la radioterapia.

Los efectos tardíos del tratamiento pueden tener un efecto adverso sobre la calidad de vida de un sobreviviente (Oerlemans, et al., 2014; Khimani, Chen, Mauch, et al., 2013). Un estudio de 40 adultos jóvenes sobrevivientes encontró mejorías en la calidad de vida tan pronto como 1 mes después de completar el tratamiento, y esta mejoría se observó aún 6 meses después del tratamiento (Roper, Cooley, McDermott, et al., 2013). Estos datos deben replicarse en estudios más grandes y durante períodos más largos; es posible que las mejorías tempranas en la calidad de vida no persistan a largo plazo, en especial a medida que surgen complicaciones tardías. Un apoyo social adecuado y una red social se asocian con una mejor calidad de vida (Soares, et al., 2013).

## **Atención de enfermería**

El posible desarrollo de una segunda neoplasia debe informarse al paciente cuando se toman las decisiones terapéuticas iniciales. Sin embargo, el paciente debe estar informado que el linfoma de Hodgkin suele ser curable. El personal de enfermería debe alentar a los pacientes a reducir los factores que aumentan el riesgo de desarrollar segundos cánceres, como el tabaquismo y alcoholismo, la exposición a carcinógenos ambientales y el exceso de luz solar. Se requieren evaluaciones regulares posteriores en busca de los efectos tardíos del tratamiento ([véase el cuadro 15-4, cap. 15](#)). Además, el personal de enfermería debe proporcionar capacitación sobre estrategias relevantes de autocuidado y control de las enfermedades ([véase](#)

también la sección *Atención de enfermería* para el linfoma no hodgkiniano).

## Linfomas no hodgkinianos

Los linfomas no hodgkinianos son un grupo heterogéneo de cáncer que se origina en el crecimiento neoplásico del tejido linfoide. Como en la LLC, se considera que las células neoplásicas surgen de un único clon de linfocitos; sin embargo, en el linfoma no hodg kiniano, las células pueden variar morfológicamente. El 85% de los linfomas no hodgkinianos implican linfocitos B malignos; el 15% restante afecta sobre todo a los linfocitos T (ACS, 2015c). A diferencia del linfoma de Hodgkin, los tejidos linfoides involucrados están en gran parte infiltrados con células malignas. La diseminación de estas células linfoides malignas es impredecible, y la enfermedad localizada es poco frecuente. Pueden estar infiltrados los ganglios linfáticos de varios sitios, al igual que otros sitios fuera del sistema linfoide (tejidos extraganglionares; fig. 34-9).

El linfoma no hodgkiniano es el sexto tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado en los Estados Unidos; las tasas de incidencia casi se han duplicado en los últimos 35 años. La incidencia aumenta con cada década de vida; la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 66 años (Leukemia & Lymphoma Society, 2015b). Aunque no se ha identificado un factor etiológico común, la incidencia de linfoma no hodgkiniano ha aumentado en personas con inmunodeficiencias o alteraciones autoinmunitarias, tratamientos previos contra el cáncer, trasplantes de órganos previos, infecciones víricas (incluido el virus de Epstein-Barr y el VIH) y exposición a pesticidas, solventes, colorantes o agentes defoliantes, incluido el agente naranja. La tasa de supervivencia global es del 69% a los 5 años y del 59% a los 10 años (ACS, 2015d).

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas son muy variables, lo que refleja la naturaleza diversa de los linfomas no hodgkinianos. Las linfadenopatías son el síntoma más frecuente; sin embargo, en los tipos de linfomas de lento crecimiento, las linfadenopatías pueden aparecer y desaparecer. En el estadio inicial de la enfermedad, o con los tipos que se consideran de lento crecimiento, los síntomas pueden estar ausentes o ser leves, y la enfermedad en general no se diagnostica hasta que progresa a un estadio posterior, cuando el paciente es sintomático. En estos estadios (III y IV), las linfadenopatías son claramente palpables. Un tercio de los pacientes con linfomas no hodgkinianos tienen síntomas B (fiebre, sudores nocturnos profusos y pérdida de peso involuntaria). Las masas linfadenomatosas pueden comprometer la función de los órganos. Por ejemplo, una masa mediastínica puede causar dificultad respiratoria; las masas abdominales pueden comprometer los uréteres, lo que lleva a la disfunción renal; y la esplenomegalia puede causar molestias abdominales, náuseas, saciedad temprana, anorexia y pérdida de peso.



**Figura 34-9** • Cualquier localización extraganglionar puede ser un sitio de linfoma difuso de linfocitos B, por ejemplo, la tiroides, como se muestra aquí. De: Tkachuk, D. C., & Hirschman, J. V. (2007). *Wintrobe's atlas of clinical hematology* (Fig. 5.87, p. 183). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

### Valoración y hallazgos diagnósticos

El diagnóstico del linfoma no hodgkiniano se categoriza mediante un sistema de clasificación muy complejo con base en la histopatología, el inmunofenotipo y el análisis citogenético de las células malignas (tabla 34-4). El tipo histopatológico específico de la enfermedad tiene importantes consecuencias pronósticas. El tratamiento también varía según estas características. Los tipos asintomáticos suelen tener células pequeñas que se distribuyen en un patrón circular o folicular. Los tipos agresivos a menudo tienen células grandes o inmaduras distribuidas en todos los ganglios en un patrón difuso. Por lo general, la estadificación se basa en datos obtenidos de la TC y la PET, la biopsia de médula ósea y, a veces, el análisis del líquido cefalorraquídeo. El estadio depende del sitio de la enfermedad y su propagación a otros sitios. Por ejemplo, en el estadio I de la enfermedad, sólo se detecta un área afectada; por lo tanto, la enfermedad en estadio I está extremadamente

localizada y puede responder bien al tratamiento local (p. ej., radioterapia). Por el contrario, en el estadio IV, se detecta enfermedad en al menos un sitio extraganglionar. Aunque el estadio de la enfermedad es importante, no suele ser un predictor preciso del pronóstico. Se han desarrollado dos sistemas de clasificación pronóstica que son muy útiles en la población de ancianos: el International Prognostic Index (IPI) y, para los linfomas foliculares, el Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI). La edad, el estado funcional, la concentración de lactato deshidrogenasa, el estadio de la enfermedad y la afectación extraganglionar se puntúan para determinar el riesgo de fracaso o muerte por enfermedad. Según el IPI, las tasas de supervivencia general a 5 años oscilan entre el 75% (bajo riesgo) y el 30% (alto riesgo), y según el FLIPI, del 91% (bajo riesgo) al 53% (alto riesgo) (ACS, 2015e).

**TABLA 34-4** Tipos de linfomas<sup>a</sup>

<b>Asintomático o de crecimiento lento</b>	<b>Maligno</b>	<b>Muy maligno</b>
Folicular	Células difusas grandes	De Burkitt
Linfocítico de células pequeñas	De células del manto	Linfoblástico
De la zona marginal: MALT Esplénico Ganglionar		De linfocitos B relacionado con el sida
Linfoplasmático: Macroglobulinemia de Waldenstrom		

MALT, tejido linfoide asociado con la mucosa.

<sup>a</sup>Los principales tipos de linfomas, muchos de los cuales son de crecimiento lento. La tabla no presenta una lista completa.

## Tratamiento médico

El tratamiento se determina por la clasificación de la enfermedad, su estadio, los tratamientos previos (si corresponde) y la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento. La tolerancia al tratamiento depende en gran medida de las funciones renal, hepática y cardíaca, la presencia de enfermedades concurrentes, el estado funcional y la edad. Si la enfermedad no es agresiva y está localizada, la radioterapia sola puede ser el tratamiento de elección. En los tipos agresivos de linfoma no hodgkiniano se usan combinaciones de agentes quimioterápicos; la combinación del MoAb rituximab con la quimioterapia convencional (R-CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) se considera hoy en día el tratamiento estándar para los linfomas más habituales (Martelli, Ferreria, Agostinelli, et al., 2013). El compromiso del SNC es frecuente con algunas formas graves de linfoma no hodgkiniano; en esta situación, se utiliza radioterapia craneal o quimioterapia intratecal, además de quimioterapia sistémica. La supervivencia es muy baja cuando ocurre una recidiva después del tratamiento mediante esquemas con base en

rituximab o con TCMH (Martelli, et al., 2013).

Hoy en día, los linfomas de más lento crecimiento, como el linfoma folicular, no son curables. Sin embargo, el ritmo de la enfermedad es lento y gran cantidad de pacientes son asintomáticos o tienen muy pocos síntomas en el momento del diagnóstico. En las personas con enfermedad asintomática, es frecuente usar la “conducta expectante”, en la que el tratamiento se posterga hasta que aparecen síntomas (Izutsu, 2014). Recientemente, se está utilizando la inmunoterapia (p. ej., rituximab), a menudo en combinación con quimioterapia convencional, seguida de rituximab como “tratamiento de mantenimiento” (Hiddemann y Cheson, 2014; Izutsu, 2014). Los pacientes con enfermedad en estadio limitado pueden tratarse de manera eficaz con radioterapia en el área afectada.

También se usan agentes radiofarmacéuticos (p. ej., ibritumomab tiuxetán o tositumomab/yodo-131), aunque existen dificultades técnicas con su administración debido a la radiactividad del agente. Un tratamiento más intensivo (a menudo, R-CHOP o rituximab más bendamustina) puede proporcionar mayor duración de la remisión, en la cual no se necesita tratamiento adicional. Desafortunadamente, en la mayoría de las situaciones, la recidiva es frecuente en pacientes con linfomas de bajo grado. El tratamiento después de una recidiva es controvertido; el TCMH se puede considerar para pacientes menores de 60 años de edad (véase el [cap. 15](#)).

## **Atención de enfermería**

El linfoma es una constelación muy compleja de enfermedades. Cuando se trata de pacientes con linfoma, es extremadamente importante que el personal de enfermería conozca el tipo específico de enfermedad, su estadio, el historial terapéutico y el plan de tratamiento actual. Gran parte de la atención de los pacientes con linfomas de Hodgkin o linfomas no hodgkinianos se realiza en el entorno ambulatorio, a menos que se presenten complicaciones (p. ej., infecciones, compromiso respiratorio debido a una masa mediastínica). Los métodos terapéuticos por los que se opta con mayor frecuencia son la quimioterapia (suele combinarse con un MoAb) y la radioterapia. La quimioterapia tiene efectos adversos sistémicos (p. ej., mielosupresión, náuseas, pérdida de cabello, riesgo de infección), mientras que la radioterapia tiene efectos adversos específicos que se limitan al área que se está irradiando. Por ejemplo, los sujetos que reciben radioterapia abdominal pueden presentar náuseas y diarrea, pero no pérdida de cabello. Independientemente del tipo de tratamiento, todos los pacientes pueden presentar cansancio (véase el [cuadro 15-7](#), [cap. 15](#)).

El riesgo de infección es significativo para estos pacientes, no sólo por la mielosupresión relacionada con el tratamiento, sino también por la alteración en la respuesta inmunitaria que resulta de la enfermedad. Se debe instruir a los pacientes a reducir al mínimo los riesgos de infección, reconocer los signos de una posible infección y contactar a su médico si aparecen estos signos (véase el [cuadro 15-7](#), [cap. 15](#)).

Otras complicaciones dependen de la localización del linfoma. Por lo tanto, el personal de enfermería debe conocer la localización del tumor para poder enfocar la evaluación de manera adecuada. Por ejemplo, en los pacientes con masas linfomatosas en la parte superior del tórax, se debe buscar una obstrucción de la vena

cava superior o una obstrucción de las vías respiratorias si la masa está cerca del bronquio o la tráquea.

La capacitación del paciente es un componente integral de la atención de enfermería. Un estudio longitudinal de más de 1 000 pacientes con varios tipos de linfoma confirmó que la necesidad de información varía a lo largo del período de supervivencia (Husson, Oerlemans, Mols, et al., 2014). Los pacientes diagnosticados con linfoma en los últimos 2 años expresaron la necesidad de información general y médica sobre la enfermedad, mientras que aquellos diagnosticados más allá de los 2 años expresaron la necesidad de información relacionada con los efectos a largo plazo del tratamiento. Estos resultados apoyan la importancia de adaptar la información proporcionada a las necesidades singulares de aprendizaje de cada paciente, así como a los estilos de afrontamiento que usa para vivir con el linfoma.

Numerosos linfomas son curables con los tratamientos actuales. Sin embargo, a medida que se incrementan las tasas de supervivencia, la incidencia de tumores malignos secundarios, en especial LMA o SMD, también aumenta. Por lo tanto, se debe examinar regularmente a los supervivientes para el desarrollo de neoplasias malignas. Al igual que con los supervivientes a largo plazo del linfoma de Hodgkin, los del linfoma no hodgkiniano pueden tener que lidiar con el cansancio persistente, la depresión, la ansiedad y la toxicidad cardíaca y pulmonar (Spector, Noonan, Mayer, et al., 2015). Un estudio de la calidad de vida entre supervivientes de linfoma difuso de linfocitos B grandes halló que los supervivientes más jóvenes (18-59 años de edad) informaron una peor función cognitiva y social y más problemas financieros y disnea en comparación con los controles pareados por edad (van der Poel, Oerlemans, Schouten, et al., 2014). En contraste, la calidad de vida informada de los supervivientes de mayor edad fue similar a la del grupo control, aunque menor que la del grupo de los supervivientes más jóvenes.

La American Cancer Society desarrolló recomendaciones de comportamiento respecto a la salud para supervivientes de cáncer, que incluyen evitar fumar, mantener un índice de masa corporal normal, mejorar la nutrición (consumir frutas y vegetales) y participar en al menos 150 min de actividad física aeróbica por semana. Sin embargo, gran cantidad de supervivientes no cumplen con estas recomendaciones. Un estudio de más de 500 supervivientes de linfoma determinó que sólo el 11% cumplió con las cuatro recomendaciones (Spector, et al., 2015). Si bien la mayoría de estos supervivientes informaron que no fumaban (94%), el 52% mencionaron que no cumplieron con las recomendaciones de actividad, el 56% no cumplieron con las recomendaciones dietéticas y el 64% tenían sobrepeso u obesidad. Las personas que cumplieron con las cuatro recomendaciones de comportamiento de salud informaron una mejor calidad de vida relacionada con la salud (MCVRS) que quienes no lo hicieron. Las puntuaciones de MCVRS mostraron una asociación más fuerte con el cumplimiento de no fumar y de realizar ejercicio. Estos datos brindan información útil para que el personal de enfermería ayude a los pacientes a adaptarse y cumplir con estilos de vida saludables al completar el tratamiento para el linfoma.

---

## MIELOMA MÚLTIPLE

---

El mieloma múltiple es una enfermedad maligna de la forma más madura de linfocito B: la célula plasmática. Las células plasmáticas secretan inmunoglobulinas, que son proteínas necesarias para la producción de anticuerpos para combatir las infecciones. El mieloma es el segundo cáncer hemático más frecuente en los Estados Unidos. La incidencia de mieloma múltiple aumenta con la edad; la mediana de la edad en el momento del diagnóstico es de 70 años (Wildes, Rosko y Tuchman, 2014). La tasa relativa de supervivencia a 5 años para los pacientes recién diagnosticados ha aumentado de manera constante del 26.5% en 1975 al 46.6% en 2012 (National Cancer Institute, 2013).

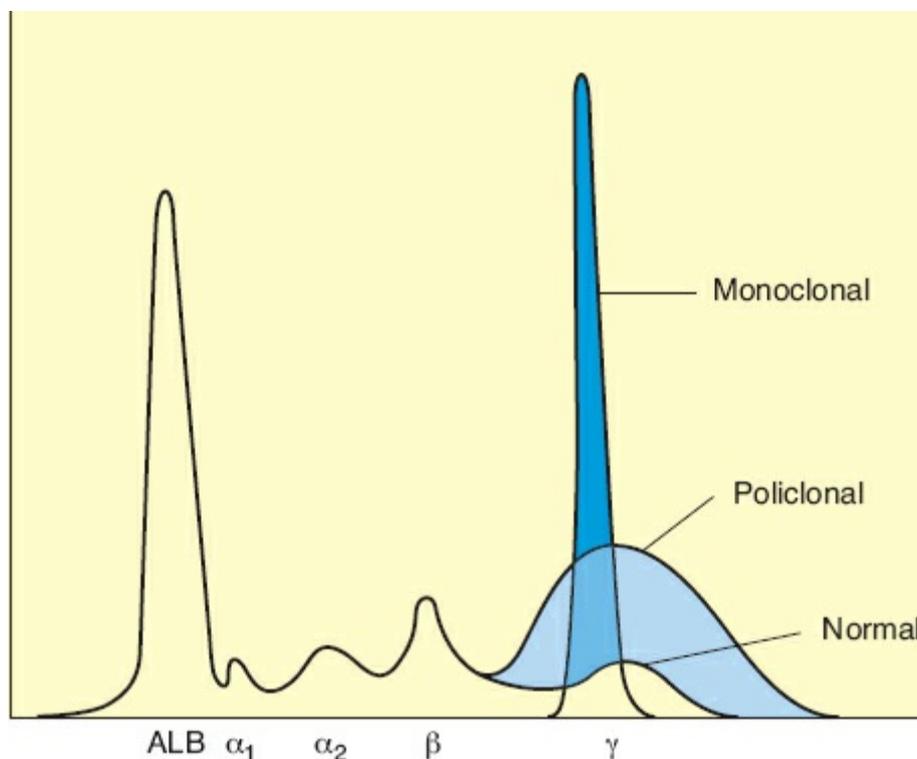
La estadificación se basa en cuatro criterios: albúmina sérica (que es un reactante de fase aguda negativo), lactato deshidrogenasa sérica (una enzima que, cuando está elevada, se asocia con un mal pronóstico), microglobulina  $\beta$ -2 sérica (medida de la carga tumoral) y hallazgos citogenéticos (cuando ciertas anomalías se asocian con un mal pronóstico). Con este sistema, la tasa de supervivencia global a 5 años para los pacientes con enfermedad en estadio temprano (estadio I) es del 82%; la tasa disminuye al 40% en aquellos con enfermedad en estadio III (Palumbo, Avet-Loiseau, Oliva, et al., 2015). Están en curso métodos para incorporar información genética que puede ser útil para determinar el pronóstico e incluso la sensibilidad a varios fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad (Furukawa y Kikuchi, 2015). Al igual que con otras neoplasias linfoides de linfocitos B, la exposición al agente naranja, utilizado como agente defoliante durante la guerra de Vietnam, se asocia con el desarrollo de mieloma múltiple (Chang, Boffetta, Adami, et al., 2015).

## Fisiopatología

En el mieloma múltiple, las células plasmáticas malignas producen una mayor cantidad de una inmunoglobulina específica que no es funcional. Los tipos funcionales de inmunoglobulina todavía son producidos por células plasmáticas no malignas, aunque en cantidades inferiores a lo normal. La inmunoglobulina específica secretada por las células del mieloma es detectable en la sangre o la orina y se conoce como *proteína monoclonal* o *proteína M*. Esta proteína sirve como un marcador útil para controlar la extensión de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. Por lo general, se mide mediante electroforesis proteica en suero o en orina, o con un análisis de cadenas ligeras libres (fig. 34-10). Las concentraciones de proteínas totales del paciente en general también están elevadas debido a la producción de proteína M. Las células plasmáticas malignas también secretan ciertas sustancias para estimular la angiogénesis y potenciar el crecimiento de estos grupos de células plasmáticas. Ocasionalmente, las células plasmáticas se infiltran en otros tejidos, y en este caso son tumores conocidos como *plasmocitomas*. Los plasmocitomas pueden aparecer en los senos paranasales, la médula espinal y los tejidos blandos.

El mieloma puede evolucionar desde un estadio premaligno, conocido como *gammapatía monoclonal de significado indeterminado* (Rajkumar, Dimopoulos, Palumbo, et al., 2014). En este punto de la enfermedad, no se encuentran los signos de disfunción de los órganos terminales que se observan en el mieloma múltiple: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas. Esta constelación de daño

orgánico se conoce con el acrónimo *CRAB* (calcio elevado, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas [*bone*]). En la gammapatía monoclonal de significado indeterminado, si bien no hay rasgos de *CRAB*, sí hay una ligera elevación en la proteína M. La tasa de progresión desde el estado de gammapatía monoclonal de significado indeterminado hasta el mieloma múltiple es del 0.5-1% por año.



**Figura 34-10** • Los patrones anómalos de electroforesis de proteínas séricas contrastan con un patrón normal. Los picos policlonales se caracterizan por un aumento con base amplia en la inmunoglobulina (Ig) producida por gran cantidad de células plasmáticas reactivas e indican un proceso reactivo benigno. Por el contrario, un pico estrecho indica la homogeneidad de la Ig secretada por un único clon de células plasmáticas. Se observan picos M en gammapatías monoclonales de importancia indeterminada o en neoplasias malignas plasmáticas (mieloma, macroglobulinemia de Waldenström). De: Turgeon, M. (2012). *Clinical hematology theory & procedures* (5th ed., Fig. 20.7, p. 347). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad no sólo se deben a las células malignas, sino también a la proteína anómala que producen (fig. 34-11). Existe enfermedad ósea en el 80% de los pacientes con mieloma múltiple (Papamerkouriou, Kenanaidis, Gamie, et al., 2015). La mayoría de los pacientes con esta enfermedad informan dolor óseo; es el síntoma de presentación clásico del mieloma múltiple, en general en la espalda o las costillas. El dolor relacionado con el mieloma aumenta con el movimiento y disminuye con el reposo; los pacientes pueden referir tener menor dolor al despertarse y mayor intensidad en el transcurso del día. En el mieloma, una sustancia secretada por las células plasmáticas, el factor de activación de los osteoclastos y otras sustancias, como la interleucina-6 (IL-6), participan en la estimulación de los osteoclastos. Ambos mecanismos parecen estar implicados en la degradación ósea. Así, en las imágenes óseas se pueden observar lesiones líticas y osteoporosis, incluyendo PET, TC, resonancia magnética (RM) y radiografías

convencionales; estas lesiones no se observan en gammagrafías (Mihailovic y Goldsmith, 2015). La destrucción ósea puede ser suficientemente grave como para causar colapso vertebral y fracturas, incluidas las de la columna, que pueden afectar a la médula espinal y dar lugar a la compresión medular (fig. 34-12). Cuando se produce el colapso vertebral, la estatura del paciente se reduce y suele presentarse cifosis (una curvatura excesiva de la columna vertebral).

Si la destrucción ósea es extensa, el hueso pierde gran cantidad de calcio ionizado, el cual ingresa en la sangre; esta anomalía puede producir hipercalcemia, que a menudo se manifiesta con sed excesiva, deshidratación, estreñimiento, alteraciones del estado mental, confusión e incluso coma. También puede producirse insuficiencia renal; la configuración de la molécula de inmunoglobulina circulante (en especial la forma de cadenas ligeras  $\lambda$ ) puede dañar los túbulos renales. El deterioro renal se presenta en el 30-50% de los pacientes en el momento del diagnóstico, puede empeorar cuando la enfermedad se vuelve refractaria al tratamiento y conduce a la diálisis en casi el 10% de los pacientes (O'Donnell, Cottini, Raje, et al., 2016).



### **Alerta de enfermería: calidad y seguridad**

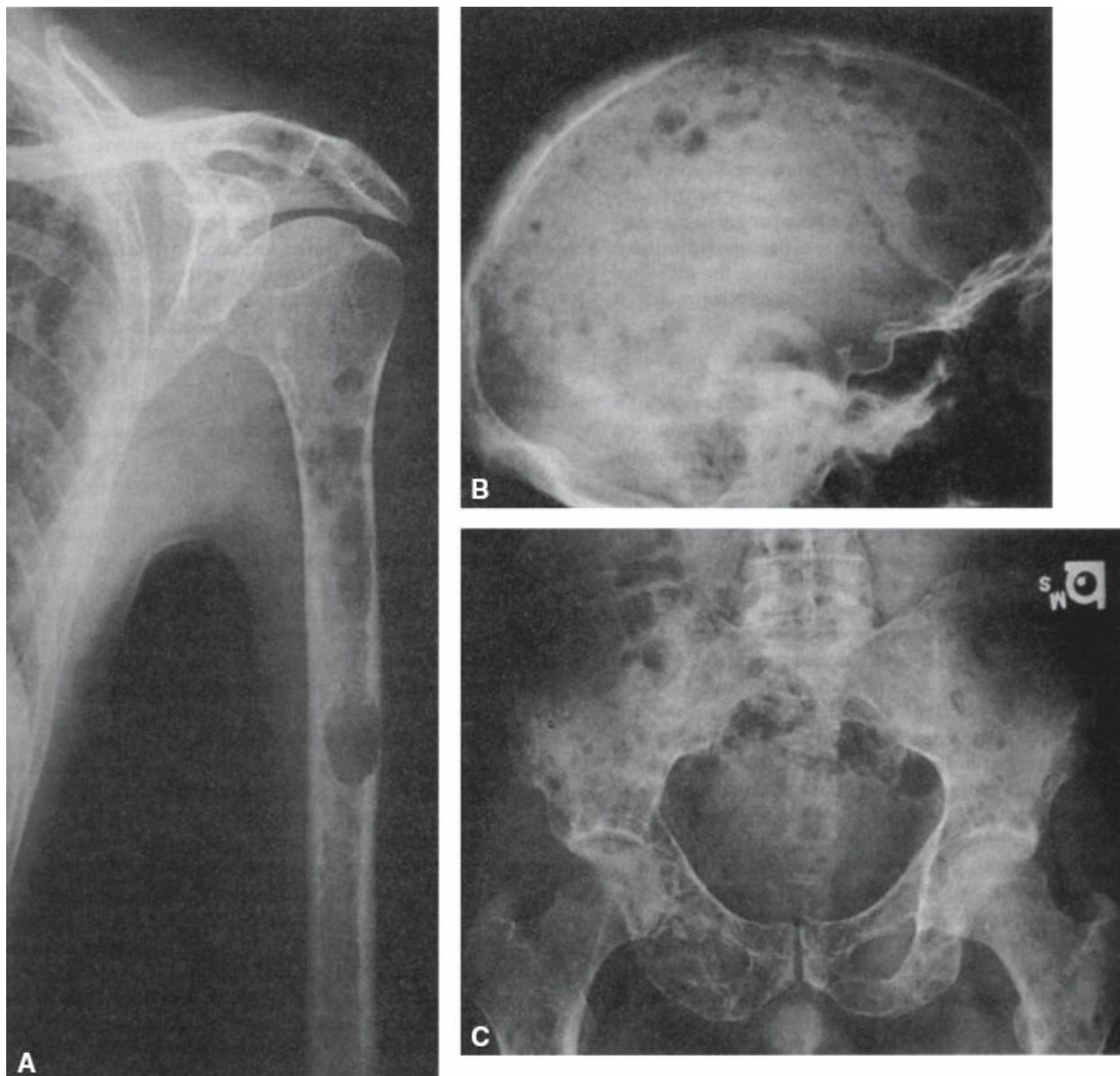
*Cualquier anciano cuyo motivo de consulta principal sea dolor de espalda y que tenga un nivel de proteínas totales elevado debe ser evaluado para detectar un posible mieloma.*

A medida que se producen más y más células plasmáticas malignas, la médula tiene menos espacio para la producción de eritrocitos y puede presentarse anemia. Esta anemia también es causada en gran medida por una disminución en la producción de eritropoyetina por el riñón. En el último estadio de la enfermedad también se puede observar un número reducido de leucocitos y plaquetas porque la médula ósea está infiltrada por células plasmáticas malignas.

La infección es una preocupación y una causa frecuente de morbilidad y mortalidad. A diferencia de otras neoplasias malignas hemáticas, la incidencia de infecciones no parece asociarse con el grado de neutropenia en los pacientes con mieloma múltiple. Más bien, la falta de concentraciones adecuadas de inmunoglobulinas normales, así como otras alteraciones del sistema inmunitario, hace que el paciente tenga un mayor riesgo de desarrollar una infección, en especial debido a *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. El tratamiento para la enfermedad también predispone al paciente a contraer infecciones, en especial a causa de las grandes cantidades de corticoesteroides utilizadas en el tratamiento de la enfermedad; el herpes zóster y el *Pneumocystis* son microorganismos causales frecuentes en este contexto (O'Donnell, et al., 2016). La profilaxis con antivirales y antibióticos (p. ej., trimetoprima-sulfametoxazol) es importante para disminuir el riesgo de infección.

También puede haber manifestaciones neurológicas. La compresión de la médula espinal es la más frecuente y pueden haber otros síntomas neurológicos, en especial la compresión de nervios periféricos (véase el cap. 15, tabla 15-13). Cuando la proteína M es una inmunoglobulina M (IgM), es más probable que se presente una neuropatía





**Figura 34-12 •** Lesiones líticas en el húmero y el cráneo en pacientes con mieloma múltiple. Por lo general, estas lesiones aparecen en los huesos largos, las vértebras y el cráneo. Los huesos largos son susceptibles a la fractura cuando la lesión se produce cerca de la superficie; las vértebras son susceptibles al colapso, lo que conduce a la reducción de la estatura y la posibilidad de compresión de la médula espinal. De: (1999). *Wintröbe's clinical hematology* (10th ed., p. 2640). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Cuando las células plasmáticas secretan cantidades excesivas de inmunoglobulina, la viscosidad del suero puede aumentar. La hiperviscosidad puede manifestarse con sangrado de la nariz o la boca, cefaleas, visión borrosa, parestesias o insuficiencia cardíaca. Los pacientes con mieloma pueden presentar episodios tromboembólicos (coágulos sanguíneos); se considera que la incidencia es tan alta como del 10% (Colson, 2015). El riesgo aumenta de manera sustancial cuando se usan altas dosis de corticoesteroides y fármacos inmunomoduladores (p. ej., talidomida, lenalidomida o pomalidomida) para tratar la enfermedad.

### Valoración y hallazgos diagnósticos

Una concentración elevada de proteínas monoclonales en el suero (en una

electroforesis de las proteínas séricas) o la orina (en una electroforesis de las proteínas en la orina) o la relación con las cadenas ligeras (en un análisis de cadenas ligeras libres en suero) son criterios importantes en el diagnóstico del mieloma múltiple. En general, se deben demostrar signos de daño de órganos finales para establecer el diagnóstico, usando el acrónimo CRAB, como se analizó antes. El diagnóstico de mieloma se confirma mediante biopsia de médula ósea; la presencia de más del 10% de células plasmáticas es el criterio diagnóstico característico.

## **Tratamiento médico**

No existe cura para el mieloma múltiple. Incluso se considera que el TCMH autólogo prolonga la remisión en lugar de ofrecer una cura. Sin embargo, en numerosos pacientes es posible controlar la enfermedad y mantener su nivel de funcionamiento bastante bien durante varios años o más. Para quienes no son candidatos para el TCMH, la quimioterapia es el tratamiento principal. Una mejoría significativa en las tasas de respuesta se debe en gran medida al marcado aumento en los nuevos tipos de fármacos utilizados para tratar esta enfermedad. La decisión de cuándo tratar y con qué régimen es muy compleja. También deben considerarse el intervalo de tiempo entre el tratamiento y la recidiva, el desarrollo de resistencia a los fármacos, las características adversas de la enfermedad (como ciertas anomalías citogenéticas), los factores del paciente (especialmente las enfermedades asociadas) y los objetivos terapéuticos.

## **Opciones terapéuticas tempranas**

Debido a que el tratamiento ha mejorado en gran medida, algunos expertos recomiendan iniciar el tratamiento antes de la aparición de las características CRAB, cuando el mieloma se considera latente (Rajkumar, Landgren y Mateos, 2015). Los corticoesteroides, en especial la dexametasona, a menudo forman el eje principal del tratamiento. Por lo general, suelen combinarse con un fármaco inmunomodulador (lenalidomida, pomalidomida o talidomida) o un inhibidor del proteasoma (bortezomib, carfilzomib). Todos estos fármacos tratan la enfermedad mediante mecanismos diferentes de los agentes quimioterápicos convencionales. En general, se usan combinaciones de dos o tres fármacos para reducir la carga tumoral tanto como sea posible.

## **Trasplante autólogo de células madre**

El tratamiento para el mieloma múltiple ha cambiado sustancialmente y ha producido incrementos impresionantes en la supervivencia. Es importante destacar que los pacientes no sólo viven más tiempo, sino que las nuevas modalidades terapéuticas brindan la oportunidad de mejorar la calidad de vida. Las opciones terapéuticas dependen de la determinación de la elegibilidad para recibir un TCMH autólogo. La edad del paciente, su estado funcional y las enfermedades asociadas se usan para determinar la elegibilidad del trasplante. Para aquellos considerados candidatos, el tratamiento inicial se enfoca en reducir la cantidad de carga tumoral (disminuir el número de células de mieloma y reducir las proteínas monoclonales) sin dañar las

células madre del paciente, que se extraen y después se usan en el proceso de trasplante. Los pacientes que no son candidatos para TCMH autólogo suelen recibir tratamiento de menor intensidad para disminuir la carga tumoral tanto como sea posible. En ambas situaciones, el tratamiento de mantenimiento puede usarse para mejorar la duración de la remisión. Los objetivos terapéuticos para los pacientes que están débiles en el momento del diagnóstico se enfocan en mejorar los síntomas asociados con la enfermedad y la calidad de vida.

## Tratamiento farmacológico

En la última década, se han desarrollado dos nuevas clases de fármacos que tienen una influencia significativa en el tratamiento del mieloma múltiple. Los fármacos inmunomoduladores (IMiD) tienen efectos antimieloma amplios al inhibir la angiogénesis y afectar **citocinas** específicas: IL-6 y factor de necrosis tumoral, ambos necesarios para apoyar el crecimiento de las células de mieloma. La talidomida, inicialmente utilizada como antiemético, fue el primer IMiD utilizado en el tratamiento del mieloma. A menudo, los pacientes tratados con talidomida presentan cansancio, mareos, estreñimiento, exantema y neuropatía periférica, pero no mielosupresión. También hay una mayor incidencia de TVP, en especial cuando el fármaco se usa con corticoesteroides; se debe utilizar anticoagulación profiláctica para prevenir esta complicación. Los análogos de la talidomida lenalidomida y pomalidomida también son eficaces para el tratamiento del mieloma. Los efectos secundarios son bastante diferentes de los de la talidomida: la mielosupresión, la erupción cutánea y la TEV son frecuentes, mientras que la sedación, la neuropatía (incluida la neuropatía periférica) y el estreñimiento no lo son. Los calambres musculares se asocian frecuentemente con la lenalidomida. Estos fármacos son excretados por los riñones, por lo que se requiere un control cuidadoso de la función renal y puede ser necesaria una reducción de la dosis. Debido a los efectos teratogénos de todos estos fármacos, se debe asesorar a la paciente en edad fértil y acordar el uso de métodos anticonceptivos aprobados antes de comenzar cualquiera de ellos. Si bien la talidomida no se emplea con tanta frecuencia en el tratamiento del mieloma múltiple, la falta de mielosupresión asociada la convierte en una opción viable para pacientes seleccionados.

Los inhibidores de proteasoma son una clase de fármacos que tienen efectos antimieloma significativos. Las células del mieloma producen grandes cantidades de proteínas de inmunoglobulina, y se necesitan proteasomas para procesar y eliminar el exceso de proteínas plegadas de manera anómala que se acumulan dentro de la célula. Inhibir este proceso provoca acumulación excesiva de las proteínas, lo que da como resultado la apoptosis de la célula del mieloma (Merin y Kelly, 2015). El bortezomib fue el primer inhibidor del proteasoma utilizado en el tratamiento del mieloma múltiple. Una revisión sistemática reciente informó que la inclusión de bortezomib en diversos esquemas terapéuticos dio como resultado una mejor respuesta y, en algunos estudios, una mayor supervivencia global (Kouroukis, Baldassarre, Haynes, et al., 2014).

Los efectos adversos del bortezomib incluyen trombocitopenia transitoria, hipotensión ortostática, náuseas y vómitos, erupción cutánea, neuropatía y astenia

(debilidad, malestar general, cansancio). Como la neuropatía es potencialmente grave, la dosis debe disminuirse tan pronto como la alteración comience a interferir con la función; sin embargo, la administración del fármaco por vía subcutánea en lugar de por vía i.v. reduce de manera notable este problema, al igual que el cambio de la posología (administración semanal en lugar de dos veces por semana). El bortezomib es metabolizado por la vía del citocromo P450, lo que significa que es crucial una revisión cuidadosa de los fármacos concurrentes en busca de una interacción medicamentosa. Una formulación oral, el ixazomib, ha sido aprobada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA, 2015).

El carfilzomib tiene una mayor selectividad del proteasoma que el bortezomib y causa una inhibición irreversible (Colson, 2015). Tiene un perfil de efectos adversos diferente del bortezomib. Mientras que la neuropatía periférica no es un efecto colateral, la toxicidad pulmonar y cardíaca sí lo son, incluida la disnea, que es más frecuente al inicio del tratamiento, así como la insuficiencia cardíaca congestiva, las arritmias y la cardiopatía isquémica (Wang y Cheng, 2013). Los pacientes deben someterse a exámenes de detección de enfermedad cardíaca antes de comenzar el tratamiento con carfilzomib, incluyendo un electrocardiograma (ECG) de referencia y pruebas de función pulmonar. Se debe vigilar a los pacientes con cardiopatía preexistente durante todo el tratamiento y la hipertensión debe controlarse de manera adecuada.

Los corticoesteroides inducen apoptosis en las células del mieloma y reducen notablemente el dolor óseo (Colson, 2015). Por ello, los corticoesteroides, en especial la dexametasona, se han utilizado en combinación con otros tratamientos frente al mieloma durante décadas. La reducción de la dosis (40 mg de dexametasona semanalmente en comparación con 160 mg semanales) se ha asociado con una disminución de los efectos adversos, en especial la TEV. No obstante, el uso prolongado de corticoesteroides puede causar una morbilidad significativa, que incluye infecciones, TEV, debilidad muscular proximal, osteoporosis, cataratas, cambios del estado de ánimo y el comportamiento y caries.

Además de la quimioterapia convencional, hoy en día hay nuevos fármacos disponibles para tratar el mieloma múltiple (Lonial y Nooka, 2015). Los MoAb se dirigen contra antígenos específicos que se encuentran en la superficie de las células de mieloma; el daratumumab es el primer MoAb aprobado para el tratamiento del mieloma. Los inhibidores de la desacetilasa funcionan evitando la acumulación de proteínas mal plegadas que no son eliminadas por los proteasomas; el panobinostat es el primer inhibidor de la histona desacetilasa aprobado para su uso en el mieloma múltiple (Colson, 2015; Lonial y Nooka, 2015). Se están desarrollando otros MoAbs, inhibidores de desacetilasa y fármacos con diferentes mecanismos de acción. Para todos estos nuevos tratamientos, se necesitan evaluaciones adicionales para que los médicos y los pacientes puedan determinar cuál es el mejor y cuándo incorporarlo en el arsenal terapéutico frente al mieloma múltiple.

## **Tratamiento de las complicaciones**

La radioterapia es útil para fortalecer el hueso en una lesión específica, en especial un hueso en riesgo de fractura o una compresión de la médula espinal. También es

extremadamente útil para aliviar el dolor óseo y reducir el tamaño de los tumores de células plasmáticas que se producen fuera del sistema esquelético, como en los plasmocitomas (Walker, Lawson, Buckle, et al., 2014). Sin embargo, como es una forma de tratamiento no sistémica, no disminuye la fuente de las alteraciones óseas (la producción de células plasmáticas malignas). Por lo tanto, la radioterapia en general se usa junto con un tratamiento sistémico, como la quimioterapia.

Si las lesiones líticas producen fracturas por compresión vertebral, se puede realizar una vertebroplastia (Jurczynszyn, Czepko, Banach, et al., 2015). Este procedimiento puede mejorarse con una cifoplastia concomitante (véase el [cap. 41](#) para mayor información sobre la vertebroplastia y la cifoplastia).

Se ha demostrado que algunos bisfosfonatos, como el pamidronato y el ácido zoledrónico, fortalecen los huesos en el mieloma múltiple disminuyendo la supervivencia de los osteoclastos, controlando así el dolor óseo y posiblemente previniendo las fracturas óseas. Estos fármacos también son eficaces para controlar y prevenir la hipercalcemia. Cierta evidencia sugiere que los bisfosfonatos pueden activar una respuesta inmunitaria antimieloma, inducir la muerte celular del mieloma, actuar de forma sinérgica con fármacos antineoplásicos y mejorar la vigilancia inmunitaria (van Acker, Anguille, Willemen, et al., 2015) (véase el [cap. 41](#) para un análisis de los bisfosfonatos).

Cuando los pacientes presentan signos y síntomas graves de hiperviscosidad, la plasmaféresis puede servir para reducir la concentración de inmunoglobulinas. Los síntomas pueden ser más útiles que los niveles de viscosidad sérica para determinar la necesidad de esta intervención.



## Consideraciones gerontológicas

Históricamente, el tratamiento intensivo del mieloma, en especial el TCMH, se limitaba a pacientes menores de 65 años de edad, pero recientemente este abordaje ha sido cuestionado. Los pacientes mayores de 65 años de edad que tienen una función orgánica excelente (renal, hepática, cardiopulmonar) y que padecen menos enfermedades asociadas pueden tolerar un tratamiento más intensivo, que incluye un TCMH autólogo de dosis reducidas (Cerrato, Mina y Palumbo, 2014). La determinación de la capacidad de un paciente mayor para tolerar el tratamiento antes de implementarlo es importante. Además de la edad cronológica, el funcionamiento de los órganos y las enfermedades asociadas, la capacidad para realizar de forma independiente las actividades de la vida diaria es otro factor importante. Una evaluación integral de todos estos factores es útil para determinar mejor el nivel de “apetito” en determinado paciente. Los datos sugieren que los individuos clasificados como débiles desarrollan toxicidad más grave con el tratamiento y, en consecuencia, son más propensos a interrumpir ese tratamiento (Wildes, et al., 2014).

El paciente anciano puede tener diferentes objetivos de atención que los pacientes más jóvenes. El control eficaz de los síntomas, la preservación de la función cognitiva y el mantenimiento de la independencia a menudo se consideran prioridades más importantes que la supervivencia en el adulto mayor (Wildes, et al., 2014). Conversar sobre estos objetivos de la atención y las necesidades físicas y

sociales del individuo puede proporcionar un abordaje más personalizado para el tratamiento del anciano con mieloma múltiple. Usar dosis más bajas y enfocarse en el control de los efectos adversos son estrategias terapéuticas importantes (Cerrato, et al., 2014; Wildes, et al., 2014). Los efectos adversos deben controlarse sin fármacos adicionales para reducir la carga de la polifarmacia. La incorporación de la pericia de un médico de cuidados paliativos puede ser extremadamente beneficiosa, no sólo en la elaboración de un plan terapéutico adecuado, sino también para un control más eficaz de los síntomas y efectos adversos.

### **Atención de enfermería**

El control del dolor es muy importante en los pacientes con mieloma múltiple. Los AINE pueden ser muy útiles para el dolor leve o se pueden administrar en combinación con analgésicos opiáceos. Como los AINE pueden causar gastritis y disfunción renal, la función renal debe controlarse y se debe evaluar a los pacientes para detectar gastritis; numerosos pacientes no pueden usar AINE debido a insuficiencia renal simultánea o de reciente comienzo. Con frecuencia, se utilizan opiáceos de acción prolongada para proporcionar un alivio adecuado del dolor.

### **Promoción de la atención domiciliaria, basada en la comunidad y de transición**



#### **Capacitación de los pacientes sobre el autocuidado**

Se debe capacitar al paciente sobre las restricciones de la actividad (p. ej., no levantar más de 5 kg, el uso de una mecánica corporal adecuada). En ocasiones, se necesitan dispositivos para sostener la columna vertebral, pero pueden ser incómodos y obstaculizar el cumplimiento. El tratamiento con bisfosfonatos ha reducido notablemente la gravedad y extensión del dolor óseo. Los pacientes deben comprender la importancia de una higiene bucal integral y un buen cuidado dental para disminuir la probabilidad de desarrollar osteonecrosis mandibular que pueda surgir del tratamiento con bisfosfonatos.

La función renal debe vigilarse. El daño renal puede volverse grave y requerir diálisis. Mantener una alta producción de orina (3 L/día) puede ser muy útil para prevenir o limitar esta complicación, así como tratar la enfermedad subyacente. El paciente también debe recibir instrucciones sobre los signos y síntomas de la hipercalcemia. Si bien la hipercalcemia suele ocurrir al inicio de la enfermedad, también puede desarrollarse durante la progresión de ésta o cuando el mieloma múltiple se vuelve refractario al tratamiento. Conservar la movilidad y la hidratación son importantes para disminuir las exacerbaciones de esta complicación.

Como la producción de anticuerpos se ve afectada, las infecciones, en especial las bacterianas, son frecuentes y pueden ser mortales. El paciente debe recibir instrucciones sobre las medidas adecuadas de prevención de infecciones y se debe aconsejar que se ponga en contacto de inmediato con su médico si se presenta fiebre u otros signos y síntomas de infección. El paciente debe recibir vacunas antineumocócicas y antigripales. Con frecuencia se usan antibióticos profilácticos,

como trimetoprima-sulfametoxazol, en especial cuando se trata a los sujetos con regímenes que contienen corticoesteroides para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (Raje, Yee y Roodman, 2014). Se recomienda usar el antiviral aciclovir cuando se trata a los individuos mediante esquemas con base en bortezomib, para disminuir el posible desarrollo de una infección vírica, como el herpes zóster.

## Cuidados continuos y de transición

Numerosos fármacos más modernos, en particular los IMiD, se asocian con un mayor riesgo de tromboembolia, sobre todo cuando se usan simultáneamente con dosis altas de corticoesteroides o eritropoyetina (Raje, et al., 2014). Otros factores de riesgo incluyen reducción de la movilidad, obesidad, sucesos tromboembólicos previos, diabetes, enfermedad cardíaca o renal, y la presencia de un dispositivo de acceso vascular, como el catéter central de inserción periférica. Es importante mantener la movilidad y utilizar estrategias que mejoren el retorno venoso (p. ej., medias antiembólicas, evitar cruzar las piernas). Para los pacientes sin factores de riesgo adicionales, la TEV puede prevenirse con AAS en dosis bajas. Los individuos con factores de riesgo adicionales para TEV deben recibir tratamiento anticoagulante.

**TABLA 34-5** Neuropatía periférica

Tipo de neuropatía	Manifestaciones	Intervenciones de enfermería/capacitación del paciente
<b>Sensitiva</b>	Hipoestesia  Parestesias (hormigueos)  Hiperalgnesia (dolor) Dedos de manos y pies Palmas de las manos, plantas de los pies	Advertir al paciente que evite temperaturas extremas (p. ej., agua del baño) Inspeccionar los pies en busca de traumatismos, posibles infecciones Usar calcetas poco ajustadas  Masajes suaves Ejercicios de amplitud de movimiento suaves  Masaje suave (con manteca o crema de cacao, loción a base de mentol) Aplicar lidocaína al 5% en el área afectada cada 12 h  Considerar el uso de gabapentina, antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina)
<b>Motora</b>	Calambres musculares Temblores ↓ Fuerza en los músculos distales Alteraciones de la marcha ↓ Función motora fina (p. ej., escritura a mano, abotonar la ropa)	Maximizar la hidratación, deambulación (no se recomienda el agua tónica)  Fomentar el uso de calzado apropiado Considerar asistencia para la deambulación (p. ej., andador) Retirar las alfombras pequeñas; realizar una evaluación de seguridad del hogar Derivación a fisioterapia Derivación a tratamiento ocupacional (si hay limitaciones graves)
<b>Del sistema nervioso vegetativo</b>	Hipotensión ortostática	Advertir al paciente que evite cambios abruptos de posición Maximizar la hidratación

Bradicardia	<p>Considerar ajustar los fármacos antihipertensivos y los diuréticos</p> <p>Evaluar/advertir al paciente las consecuencias (cansancio, deterioro de la función)</p> <p>Considerar ajustar los fármacos que causan bradicardia (p. ej., antagonistas de los canales de calcio, <math>\beta</math>-bloqueadores, bloqueadores <math>\alpha/\beta</math>-adrenérgicos, digoxina)</p> <p>Explorar el uso de la actividad para aumentar la frecuencia cardíaca</p>
Disfunción sexual	<p>Explorar medios alternativos de actividad sexual más allá del coito</p> <p>Considerar el uso de medicamentos para la disfunción eréctil</p>
Estreñimiento	<p>Maximizar la ingesta de líquidos y fibras</p> <p>Uso de ablandadores de heces y laxantes</p>

↓, reducción.

*Nota:* la neuropatía periférica se puede clasificar en tres categorías principales. Dentro de cada categoría se delinearán las manifestaciones específicas, así como las intervenciones de enfermería pertinentes. Si se produce una neuropatía relacionada con el tratamiento contra el mieloma, es crucial suspender rápidamente el medicamento causal. También es importante reducir el impacto de otros factores predisponentes. Por ejemplo, debe controlarse bien la diabetes y reducir el consumo de alcohol.

La neuropatía periférica es un problema frecuente en los pacientes con mieloma múltiple que afecta a más del 50% en el momento del diagnóstico (Koeppen, 2014). Esta incidencia ha aumentado con el uso de la talidomida y el bortezomib. La neuropatía es principalmente sensitiva, pero también se observa neuropatía del sistema nervioso vegetativo y motora (Jongen, Broijl y Sonneveld, 2015) (tabla 34-5). La neuropatía dolorosa puede ser bastante incapacitante e interferir con la capacidad del paciente para realizar las actividades normales de la vida cotidiana. El personal de enfermería debe evaluar de manera cuidadosa los síntomas relacionados con la neuropatía periférica y realizar evaluaciones del hogar para mayor seguridad. Se deben evaluar la sensibilidad (tacto, temperatura, dolor, vibración, propiocepción), los reflejos del tobillo, la fuerza muscular distal y la presión arterial. Otros factores de riesgo para la neuropatía periférica (p. ej., diabetes, deficiencias vitamínicas, infecciones víricas o consumo excesivo de alcohol) deben vigilarse de forma intensiva. Se debe instruir a los pacientes para informar cualquier síntoma de neuropatía periférica y no restar importancia a tales síntomas, ya que el cese inmediato del tratamiento o la reducción de la dosis pueden evitar que progrese la neuropatía. Reanudar el tratamiento con una dosis más baja y en un intervalo más largo entre las dosis puede disminuir el deterioro del nervio periférico. La recuperación puede presentarse con el tiempo, aunque puede ser incompleta. No hay pruebas suficientes para apoyar el uso de sustancias neuroprotectoras (p. ej., L-carnitina) o suplementos nutricionales adicionales en el tratamiento de esta forma de neuropatía periférica (Jongen, et al., 2015; Koeppen, 2014). Se pueden usar gabapentinoides (gabapentina, pregabalina), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (duloxetina) para reducir el dolor; los opiáceos son bastante ineficaces en este contexto.

Debido a que numerosos fármacos que se usan en el tratamiento del mieloma múltiple se administran por vía oral, el personal de enfermería debe verificar que el paciente comprenda bien cómo tomar cada fármaco, vigilar los efectos adversos y saber qué medidas se pueden tomar para disminuir o mitigar la toxicidad. Por ejemplo, el tabaquismo puede reducir la eficacia de la pomalidomida, ya que afecta su metabolismo a través de la vía del citocromo P450. Por lo tanto, se debe alentar con determinación a los pacientes para que dejen de fumar y ofrecer asistencia para que lo hagan.

## EJERCICIOS DE PENSAMIENTO CRÍTICO

**1**  En un servicio de urgencias se presenta un hombre de 42 años de edad por fiebre, cansancio y dolor de garganta. Sus signos vitales son temperatura 39 °C, pulso 112 lpm, PA 118/70 mm Hg y respiraciones 28 por minuto. En la evaluación, se confirman estertores leves en la base del pulmón izquierdo que desaparecen con la tos y petequias en la espalda. Tiene múltiples ampollas sanguinolentas en la mucosa bucal y debajo de la lengua. Su hemograma muestra leucocitos 42 000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 7.2 g/dL y recuento de plaquetas 8 000/mm<sup>3</sup>. ¿Qué observaciones adicionales se deben realizar en la evaluación? ¿Qué datos adicionales de laboratorio y radiográficos se deben considerar? ¿Cuáles son las prioridades para este paciente?

**2**  En una clínica de atención de la mujer se presenta una joven de 26 años de edad que informa que completó un tratamiento por un linfoma de Hodgkin y afirma que está ansiosa por “comenzar a vivir de nuevo”. Está preocupada por su radioterapia previa y sus consecuencias a largo plazo para la salud. ¿Cuál es la evidencia para que ella desarrolle problemas de salud posteriores? ¿Qué información adicional se necesita para evaluar su riesgo de complicaciones tardías? ¿Qué conductas de salud es importante que adopte la paciente? ¿Qué evidencia apoya estos comportamientos? ¿Cómo se puede responder a su declaración sobre “comenzar a vivir de nuevo”?

**3**  En una unidad de cirugía se encuentra un varón de 72 años de edad hospitalizado por fracturas vertebrales de T8 y T9 para control del dolor. Tiene mieloma múltiple y recibe quimioterapia que incluye corticoesteroides a largo plazo (40 mg de dexametasona por semana) e infusiones mensuales de bisfosfonatos. Tiene indicada morfina 30 mg vía oral cada 4-6 h por razón necesaria. ¿Es este un régimen de dolor apropiado para este paciente? ¿Qué se debería incluir en la evaluación del dolor del paciente y las estrategias previas de control del dolor? ¿Cómo podrían ser sus creencias acerca de la salud un factor determinante? ¿Qué otras intervenciones médicas podrían ser útiles en este contexto? ¿Se deberían incluir AINE? ¿Cuál es la evidencia que apoyaría esta indicación? ¿Por qué el dolor es un problema importante en el paciente con mieloma múltiple? ¿Qué otras complicaciones de la enfermedad subyacente deberían incluirse en la evaluación?

4 Un ejecutivo de negocios de 57 años de edad es atendido por un diagnóstico reciente de policitemia vera. El paciente está muy consciente de su salud y toma complementos de testosterona para mantener su masa muscular. ¿Esto afecta su riesgo de trombosis? ¿Cómo? Informa que viaja a Asia cada 3 semanas. ¿Cómo afecta esto su riesgo de trombosis? ¿Qué otros factores de riesgo se pueden incluir en la valoración? ¿Qué medidas se pueden sugerir para reducir su riesgo de desarrollar un TEV?

## REFERENCIAS

\*El asterisco indica investigación de enfermería.

### Libros

- American Nurses Association (ANA). (2015). *Code of ethics for nurses with interpretive statements*. Washington, DC: Nursesbooks.org.
- Awan, F. T., & Byrd, J. C. (2016). Chronic lymphocytic leukemia. En: K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, et al. (Eds.). *Williams hematology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Larson, R. A., & Richard, L. M. (2016). Acute lymphoblastic leukemia. En K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, et al. (Eds.). *Williams hematology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Lichtman, M. A., & Prchal, J. T. (2016). Primary myelofibrosis. En: K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, et al. (Eds.). *Williams hematology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Liesveld, J. L., & Lichtman, M. A. (2016). Acute myelogenous leukemia. En: K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, et al. (Eds.). *Williams hematology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill.
- O'Donnell, E., Cottini, F., Raje, N., et al. (2016). Myeloma. En: K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, et al. (Eds.). *Williams hematology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Prchal, J. F., & Prchal, J. T. (2016). Polycythemia vera. En: K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, et al. (Eds.). *Williams hematology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Press, O. (2016). Hodgkin lymphoma. En: K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, et al. (Eds.). *Williams hematology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill.

### Revistas y documentos electrónicos

- Abelsson, J., Andréasson, B., Samuelsson, J., et al. (2013). Patients with polycythemia have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 30(21), 2670–2677.
- Adès, L., Itzykson, R., & Fenaux, P. (2014). Myelodysplastic syndromes. *Lancet*, 383(9936), 2239–2252.
- Álvarez-Larrán, A., & Besses, C. (2014). Antiplatelet therapy in the management of myeloproliferative neoplasms. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 9(4), 319–323.
- American Cancer Society (ACS) (2014a). Leukemia—Acute myeloid (myelogenous). Última revisión: 12/9/2014. Acceso el: 12/10/2015 en: [www.cancer.org/cancer/leukemia-acutemyeloidaml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-key-statistics](http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acutemyeloidaml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-key-statistics)
- American Cancer Society (ACS) (2014b). Survival rates for myelodysplastic syndrome. Acceso el: 12/20/2015 en: [www.cancer.org/cancer/myelodysplasticsyndrome/overviewguide/myelodysplastic-syndromes-overview-survival](http://www.cancer.org/cancer/myelodysplasticsyndrome/overviewguide/myelodysplastic-syndromes-overview-survival)
- American Cancer Society (ACS) (2015a). Do we know what causes chronic myeloid leukemia? Acceso el: 12/16/2015 en: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chronicmyeloidcml/detailedguide/leukemia-chronic-myeloid-myelogenous-diagnosis>
- American Cancer Society (ACS) (2015b). Survival rates for Hodgkin disease by stage. Acceso el: 1/2/2016 en: [www.cancer.org/cancer/hodgkindisease/detailedguide/hodgkin-disease-survival-rates](http://www.cancer.org/cancer/hodgkindisease/detailedguide/hodgkin-disease-survival-rates)
- American Cancer Society (ACS) (2015c). Types of non-Hodgkin lymphoma. Acceso el: 1/10/2016 en: [www.cancer.org/cancer/non-hodgkinlymphoma/detailedguide/non-hodgkin-lymphoma-types-of-non-hodgkin-lymphoma](http://www.cancer.org/cancer/non-hodgkinlymphoma/detailedguide/non-hodgkin-lymphoma-types-of-non-hodgkin-lymphoma)
- American Cancer Society (ACS) (2015d). What are the key statistics about non-Hodgkin lymphoma? Acceso