



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

ENFERMERÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Trabajo de carácter profesional

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO
Y TRATAMIENTO CON CÉLULAS CAR-T**

Estudiante: Alba M^a Carvajal Moreno

Tutor: Marcos González Díaz

Salamanca, Mayo 2022

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	3
2.	LISTADO DE ABREVIATURAS	4
3.	INTRODUCCIÓN	5
3.1.	Leucemia linfoblástica aguda y gen Philadelphia.....	5
3.2.	Caso clínico de la paciente.....	6
4.	OBJETIVOS	9
4.1.	Objetivos generales:.....	9
4.2.	Objetivos específicos	9
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	10
6.	DESARROLLO DEL TEMA	10
6.1.	Diagnóstico	10
6.2.	Tratamiento de primera línea (inducción, consolidación y mantenimiento).....	11
6.3.	Tratamiento de LLA en recaída/refractaria.....	12
6.4.	Tratamiento diana-específicos	12
6.5.	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.....	13
6.6.	Inmunoterapia: Terapia con células CAR-T	13
7.	CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN TODAS LAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD 14	
7.1.	Cuidados de enfermería en LLA según los 11 patrones funcionales de Marjory Gordon y NANDA, NIC, NOC.....	14
7.2.	Cuidados de enfermería y complicaciones en trasplante alogénico	18
-	Cuidados antes del trasplante	18
-	Cuidados durante la infusión.....	18
-	Cuidados después del trasplante.....	18
-	Complicaciones:.....	19
7.3.	Cuidados de enfermería en EICH agudo y crónico.....	19
-	EICH cutánea:	20
-	EICH gastrointestinal:	21
7.4.	Cuidados de enfermería en pacientes con terapia CAR-T	21
8.	CONCLUSIÓN	22
9.	BIBLIOGRAFÍA	23

1. RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica provocada por la proliferación anormal de linfocitos inmaduros; dentro de este tipo de leucemia una de las translocaciones genéticas más común en adultos es la del gen de fusión *BCR-ABL* o cromosoma Philadelphia, esta anomalía agrava el pronóstico de la enfermedad. Hasta hace una década el trasplante alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH) era la única opción terapéutica curativa para este tipo de LLA, pero a día de hoy se ha demostrado que con la combinación de quimioterapia convencional e inhibidores de tirosina cinasa como el Imatinib se pueden conseguir porcentajes mayores de supervivencia, con o sin TAPH.

Este trabajo describe esta enfermedad a través de un caso clínico real, revisando todas las etapas clínicas y sus tratamientos (1ª y 2ª línea, el TAPH y sus complicaciones como la enfermedad de injerto contra huésped, aguda o crónica). Además, aunque en este caso no fue necesario, se describirán los aspectos más importantes de una nueva estrategia terapéutica con células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*). El objetivo principal de este trabajo es diseñar un plan de cuidados de enfermería asociados a este tipo de leucemia, a través de los patrones funcionales de Marjory Gordon y con la metodología NANDA (*North American Nursing Diagnosis Association*), realizando una valoración enfermera teniendo en cuenta las complicaciones más frecuentes sufridas por la paciente, y utilizando protocolos específicos para llevar a cabo una atención óptima.

2. LISTADO DE ABREVIATURAS

- ABVD: Actividades básicas de la vida diaria
- CAR-T: *Chimeric Antigen Receptor T-Cell*. Receptor de antígeno quimérico de células T
- EICH: Enfermedad de injerto contra huésped
- EICL: Efecto del injerto contra leucemia
- FISH: *Fluorescence In Situ Hybridization*. Hibridación in situ Fluorescente
- G-CSF: *Granulocyte Colony Stimulating Factor*. Factor estimulante de colonias de granulocitos
- HLA: *Human Leukocyte Antigen*. Antígeno leucocitario humano
- Hyper-CVAD: *Hyperfractionated – cyclophosphamide + Vincristine + Adriamycin + Dexamethasone*. Hiperfraccionado – ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona.
- ICT: Irradiación Corporal Total
- IMC: Índice de masa corporal
- ITK: Inhibidores de la tirosina cinasa
- LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda
- MO: Médula ósea
- NANDA: *North American Nursing Diagnosis Association*. Asociación norteamericana de diagnósticos enfermeros
- NIC: *Nursing Interventions Classification*. Clasificación de intervenciones de enfermería
- NOC: *Nursing Outcomes Classification*. Clasificación de resultados enfermeros.
- PCR: *Polymerase Chain Reaction*. Reacción en cadena de la polimerasa.
- Pethema: Programa Español de Tratamientos de Hematología
- Ph +: *Philadelphia positive*. Filadelfia positivo
- RC: Remisión Completa
- SF: Suero Fisiológico
- SNC: Sistema Nervioso Central
- TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
- VVC: Vía Venosa Central

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Leucemia linfoblástica aguda y gen Philadelphia

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un trastorno hematológico caracterizado por la proliferación incontrolada de células inmaduras llamadas linfoblastos, los cuales infiltran la médula ósea desplazando la hematopoyesis normal (células maduras o linfocitos). Este tipo de leucemia se origina en los precursores inmaduras de las células linfoides T o B y comienza en la médula ósea, invadiendo la sangre periférica y extendiéndose por el torrente sanguíneo a otras partes del cuerpo como ganglios, bazo, hígado y SNC. Se trata de una leucemia aguda por lo que evoluciona rápidamente, y linfoblástica, por lo que se produce en las células inmaduras de la estirpe linfoide (1,2)

Los factores de riesgo vinculados a esta enfermedad no son bien conocidos, ya que no se ha demostrado un patrón específico que coincida, pero algunos de los más aceptados son: el tratamiento previo con quimioterapia y la exposición a altas dosis de radiación (como en el caso de la paciente, ya que recibió radioterapia por un cáncer anterior de mama).

Respecto a los síntomas o manifestaciones clínicas de la LLA, algunos de los más comunes son: el cansancio, debilidad, hematomas, petequia y equimosis, fiebre por procesos infecciosos, sudoración y pérdida del apetito (2).

Dentro de esta enfermedad hematológica, en determinados casos, se producen anomalías citogenéticas, como el cromosoma Philadelphia, que es la más común en la LLA aguda del adulto, mayor de 50 años (como nuestra paciente, > 50% probabilidad). En las LLA de los niños su incidencia es mucho más pequeña (<5%). Esta anomalía resulta de la translocación recíproca entre el oncogén *ABL* del cromosoma 9 y el gen en el cromosoma 22, formándose el gen fusión *BCR-ABL*. A nivel citogenético lo que se produce es una translocación recíproca de material cromosómico de los cromosomas 9 y 22 que da como resultado un cromosoma 22 de un tamaño menor al normal que se denomina cromosoma Philadelphia (Ph+). La presencia de Ph+ era antes un factor pronóstico muy adverso, con una supervivencia no superior a los 16 meses de vida con terapia convencional; siendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) la

primera terapia que dio buenos resultados, logrando la remisión completa en un 30-40% de los casos; a día de hoy y con los nuevos avances, se ha demostrado que con la introducción de inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) que bloquean el efecto oncogénico de la proteína híbrida BCR/ABL, en combinación con quimioterapia intensiva, el pronóstico mejora notablemente.

El primer ITK utilizado fue el Imatinib y más recientemente se han utilizado otros como; nilotinib, dasatinib y ponatinib. Sin embargo, a pesar de estos nuevos medicamentos, el problema de la LLA Ph+, sigue siendo la expresión de mutaciones resistentes de *BCR-ABL* que induce a recaída, con o sin TPH; todavía no se ha encontrado el tratamiento óptimo para estos casos (3).

Las personas que sufren leucemia linfoblástica aguda Filadelfia positivo, presentan al diagnóstico, menor anemia y mayor leucocitosis que el resto de LLA, como fue el caso de nuestra paciente; además de ser positivo también el antígeno CD34 analizado por citometría de flujo, los análisis de FISH y PCR, detectan esta anomalía molecular, lo cual ocurre en más del 90% de los casos de LLA Ph+ detectados por citogenética (4). Según resultados de los diferentes estudios, los pacientes que siguen dando positivo en *BCR/ABL* después del tratamiento de inducción tienen mayor riesgo de recaída, mientras que los que logran acabar con la translocación siguen en remisión completa a los dos años (5).

En el presente TFG se realizará la revisión de este tipo de LLA describiéndose los datos clínico-biológicos y tratamientos empleados en la misma así como los cuidados de enfermería en cada uno de las fases clínicas evolutivas de la enfermedad. Para la exposición de los mismos nos servirá como guía la valoración de la historia clínica real de un paciente con LLA Ph+.

3.2. Caso clínico de la paciente

La paciente sobre la que trata este trabajo, es una mujer adulta de 55 años de edad, que fue diagnosticada de LLA hace menos de tres años (septiembre de 2019) a partir de una analítica rutinaria de control por un cáncer de mama que había sufrido en el año 2018. La paciente no mostraba ninguna sintomatología, pero en los datos del análisis llamó la atención el bajo recuento plaquetario (17×10^9), indicando trombocitopenia, además de leucocitosis ($13,8 \times 10^9$) y hemoglobina disminuida

(10,8 g/dl); por lo que los médicos llamaron de urgencia a la paciente para ponerla en aislamiento y continuar con otras pruebas, mientras un hematólogo valoraba el caso.

En el aspirado de médula ósea (AMO), se detectó que el 95% de la celularidad está constituido por linfoblastos de tamaño pequeño, siendo estos resultados compatibles con LLA de precursores B; por lo que siguieron con otras pruebas de citogenética convencional y estudios moleculares, en las que encontraron que el gen fusión *BCR-ABL* o cromosoma Philadelphia estaba presente en el 90% de las células analizadas.

Una vez establecido el diagnóstico definitivo se comenzó con el tratamiento de inducción para conseguir la remisión de la enfermedad, siguiendo el protocolo Pethema (Programa Español de Tratamientos en Hematología) que asocia quimioterapia con imatinib. El estado clínico de la paciente mejoró aunque las cifras del hemograma no se recuperaron completamente, persistiendo leve trombopenia y neutropenia. Después de un mes de tratamiento, se vuelve a realizar AMO para comprobar la situación de remisión de la médula ósea (MO), evidenciando desaparición de las células leucémicas desde el punto de vista morfológico, pero el estudio molecular detectó la presencia de células con el transcrito tumoral *BCR-ABL*. Fue considerado que la paciente había alcanzado Remisión Completa con enfermedad mínima residual positiva con respuesta parcial al ITK de primera generación, por lo que se decide comenzar con un ITK de 3ª generación, llamado ponatinib, además de con G-CSF (filgrastim) un medicamento que ayuda a producir más glóbulos blancos. Durante esta etapa de inducción, la paciente recibió dos ciclos quimioterápicos HyperCVAD, el segundo con altas dosis de metotrexato debido al mal pronóstico del caso.

Para evitar que las células leucémicas se extendieran al sistema nervioso central, como profilaxis, a la paciente se le administraron varios ciclos de quimioterapia intratecal (a través del líquido cefalorraquídeo) a lo largo de las diferentes fases evolutivas de su enfermedad.

Dado que los enfermos de LLA Ph⁺ pertenecen a un grupo de mal pronóstico de las LLA, la paciente era candidata, independiente de la respuesta obtenido con el tratamiento de inducción, a trasplante alogénico de Progenitores Hematopoyéticos

(TAPH), además disponía de un familiar HLA-idéntico, su hermana. Por lo que a continuación del tratamiento de inducción y de conseguir Remisión Completa (RC), se empezó con el acondicionamiento mieloablativo (tratamiento quimioterápico a altas dosis, previa al TAPH). Después del trasplante tuvo algunas complicaciones inmediatas, como infección, enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda digestiva alta y cutánea de grado I, además de episodios de neutropenia febril con foco en mucositis de grado IV. Uno de los efectos secundarios más graves secundarios al trasplante, fue la EICH, de la cual derivaron varias patologías, como la digestiva que ya he mencionado, para evitar en mayor medida estos efectos, todos los pacientes sometidos a TAPH reciben un tratamiento profiláctico frente a EICH, con inmunosupresores como el tacrolimus; que reduce la actividad del sistema inmune disminuyendo además el riesgo de rechazo de la médula ósea trasplantada. Nuestra paciente, pese a la profilaxis de EICH desarrolló la enfermedad, si bien el grado de afectación no fue grave. Otros tratamientos profilácticos de infiltración neuromeningea fueron la terapia intratecal y el metotrexato.

Pese al tratamiento de la EICH, la paciente desarrolló enfermedad de injerto contra huésped crónica (a partir del día +100 post TAPH) por lo que se planteó un cambio de estrategia terapéutica. Dado que asociado a la EICH crónica existe un efecto beneficioso llamado efecto del injerto contra leucemia (EICL) que es provocado cuando los linfocitos T alogénicos atacan a las células leucémicas disminuyendo la incidencia de recidiva; se decidió no eliminar totalmente la EICH, si no intentar modularla, controlando la EICH pero manteniendo el EICL. Por ello se cambió el tacrolimus por corticoides (prednisona). Sin embargo, al intentar bajar la dosis de corticoide, la EICH se reactivaba y la paciente comenzaba con la reaparición de dolores, eosinofilia, afectación articular en muñecas y falanges, edemas en tobillos y otros signos de esta enfermedad derivada de la EICH crónica. Por este motivo se plantearon otras terapias alternativas.

Para controlar la EICH, se planteó la fotoféresis, tratamiento de segunda línea que consiste en la recolección de células mononucleares del paciente para tratarlas con psoraleno y radiación ultravioleta A y posteriormente reinfundirlas al paciente (6). Este tratamiento ayudó mucho con la esclerodermia leve (manifestación de la EICH crónica) que padecía la paciente, acompañada de pigmentación liquenoide;

pero al persistir otras manifestaciones de EICH crónico; el equipo multidisciplinar formado por dermatólogos, reumatólogos y oncohematología llegó a un consenso y decidió suspender la fotoféresis, empezando con un medicamento de terapia dirigida de tercera línea llamado ruxolitinib, inhibidor de la producción de citocinas proinflamatorias y diferenciación y migración de células T, el cual hizo que disminuyese la hinchazón y recuperara sensibilidad en muchos puntos del cuerpo, mejorando la clínica en gran medida.

En la actualidad, la paciente continúa en tratamiento con Ruxolitinib asociado con Tacrolimus, aunque en la última consulta se decidió empezar a bajar la dosis de este último inmunosupresor para ver si el organismo puede mantenerse en remisión de la enfermedad pero con la EICH crónica controlada.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos generales:

El objetivo general de este proyecto es analizar el caso clínico de una paciente adulta con LLA Philadelphia positivo, explicar su caso desde el diagnóstico hasta la recuperación, proporcionando información detallada y contrastada sobre la enfermedad y sus diferentes tratamientos, a través de artículos, revistas o páginas científicas. El trabajo trata de una paciente, pero está enfocado de manera general exponiendo los datos clínico/biológicos y los estudios y tratamientos protocolizados, es decir; el diagnóstico, tratamientos, complicaciones y cuidados, serán expuestos desde un punto de vista objetivo y común para todos los enfermos que sufren este tipo de leucemia.

4.2. Objetivos específicos

- Determinar los cuidados de enfermería en LLA según NANDA, NIC y NOC
- Protocolizar las actuaciones realizadas en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- Cuidados de enfermería en paciente con EICH.
- Mostrar el manejo general en caso de complicaciones por infusión de células CAR-T y manejo de neurotoxicidad

5. MATERIAL Y MÉTODOS

La obtención de los datos utilizados en este trabajo se ha realizado a través de artículos y publicaciones, mediante una búsqueda bibliográfica en bases de datos internacionales como son PUBMED, MEDLINE, SCIELO, DIALNET y otras.

En estas bases de datos el sistema de búsqueda fue: (acute lymphoblastic leukemia) AND (treatment) en primer lugar, y (chromosome Philadelphia) AND (nursing care) en segundo lugar. La mayoría de recursos utilizados han sido obtenidos de artículos con una antigüedad no mayor a los seis años. Otros datos utilizados se han recogido de revistas oficiales de ciencias de la salud como son cáncer.org y ELSEVIER, además de libros científicos también publicados por ELSEVIER.

6. DESARROLLO DEL TEMA

6.1. Diagnóstico

Cuando hay sospechas de leucemia, lo primera que hay que hacer es preguntar sobre los antecedentes personales, para ver si hay factores de riesgo por tratamientos anteriores u otros motivos; después el médico realiza una exploración física, revisando ojos, boca, piel y otras partes del cuerpo, en busca de hematomas, áreas de sangrado, ganglios inflamados u órganos agrandados, y afectación del sistema nervioso. Si existe algún factor de riesgo o signo que indique sospecha, el médico realiza una analítica y deriva al paciente a hematología.

De la analítica que incluye hemograma con estudio morfológico de Frotis sanguíneo y estudio bioquímico general se obtendrá un recuento celular y las características morfológicas de las células; generalmente en los enfermos con esta leucemia, objeto del presente TFG, se muestra un alto número de glóbulos blancos inmaduros (linfoblastos), con un descenso importante del número de hematíes y plaquetas. En el caso de la paciente como ya he mencionado anteriormente, fue el hemograma anormal la que hizo saltar las alarmas, ya que antes no había ningún síntoma ni signo.

Para un diagnóstico definitivo, además del hemograma, es necesario realizar un aspirado de médula ósea ya que es ahí donde comienza la enfermedad, si en esta muestra se detecta que más del 20% de las células de la médula son linfoblastos, se

establece el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, aunque para definir con precisión las características de las células blásticas linfoides, hay que realizar un estudio inmunofenotípico mediante citometría de flujo y citogenética-molecular.

En ciertos casos de LLA, ocurren cambios cromosómicos como la translocación recíproca del cromosoma 9 y 22 – t(9;22)- que da lugar al gen de fusión *BCR-ABL*, que pueden definir en gran medida el curso pronóstico de la enfermedad; por eso algunas pruebas como la de citogenética o hibridación in situ forman parte de un estándar en el diagnóstico. Las pruebas FISH y PCR son las más utilizadas por su alta sensibilidad para encontrar cualquier cambio cromosómico.

La leucemia, al igual que otros tipos de cáncer, puede metastatizar e infiltrar otros órganos, siendo la infiltración del sistema nervioso central especialmente frecuente en las LLA. Para su detección la prueba más común es la punción lumbar, que tiene el fin de analizar el líquido cefalorraquídeo, aunque también se realizan estudios por imagen, como la tomografía computarizada, radiografías, resonancias magnéticas o ecografías, lo que nos mostrará si hay ganglios u órganos agrandados que hayan pasado desapercibidos en la exploración física (7).

6.2. Tratamiento de primera línea (inducción, consolidación y mantenimiento).

Una vez diagnosticada la enfermedad, se empieza con el tratamiento de primera línea, que por norma general dura dos años, y tiene tres fases, la primera es la de inducción a la remisión; consta de la combinación de medicamentos quimioterápicos (vincristina, dexametasona, prednisona) y suele durar un mes, su intensidad depende del subtipo de LLA y de sus factores pronósticos desfavorables; como es la translocación *BCR-ABL* (Ph+). Para estos pacientes, se ha demostrado que los inhibidores de tirosina cinasa (ITK) ya mencionados, combinados con quimioterapia convencional han conseguido un 95% de remisión y un 50% de supervivencia sin necesidad de trasplante alogénico (8,9). En esta etapa, también se comienza con la quimioterapia intratecal (generalmente metotrexato + citarabina (ara-c) + esteroide – dexametasona), con el propósito de realizar una profilaxis para evitar el paso de las células leucémicas al sistema nervioso central o si ya se ha propagado, tratarlo; es administrado varias veces en el resto de fases.

Cuando la enfermedad tiende a la remisión, se comienza con la fase de consolidación, usando frecuentemente muchos de los medicamentos de la fase anterior, pero con dosis más altas ya que es muy intenso. Dentro de esta consolidación se incluye el alotrasplante de células madre del que hablaré en el punto 3.5. y que está indicado en la LLA de mal pronóstico como la LLA cromosoma Ph+.

La tercera etapa del tratamiento de primera línea es el mantenimiento (en los pacientes que no reciben un TAPH), que consta regularmente de metotrexato y mercaptopurina vía oral, que también pueden combinarse con otros medicamentos de inducción, además de añadir Imatinib para los pacientes Ph+. Entre el 80-90% de los enfermos entra en remisión durante estos tratamientos, pero cerca de la mitad sufren recaídas, por lo que el porcentaje final de supervivencia es del 30-40%, oscilando según sus factores pronósticos.

6.3. Tratamiento de LLA en recaída/refractaria.

Cuando la leucemia es refractaria (10-20% de los casos), es decir no remite con el primer tratamiento, o recidiva después de una remisión; se puede probar con tratamientos como la inmunoterapia (anticuerpos monoclonales o terapia CAR-T) en LLA de precursores B (como el caso de la paciente), quimioterapia más agresiva (si la recaída es precoz) o si se pudiese conseguir una remisión parcial de la enfermedad, se podría realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos. Una alternativa que siempre debemos tener presente es la posibilidad de incluir a los pacientes en ensayos clínicos en los que se valoran fármacos o combinaciones nuevas, algunos de la cuales pueden ser testados en pacientes refractarios.

6.4. Tratamiento diana-específicos

Los tratamientos diana específicos van dirigidos contra antígenos y/o alteraciones moleculares características de las células tumorales y suponen un tratamiento eficaz generalmente asociado a la quimioterapia estándar. Entre estas terapias se encuentran anticuerpos monoclonales (AcMo) dirigidos contra antígenos presentes en las células leucémicas como los AcMo anti CD20. En otros tratamientos la diana terapéutica es la alteración molecular específica de la célula tumoral como en la LLA *BCR-ABL* positiva con fármacos dirigidos a bloquear la acción oncogénica de la proteína híbrida *BCR-ABL* que presenta alta actividad tirosina-kinasa (TK). Entre esos fármacos

inhibidores de TK (ITK) se encuentran, el Imatinib y otros fármacos de 2ª y 3ª generación como el nilotinib/dasatinib y el ponatinib respectivamente. Ya se han publicado ensayos clínicos que demuestran que la combinación de ITK con la quimioterapia convencional, ha demostrado aumentar la probabilidad de remisión leucémica, además de disminuir la posibilidad de recidiva. (9).

6.5. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Este tratamiento consiste en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas procedentes en este caso de un donante emparentado, con un acondicionamiento previo mieloablativo en el caso de nuestra paciente; el cual tiene como objetivo erradicar las células tumorales residuales y conseguir la inmunosupresión en el receptor para que no se produzca el rechazo de las células trasplantadas y que los PH infundidos sean capaces de regenerar una hematopoyesis sana (mieloide y linfoide) al paciente. El acondicionamiento puede ser quimioterápico con o sin irradiación corporal total (ICT). Dentro del régimen mieloablativo los combinados más comunes están formados por ciclofosfamida e ICT o busulfán (10). Los pacientes con LLA Ph+ son candidatos desde un principio a TPH, ya que la translocación *BCR-ABL* es un factor de mal pronóstico para la enfermedad, por ello a día de hoy, el tratamiento estándar para estos enfermos, es la combinación de los inhibidores de tirosina cinasa con una quimioterapia intensiva y el trasplante alogénico.

6.6. Inmunoterapia: Terapia con células CAR-T

Se trata de una terapia innovadora del siglo XXI, desarrollada para curar enfermedades hematológicas como son los linfomas y leucemias. Consiste en la modificación de las células T del sistema inmune del paciente, añadiéndoles un gen para un receptor especial, el cual se unirá a una proteína presente en las células cancerosas del paciente. Este receptor es el CAR o receptor de antígeno quimérico, una vez modificadas las células T con este receptor, las nuevas células CAR-T se multiplican y son infundidas al paciente; realizando antes una depleción linfocitaria del organismo con quimioterapia. Una vez dentro del sistema inmune estas células CAR-T se volverán a multiplicar, reconociendo el antígeno de las células tumorales con su receptor modificado y provocando la muerte celular. Además, quedará una reserva de estas

células en el enfermo por si hubiese una recidiva futura, creando memoria inmunológica.

En la actualidad esta terapia solo está indicada para ciertos tipos de enfermedades hematológicas, como son la LLA de estirpe B refractaria, linfoma B difuso, también refractario y linfoma B primario mediastínico de células grandes, es un tratamiento que sigue en fase de desarrollo.

Puede presentar algunos efectos adversos como son; el síndrome de liberación de citoquinas, muy frecuente (80%), aplasia de células B, que provoca inmunodeficiencia, síndrome de lisis tumoral o neurotoxicidad; estos efectos secundarios serán abordados en el siguiente punto (11).

7. CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN TODAS LAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD

7.1. Cuidados de enfermería en LLA según los 11 patrones funcionales de Marjory Gordon y NANDA, NIC, NOC

- Patrón 1: Percepción y control de la salud

La paciente sobre la que habla este trabajo percibe su enfermedad como un obstáculo más en su vida, que puede acabar de una manera u otra, pero de una forma positiva dentro del realismo; desde un principio, la paciente y su cónyuge llegaron a un acuerdo con los médicos en el cual toda la información relevante sería destinada al cónyuge directamente, y que él tendría el poder de decisión respecto a pruebas o tratamientos, siempre y cuando ella estuviera de acuerdo, y esta decisión no perjudicase su salud. De esta manera lo que querían conseguir es que la paciente solo se preocupase de mejorar y superar cualquier tratamiento o complicación, sin tener que escuchar malas noticias o tratamientos fallidos cada vez que ocurriesen, su único objetivo era mejorar, a través de una buena adherencia terapéutica, buen hábito higiénico, cortando con cualquier mal hábito anterior y adecuándose a nuevos estilos de vida; por lo que este patrón de percepción no está alterado para nuestra paciente.

- Patrón 2: Nutricional-metabólico

Ya desde el comienzo de la enfermedad, la paciente contaba con disminución de IMC, ya que aunque el afrontamiento de toda la situación fue bueno, los momentos del

diagnóstico fueron difíciles de asimilar y esto conllevó un cambio nutricional metabólico, añadiéndose además la falta de apetito, las afecciones digestivas y las náuseas provocadas por el tratamiento, o por la propia enfermedad. Este patrón está alterado por varios factores relacionados como son; un aporte nutricional inadecuado por la comida poco apetecible del hospital, la hiporexia y la sensación de plenitud, la dificultad en la deglución por lesiones en mucosa de la zona digestiva alta, necesitando sonda de alimentación, u otros como los vómitos ocasionados por la quimioterapia. Un diagnóstico enfermero NANDA para este patrón alterado sería “el desequilibrio nutricional: Inferior a las necesidades corporales” (00002), cuyas alteraciones pueden ser; el estreñimiento, retraso en la curación de heridas o dolor abdominal. Uno de los resultados esperados o NOC de enfermería para este patrón alterado sería el de “Estado nutricional” (1009), que se basa en conseguir la ingestión de nutrientes suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas y conseguir el estado deseado del paciente. Este objetivo se consigue a través de las NIC o intervenciones enfermeras, que adecuadas a la historia clínica de nuestra paciente serían; la alimentación enteral por sonda (1050), por las lesiones de mucosa digestiva, el manejo de la medicación (2380), ya que sin un tratamiento bien adaptado puede haber complicaciones de la enfermedad.

- Patrón 3: Eliminación

La paciente sufre estreñimiento en algunas de las etapas de la enfermedad, por lo que el patrón de eliminación está alterado, siendo la ingesta y nutrición inadecuada y la falta de actividad física junto al uso de analgesia con opiáceos, las causas más comunes. Esta alteración puede ser indicador del NOC “Efectos físicos adversos de la quimioterapia” (2116), al igual que la pérdida de peso involuntaria, inflamación de mucosas, dificultad de deglución, pérdida de apetito o náuseas, los cuales son también indicadores de los efectos secundarios de la quimioterapia y pertenecientes a otros patrones funcionales. El diagnóstico enfermero o NANDA es el estreñimiento (00011), dentro de este diagnóstico existen varios resultados (NOC) que se pretenden conseguir a través de las NIC, como son la “Eliminación intestinal” (0501) y un “Equilibrio electrolítico”, algunas de estas NIC o intervenciones enfermeras son la “administración de enemas” (466), “manejo de la nutrición” (1100) y “cuidados de la sonda” (1874).

- Patrón 4: Actividad-ejercicio

Respecto a la valoración cardiovascular y respiratoria la paciente no padece ninguna afección, pero respecto a la movilidad y las actividades de la vida diaria, el patrón se ve en cierta medida afectado, ya que fueron notables durante ciertas etapas de la enfermedad, síntomas como la debilidad generalizada, el cansancio, la falta de movilidad por la situación clínica, el aburrimiento por la incapacidad para desarrollar actividades normales debido a la inmunodeficiencia. NANDA “Estilo de vida sedentario” (00168), la paciente ha sufrido una disminución de la tolerancia a la actividad física como consecuencia de su condición clínica. Algunos de los NOC son el “equilibrio en el estilo de vida” (2013) y la “tolerancia de la actividad” (0005), los cuales conseguiremos a través de NIC como la “terapia de ejercicios” de ambulación (221) o de movilidad articular (224), esta última sobre todo ya que la paciente tenía afectación articular en muñecas y falanges a causa de la EICH.

- Patrón 5: Sueño-descanso

Este patrón ha sido normal para la paciente, ya que no ha necesitado ninguna medicación ni terapia para el insomnio, ha podido conciliar el sueño con normalidad durante todo el proceso, a excepción de algunas estancias en el hospital, pero en un grado muy leve.

- Patrón 6: Cognitivo-perceptivo

Nuestra paciente presentó dolor en varias etapas de la enfermedad, por ejemplo en la EICH digestiva, mucositis y otras. Tenía una percepción clara de la realidad y estaba consciente, por lo que podía expresar el dolor de forma verbal y a través de expresiones. Este patrón estuvo alterado ya que hubo presencia de dolor, dando lugar a un diagnóstico o NANDA de “dolor agudo” (00132), el cual es una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real (en este caso la mucositis y úlceras bucales de la paciente); uno de los resultados esperados de enfermería o NOC, sería el “control del dolor” (1605), a través de NIC como la analgesia, medidas de alivio y preventivas, estimulación cutánea (1340) u otras.

- Patrón 7: Auto percepción-autoconcepto

Como en cualquier otra persona con una enfermedad grave que pone en peligro la vida, este patrón estuvo en riesgo desde el principio, ya que hubo fracasos en algunos de los

tratamientos y la paciente expresaba desesperanza y sentimientos negativos en varias ocasiones. Un diagnóstico o NANDA específico es la “baja autoestima situacional” (00120), cuyas características son los síntomas depresivos, falta de propósito, subestimación de su habilidad para afrontar la situación etc..., lo que nos lleva al NOC de “Resiliencia personal” (1309), intentando una adaptación positiva de la paciente a una adversidad o crisis, a través de NIC como la potenciación de la autoestima, el apoyo emocional (grupos de apoyo) y la mejora del afrontamiento (5230).

- Patrón 8: Rol-relaciones

Este patrón no está alterado porque la paciente pertenece a un grupo familiar estructurado y sin carencias afectivas, sin problemas sociales ni laborales, por lo que contó en todo momento con buen apoyo familiar y social; excepto en situaciones excepcionales provocadas por la pandemia que obligaron a la familia a separarse en algunos momentos por políticas de seguridad del hospital.

- Patrón 9: Sexualidad y reproducción

Este patrón podría haberse visto afectado en cierta medida, ya que factores como la enfermedad, algunos tratamientos, la imagen corporal o los sentimientos negativos y depresivos pueden condicionar la vida sexual de la paciente. NANDA: “Patrón de sexualidad ineficaz” (00065), con alteraciones de la actividad sexual y las relaciones en pareja o dificultad con la actividad y conducta sexuales; NOC “modificación psicosocial: cambio de vida”, NIC Asesoramiento sexual, disminución de la ansiedad y potenciación de la autoconciencia (5390).

- Patrón 10: Adaptación y tolerancia al estrés

La paciente requiere de medicamentos ansiolíticos como el lorazepam, lo que confirma que este patrón está alterado. NANDA: “Afrontamiento ineficaz” (00069) estas enfermedades y su evolución conllevan situaciones de estrés muy difíciles de gestionar, lo que lleva a los enfermos al miedo, la ansiedad y la depresión; NOC “aceptación al estado de salud y la discapacidad física” (1308), NIC apoyo en la toma de decisiones y emocional (5270), disminución de la ansiedad, distracción y asesoramiento (5240).

- Patrón 11: Valores y creencias

Este patrón no está alterado, puesto que en ningún momento existe conflicto con las creencias de la paciente ni prácticas religiosas ya que no las hay. Las necesidades espirituales como la dignidad y el ser respetado y valorado están cubiertas en todo momento.

7.2. Cuidados de enfermería y complicaciones en trasplante alogénico

- Cuidados antes del trasplante

Entrevista con el paciente, gestión del estudio pre-trasplante (analíticas, serologías víricas, espirometría...), gestión y realización de analíticas al receptor y al donante, educación sanitaria sobre el proceso, soporte antibiótico, vigilancia y adhesión al tratamiento. Comprobar que han pasado 24 horas desde la última quimioterapia de acondicionamiento; asegurar el aislamiento inverso dentro de la habitación con visitas restringidas a un acompañante y siempre misma persona. Antes de la infusión comprobar permeabilidad de las luces de las vías venosas centrales (VVC), el funcionamiento de los equipos que puedan ser necesarios y llevar en todo momento registro de lo que se realiza.

- Cuidados durante la infusión

Identificar a la paciente antes de conectar la bolsa de PH. El contenido debe estar homogeneizado previa infusión, es necesaria la monitorización durante todo el proceso, además el paciente debe saber que tiene que comunicar cualquier molestia o síntoma durante la infusión. Lo más importante es valorar en todo momento el estado del paciente y su tolerancia, si aparecen náuseas, picor de garganta u otros signos de intolerancia, disminuir el ritmo de infusión y establecer medidas. Estos síntomas son achacables al conservante de los PH (dimetilsulfóxido). Todo debe quedar registrado.

- Cuidados después del trasplante

Al finalizar el trasplante, lavar la VVC con SF 0,9%, y comenzar con vigilancia estricta del paciente, toma de constantes cada hora, control de peso y balance hídrico diario, temperatura, presencia de erupciones en la piel. Al tratarse en este caso de un trasplante

haploidéntico hay que vigilar la aparición de síntomas de liberación de citoquinas como son la fiebre y las hipotensión. Una vez recuperadas las cifras de neutrófilos, el paciente puede salir del aislamiento, el tiempo que dure este proceso dependerá del esquema quimioterápico y del propio paciente. Enfermería deberá seguir con la toma de constantes, extracción de analíticas, soporte antibiótico y verificación de adherencia terapéutica hasta que el paciente sea dado de alta.

- **Complicaciones:**

- Complicaciones inmunológicas inmediatas:
 - Reacción hemolítica aguda: Cuando existe incompatibilidad ABO mayor entre donante y receptor, con síntomas como escalofríos, fiebre y hemoglobinuria.
 - Reacción febril no hemolítica debido a liberación de citoquinas o anticuerpos antileucocitarios, también con fiebre y escalofríos.
 - Reacción alérgica: Urticaria, prurito, broncoespasmo y edema laríngeo.
 - Lesión pulmonar asociada a transfusión con hipoxemia y distrés respiratorio.
- Complicaciones no inmunológicas:
 - Sobrecarga circulatoria/edema agudo de pulmón, hipotermia, hemólisis no inmune, contaminación bacteriana del producto, émbolos grasos y sangrado por exceso de anticoagulante.

Avisar al hematólogo ante cualquier sospecha de estas reacciones adversas y comenzar con medidas específicas según las complicaciones.

7.3. Cuidados de enfermería en EICH agudo y crónico

En este apartado se hablará sobre la enfermedad de injerto contra huésped cutánea y gastrointestinal. Los objetivos de enfermería para esta enfermedad son conseguir una estabilidad hemodinámica, un buen aporte nutricional, evitar la deshidratación, determinar si hay alteración de las ABVD, que el paciente recupere la movilidad articular y mejorar su imagen corporal.

- **EICH cutánea:**

- Piel: Enfermería debe mantener la integridad de la piel, a través de emolientes que proporcionen una barrera protectora y una higiene diaria con jabón neutro. Para tratar síntomas como son el prurito y la erupción cutánea, utilizaríamos tratamientos tópicos o antihistamínicos; además debemos valorar todo tipo de lesiones, ya que algunas de ellas podrían ser indicios de cáncer de piel, pues los pacientes con EICH cutánea tienen mayor probabilidad de padecerlo. En el caso de lesión cutánea, el protocolo exige realizar pruebas microbiológicas para descartar infección y comprobar así si se trata por ejemplo, de úlceras por vasculitis, reacciones a fármacos u otras. Por último, se tiene que evitar la exposición al sol en las horas centrales del día y mantener un régimen fisioterápico que ayude a mejorar la movilidad articular y funcionalidad de los pacientes.
- Heridas: Se deben limpiar debidamente con soluciones antimicrobianas, evitando la maceración de la piel circundante; cuando la lesión es superficial es recomendable el uso de apósitos hidrocoloides, que mantienen un ambiente húmedo de la herida y estimula su curación. Es importante evitar en todo momento la infección, ya que esto daría lugar a un brote de EICH aguda con un tratamiento más intenso y que agravaría el estado clínico. Los apósitos de colágeno facilitan la curación, si las demás opciones no diesen resultado.
- Boca y mucosa oral: Vigilar en todo momento la aparición de llagas o úlceras en labios y cavidad oral; hay que mantener una higiene diaria intensiva e intentar suavizar la sintomatología provocada por la sequedad, sensibilidad y dolor bucal, a través de anestésicos locales como es la lidocaína. Evitar alimentos muy calientes o fuertes que puedan desencadenar brotes de EICH cónica y fraccionar las comidas en pequeñas tomas repartidas en varios momentos del día, de esta manera se facilitará la deglución que en muchos casos es un gran problema. Por último, es necesaria una educación sanitaria sobre la higiene oral, especificando el manejo de la mucositis.

- **EICH gastrointestinal:**

La tarea de enfermería en este tipo de EICH se consigue través de la vigilancia de los signos gastrointestinales como son la disfagia, pirosis, anorexia, náuseas y vómitos, saciedad precoz, dolor abdominal o diarrea. Controlando en todo momento el balance hídrico, las deposiciones y el peso. Siempre que sea posible analizar cultivos para descartar infección, además de análisis sanguíneo y control de la nutrición; ya que si la EICH comienza en el primer mes después del trasplante, es importante garantizar una alimentación adecuada para evitar la infección.

7.4. Cuidados de enfermería en pacientes con terapia CAR-T

Los cuidados de enfermería tras la infusión de células CAR-T son: La toma de constantes inicial es cada 4 horas (7-10 primeros días), si el paciente tiene taquicardia, hipotensión y fiebre la toma debe realizarse cada 2 horas; analítica diaria según protocolo de trasplante alogénico, monitorización cardiaca el día de la infusión y si el paciente desarrolla el síndrome de liberación de citoquinas (complicación precoz más frecuente, 90% de los pacientes), se monitorizará cada dos horas hasta el fin de este síndrome. Se realizará una exploración física diaria y una valoración neurológica por parte de enfermería cada 8 horas. Es importante mantener una hidratación adecuada del paciente, vigilando también el balance y peso. Respecto a la profilaxis, depende de cada paciente, pero en términos generales se pautará profilaxis anticomial, vírica, para pneumocystis y bacteriana, en el caso de neutropenia grave.

Como ya he mencionado, la infusión de estas células modificadas genéticamente necesita de una valoración neurológica estricta, esto se debe a que la neurotoxicidad es también una complicación precoz, que comienza con signos como la disminución de la atención, alteración del habla y la dificultad para escribir (por eso se realiza el minimal test y el de escritura diaria); u otros más graves como las convulsiones, pérdida de fuerza y aumento de la presión intracraneal. Dentro del manejo de esta neurotoxicidad, enfermería debe realizar una valoración al principio de cada turno; valorando si el paciente está orientado en tiempo, espacio y persona, comprobando la fuerza y sensibilidad del paciente y analizando el lenguaje, escritura y concentración,

con ayuda de los tests mencionados. Esta valoración se realizará solo hasta el día +15 post-infusión CAR-T.

Además del síndrome de liberación de citocinas, el de lisis tumoral y de neurotoxicidad, los cuales son complicaciones precoces, existe una complicación más a largo plazo; la aplasia de linfocitos B, provocada cuando las células CAR-T atacan también a los linfocitos B normales, dando lugar a una hipogammaglobulinemia severa, necesitando estos pacientes una administración mensual de inmunoglobulinas, para disminuir el riesgo de otras complicaciones infecciosas.

8. CONCLUSIÓN

Los cuidados de enfermería son necesarios en todas las etapas de la leucemia linfoblástica aguda, sobre todo cuando se da la translocación *BCR-ABL*, la cual convierte a estos enfermos con pronóstico desfavorable en los primeros candidatos a trasplante alogénico; se hace más necesaria la ayuda enfermera en estos casos debido a los efectos adversos del trasplante, como es la enfermedad de injerto contra huésped, muy común y difícil de tratar. A través del caso clínico de la paciente protagonista de este trabajo, se ha podido crear un protocolo de atención especializada que aborda todas las partes de esta enfermedad, desde su diagnóstico hasta la EICH que sufrió de forma tanto aguda como crónica. Esto se ha llevado a cabo analizando (dentro de la leucemia, sin contar con efectos secundarios a tratamientos) los patrones funcionales de Marjory Gordon que la paciente tenía alterados, determinando diagnósticos enfermeros y creando objetivos para conseguir resultados específicos de mejoría. También se han mencionado los cuidados en el trasplante, antes, durante y después, dentro de esto último se especifican también los tipos de EICH que sufrió la paciente, como fueron el cutáneo y el digestivo, hablando sobre las formas para prevenirlos y/o tratarlos.

Aunque como ya he mencionado, esta paciente no requirió el nuevo tratamiento con células CAR-T, muchos de los pacientes que sufren esta enfermedad y translocación genética no tienen el mismo desarrollo clínico, por lo que necesitan esta terapia como última opción, por eso he hecho hincapié en su funcionamiento, desarrollo, efectos adversos y cuidados de enfermería.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Mancero Rodriguez MJ, Arellano Salinas K de la P, Santos Cepeda KA, Rodriguez Revelo ME. Leucemia linfoblástica aguda diagnostico- Acute lymphoblastic leukemia diagnosis. *Recimundo*. 2020;4(2):53–63. Disponible en:<http://recimundo.com/index.php/es/article/view/822><http://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/822>
2. AEAL. ¿Qué es la Leucemia Linfoblástica Aguda? *Leucemia Linfoblástica Aguda España*. 2017;1–12. [Citado el 20 de abril de 2022] Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9054.00.pdf>
3. Benavente R, Cid F, Puga B, Molina J, Bass F, Andrade A, et al. Quimioterapia intensiva asociada a imatinib en leucemia linfoblástica aguda del adulto, Philadelphia positivo. Experiencia en un hospital público. 2021;149(9):1249-1257. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872021000901249&lng=en. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872021000901249>
4. Schaffel R, Simões BP. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(1):52-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000700013>
5. Anguita E, Villegas A, González FA, Del Potro E, Martínez R, Álvarez A, et al. Relación entre la persistencia del gen BCR/ABL y la recaída en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda. *Med Clin (Barc)*. 1999;112(13):481-484. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10353112/>
6. Vagace Valero JM, Alonso Escobar N, De Argila Fernandez-Duran D, Vargas Pérez L, Melero Ruiz J, Morán Penco JM, et al. Fotoféresis: Nueva terapia inmunomoduladora para enfermedades mediadas por linfocitos T. *Anales de medicina interna*. Disponible en: 2003;20(8):37-42. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000800009&lng=es.
7. Pruebas para la leucemia linfocítica aguda. American Cancer Society [Citado el 22 de abril de 2022] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia->

linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html

8. Ohno R. Treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Current Oncology Reports*. 2008;10(5):379–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706265/>
9. Tratamiento típico de la leucemia linfocítica aguda. American Cancer Society [Citado el 25 de abril de 2022] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/tratamiento/tratamiento-tipico.html>
10. San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Hematología. Manual Básico Razonado. 5th ed. Elsevier, editor. Elsevier; 2020. p.212-218.
11. CART CELLS. Grupo Español de trasplante hematopoyético y terapia celular GETH. [Citado el 27 de abril de 2022] Disponible en: <https://www.geth.es/pacientes/cart-cells>