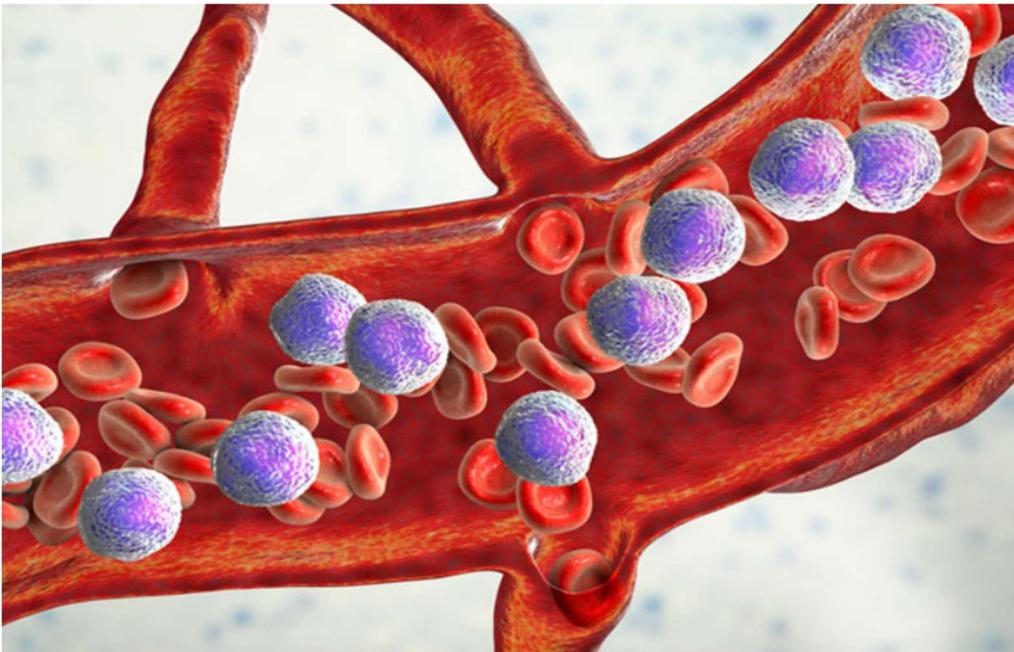




## FARMACOTERAPIA DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA



María Martín Martín  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Sevilla



# FARMACOTERAPIA DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Trabajo fin de grado  
Revisión bibliográfica  
Grado en Farmacia  
Universidad de Sevilla

Alumna: María Martín Martín.  
Tutor: José Manuel Calderón Montaña.  
Departamento de Farmacología.  
Sevilla, julio de 2021.

*Fotografía de portada tomada de la Asociación Española Contra El Cáncer (AECC, 2020).*

## RESUMEN

A pesar de que la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad con una baja incidencia en la población adulta, es el tipo de cáncer más frecuente en la infancia. Esta enfermedad se caracteriza por una rápida acumulación de células leucémicas en la médula ósea, desplazando a las células normales funcionales. Esto desencadena alteraciones a nivel sanguíneo, que lleva a la aparición de síntomas de forma brusca y a la necesidad de iniciar rápidamente un tratamiento. Afortunadamente, cuando la LLA es diagnosticada en edad infantil presenta una elevada tasa de supervivencia, siendo aproximadamente del 90%. Sin embargo, en el adulto el pronóstico es peor, siendo la tasa de supervivencia a 5 años desde el diagnóstico de aproximadamente el 40%. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los fármacos que se utilizan como tratamiento actual y aquellos que se encuentran en ensayos clínicos avanzados para el tratamiento de esta leucemia. Para ello, se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en varias fuentes bibliográficas, como webs de investigación y asociaciones oncológicas, y diversas bases de datos, como *Clinicaltrials.gov* o *Pubmed*. Una vez diagnosticada, las opciones terapéuticas se adaptarán a las circunstancias de cada paciente, teniendo en cuenta la edad y el estado de salud del paciente, el subtipo de LLA (incluyendo su inmunofenotipo y citogenética) y el grado de extensión de la enfermedad. La principal herramienta terapéutica en la LLA es la quimioterapia, seguida de la terapia dirigida para aquellos pacientes cuyas células leucémicas tienen un perfil citogenético específico. Dentro de los tratamientos más utilizados en LLA se encuentra la combinación de metotrexato, etopósido y citarabina junto con ciclofosfamida. Destacar, que dentro del nuevo abordaje terapéutico, el avance más significativo son las investigaciones con células T-CAR, dando paso a una estrategia prometedora.

**Palabras clave:** Leucemia Linfoblástica/Linfocítica Aguda, terapia dirigida, células T-CAR.

## ABREVIATURAS

- **Aas:** aminoácidos
- **ALLO:** trasplante alogénico/ Alotrasplante
- **AMO:** Aspirado de Médula Ósea
- **Ara C:** citarabina
- **AUTO:** trasplante autólogo
- **BCR/ABL:** *breakpoint cluster region/ Abelson*
- **CAR:** Receptor quimérico de antígeno (*Chimeric antigen receptor*)
- **CD:** conjuntos de diferenciación (*Cluster of differentiation*)
- **CFS:** factor estimulante de colonias de granulocitos (*Granulocyte colony-stimulating factor*)
- **EICH:** enfermedad injerto contra el huésped
- **EVO:** enfermedad veno-oclusiva
- **HLA:** Antígenos leucocitarios humanos (Human leukocyte antigen)
- **INF:** interferón
- **IL:** interleucina
- **LMC:** Leucemia Mieloide Crónica
- **MAPK:** proteínas quinasas activadas por mitógenos (*Mitogen-Activated Protein Kinases*)
- **MTX:** metotrexato
- **NF-KB:** factor nuclear potenciador de las cadenas ligera kappa de las células B activada
- **NK:** célula *Natural Killer*
- **PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*)
- **Ph+:** cromosoma Filadelfia positivo
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **Th:** linfocito T-helper
- **TKI:** inhibidores de tirosin quinasa (*Tyrosine Kinase Inhibitor*)
- **TNF:** factor de necrosis tumoral (*Tumor necrosis factor*)

## ÍNCIDE

1. INTRODUCCIÓN. ....	4
1.1. GENERALIDADES DE LA LEUCEMIA. ....	4
1.2. CARACTERÍSTICA DE LLA Y TIPOS.....	5
1.3. EPIDEMIOLOGÍA. ....	6
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS. ....	7
1.5. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN.....	7
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	12
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
4.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	13
4.1.1. QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA. ....	13
4.1.1.1. GRUPOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EN CLÍNICA. ....	15
4.1.1.2. NUEVOS FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	19
4.1.2. TERAPIA DIRIGIDA. ....	21
4.1.2.1. GRUPOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EN CLÍNICA. ....	22
4.1.2.2. NUEVOS FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	24
4.1.3. OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS. ....	25
4.1.3.2. NUEVOS FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	27
4.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO. ....	28
4.2.1. TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA / CÉLULAS MADRE.....	28
4.2.2. TERAPIA DE CÉLULAS T CON CAR (T-CAR).....	30
4.2.2.1. NUEVAS TERAPIA DE CÉLULAS T CON CAR (T-CAR). ....	31
4.2.3. OTROS TRATAMIENTOS.....	32
4.3. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA. ....	33
6. CONCLUSIONES.....	35
7. BIBLIOGRAFÍA.....	36

## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1. GENERALIDADES DE LA LEUCEMIA.

El cáncer es un crecimiento anormal y descontrolado de células de un tejido u órgano que pueden llegar a diseminarse a otros tejidos y/u órganos, adyacentes o distantes. Puede originarse en casi cualquier parte del organismo. Cuando las células que se ven afectadas son las células sanguíneas, se denominará leucemia si las células anormales se originan en la médula ósea, o linfoma si el origen es en el sistema linfático (Castañeda-Huerta, 2010).

En la leucemia se da el crecimiento neoplásico de células hematopoyéticas que se producen en la médula ósea, tras lo cual, éstas se diseminan a sangre periférica y otros tejidos. Es decir, se producen células anormales que pueden interferir con el correcto funcionamiento de la sangre. De forma infrecuente (<10%) existen casos de leucemias sin paso a sangre, llamadas aleucémicas.

Las leucemias pueden dividirse en dos grandes grupos según la estirpe celular afectada, linfocíticas o mielocíticas. Las leucemias linfocíticas se originan en los linfocitos, pudiendo afectar tanto a células B como a células T (AECC, 2020). Mientras que, las leucemias mielocíticas afectan a la serie mieloide de la cual surgen los granulocitos, monocitos, eritrocitos y plaquetas. A su vez, según la velocidad de progresión de la enfermedad, las leucemias pueden dividirse en dos grandes grupos, agudas y crónicas. En las leucemias agudas, las células neoplásicas o anormales se dividen muy rápido, dando lugar a células inmaduras con su capacidad funcional alterada, desplazando a las células normales funcionales. Esto desencadena alteraciones a nivel sanguíneo, que lleva a la aparición de síntomas de forma brusca y a la necesidad de iniciar rápidamente un tratamiento. Mientras que, en las leucemias crónicas, las células anormales se dividen más lentamente, por lo que, el organismo puede generar también células funcionales. Es por ello que los síntomas pueden tardar años en manifestarse o incluso permanecer los pacientes como asintomáticos. Las leucemias agudas son más frecuentes en la edad infantil, mientras que las crónicas en edad adulta (Ortega Sánchez et al., 2007).

Este trabajo se centrará en la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), también llamada Leucemia Linfocítica Aguda. Es un tipo de neoplasia en el que el término “aguda” significa de rápida progresión, y “linfoblástica” o “linfocítica” significa que su origen tiene lugar en las formas tempranas (inmaduras) de los linfocitos, llamadas linfoblastos (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

## 1.2. CARACTERÍSTICA DE LLA Y TIPOS.

Los linfocitos son un tipo de glóbulos blancos que se originan en la médula ósea, un tejido de tipo esponjoso ubicado en el interior de los huesos y que consta mayoritariamente de células madre y de precursores que darán lugar a células sanguíneas. En la médula ósea se da la maduración inicial de los linfocitos para pasar posteriormente a sangre o a conductos linfáticos, con objeto de circular por el organismo especializándose en sus funciones inmunológicas. Éstos presentan las características de responder ante la presencia de antígenos, citoquinas y de poder interactuar con otras células inmunitarias. Cada linfocito consta de un tipo único de receptor específico en su membrana que interactúa solo con un antígeno específico (González-Fernández et al., 2005).

Cuando un antígeno entra en el organismo, solo los linfocitos que tienen capacidad para reconocerlo se activan y proliferan. En la división celular, se producen células hijas idénticas a la célula progenitora, siendo un clon linfocitario. La membrana de las nuevas células tiene el mismo receptor específico que el de su célula progenitora, así pueden reconocer al antígeno y eliminarlo (González-Fernández et al., 2005). Por tanto, se trata de una respuesta inmunitaria controlada. Para que esta respuesta pueda ocurrir, los linfocitos sufren un complejo proceso de maduración desde que se originan sus precursores en la médula ósea. Durante este proceso, existen diferentes mecanismos para asegurar la producción de linfocitos maduros funcionales y que no ataquen a las propias células del organismo. Sin embargo, cuando se produce un fallo en este proceso, aparecen enfermedades como las leucemias. En el caso de la LLA, se produce la transformación maligna de las células progenitoras de células B o T, conocidas como linfoblastos. Estos linfoblastos anormales proliferan de manera descontrolada, desplazando la producción de linfocitos normales, haciendo que los pacientes sean más vulnerables a infecciones. Además, esa proliferación descontrolada también afecta a la producción de otras células sanguíneas, como los hematíes, pudiendo producir anemia (Castañeda-Huerta, 2010).

La LLA se caracteriza por la acumulación de las células leucémicas en la médula ósea, que pueden llegar a pasar a sangre y propagarse a otros órganos, como el bazo y los ganglios linfáticos (Faderl et al., 2010). Según las células afectadas, la LLA puede clasificarse en:

- LLA de precursores B: se caracteriza por un elevado número de linfoblastos de células B en la médula ósea y en la sangre de los pacientes. Estos linfoblastos son células inmaduras. Es el tipo más común de LLA.
- LLA de precursores B maduros, o leucemia de Burkitt, que es poco frecuente y está relacionada con la infección por el virus de Epstein-Barr.

- LLA de precursores T: se caracteriza por un elevado número de linfoblastos de células T tanto en médula ósea como en la sangre.

En la mayoría de los tipos de cáncer es de vital importancia conocer el estadio o extensión de éste, basándose en la determinación del tamaño del tumor y su propagación por el organismo, para intentar predecir el pronóstico del paciente y optar por el tratamiento más correcto. Una de las diferencias reseñables de la LLA con otros tipos de cáncer es que en esta enfermedad se ve afectada toda la médula ósea, por lo que no se da la formación de tumores por sí mismos, lo que sí puede ocurrir es que se formen tumores en órganos extramedulares a los que se hayan diseminado las células cancerosas. Por este motivo, la LLA no tiene clasificación por estadios o etapas. El pronóstico de pacientes con LLA va a depender de otros aspectos como la edad del paciente, el subtipo de LLA y pruebas de laboratorio (Degennaro, 2017).

### **1.3. EPIDEMIOLOGÍA.**

LLA es un tipo de cáncer poco frecuente, presentando una incidencia de 1/100.000 habitantes al año para la población adulta, siendo menos frecuente en mujeres que en varones, al igual que tiene menor incidencia en personas de raza negra y mayor en personas de raza caucásica. Con respecto a la geografía, se ha demostrado que tiene mayor incidencia en el norte de Oceanía y África, así como en el norte y occidente de Europa (Lassaletta Atienza, 2008).

Aunque esta enfermedad puede presentarse a cualquier edad, se presenta con mayor frecuencia en menores de 20 años, especialmente en niños entre 2-5 años. De hecho, la LLA es el tipo de cáncer más frecuente en la infancia, representando aproximadamente el 60% de los casos (Lassaletta Atienza, 2008). Afortunadamente, cuando la LLA es diagnosticada en edad infantil presenta una elevada tasa de supervivencia debido al avance de la terapia oncológica. En niños entre 0-14 años de edad, la tasa de supervivencia a 5 años desde el diagnóstico es de aproximadamente el 90%, mientras que en adolescentes entre 15-19 años es del 75%. El pronóstico a largo plazo es bastante favorable, puesto que se considera que, si no aparece una recidiva tras 5 años, la enfermedad está “curada” (Cáncer.net, 2021). En el adulto, el riesgo de padecer LLA aumenta a partir de los 50-60 años teniendo peor pronóstico que cuando es diagnosticada en edad infantil, siendo la tasa de supervivencia a 5 años desde el diagnóstico de aproximadamente el 40%.

Actualmente se desconoce la causa de LLA, pero se conocen varios factores de riesgo que predisponen a sufrir esta patología. Entre estos factores destaca la presencia de alteraciones a nivel genético e inmunitario. El 5 % de los casos de LLA se relacionan con la presencia de síndromes de origen genético, como el síndrome de Down; o de inmunodeficiencia hereditaria

o adquirida, como las personas con síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Bloom, entre otros. También son factores predisponentes a LLA la exposición a radiaciones como, por ejemplo, las reacciones nucleares como las sucedidas en Nagasaki e Hiroshima. Existen otros factores, como exposición a agentes químicos (plaguicidas, solventes, ciertos fármacos anticancerosos), tabaquismo y/o consumo de alcohol durante el embarazo, etc... (Degennaro, 2017; Lassaletta Atienza, 2008).

#### **1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre, prácticamente el 50% de las personas con LLA cursan con fiebre, anemia que a su vez provoca astenia y adinamia, pérdida de peso, sudoración nocturna, pérdida de apetito. Del 33 al 43% de los pacientes sufre trombocitopenia que puede originar hemorragias, y un 25% cursa con dolores articulares u óseos debido a la infiltración de células leucémicas en periostio, hueso o articulación. Los signos más comunes en piel y en mucosas son petequias y equimosis. Los lugares extramedulares de mayor afectación son los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado, y el grado de organomegalia es más grave en niños que en adultos: en un 17% de los pacientes aparece hepatomegalia; en un 44%, esplenomegalia, y en un 15%, linfadenopatía. En la LLA de células T es frecuente que se afecte al timo, pequeño órgano situado detrás del esternón y enfrente de la tráquea, causando su agrandamiento y, con ello, tos o dificultad para respirar (American Cancer Society, 2018; Lassaletta Atienza, 2008).

La LLA cursa con signos y síntomas fácilmente visibles en análisis rutinarios; la anemia, trombocitopenia y neutropenia son comunes en pacientes que tienen la médula ósea afectada por células blásticas leucémicas.

#### **1.5. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN.**

Como cualquier patología, el diagnóstico comienza teniendo en cuenta los antecedentes clínicos del paciente y realizando un examen físico antes de iniciar pruebas más específicas.

Primeramente, se procede a realizar un análisis de sangre y un frotis. Para el análisis de sangre se realizará un hemograma completo con el objetivo de ver los niveles de los distintos tipos de células sanguíneas. En la LLA, pueden darse dos casos: bajo recuento de glóbulos rojos y plaquetas o niveles elevados o disminuidos de glóbulos blancos. También pueden observarse linfoblastos, típicos de esta enfermedad. Una vez realizado el hemograma, si los niveles se ven alterados, se realiza un frotis, examinando en el microscopio la muestra de sangre. A través del frotis, se puede observar el tamaño, la forma y el número de células sanguíneas (Cancer.Net, 2017). Por último, en función de estas pruebas, se clasifica el subtipo de LLA que es.

Las pruebas más específicas irán enfocadas a analizar proteínas, genes o enzimas características de esta enfermedad. Por ejemplo, normalmente se miden las concentraciones séricas de la enzima deshidrogenasa láctica (DHL), elevada en pacientes con LLA debido a afectación de la función hepática, y el ácido úrico que también se ve aumentado por el catabolismo de las purinas (American Cancer Society, 2019).

El método de diagnóstico por excelencia es el aspirado de médula ósea (AMO) para ver la morfología de las células, clasificando la LLA en L1, L2 o L3, sin embargo, deben hacerse también pruebas inmunológicas, citogenéticas y de biología molecular para lograr un diagnóstico más certero y un tratamiento más adecuado, ya que si solo se hiciera estudio morfológico puede darse margen de error y conllevar a un tratamiento inadecuado. El AMO suele mostrar linfoblastos “en sábana”, es decir, dispuestos de forma homogénea, con reducción de los niveles de células normales, estableciéndose el diagnóstico cuando se encuentran un porcentaje de blastos linfoides superior al 25%, puesto que, un porcentaje menor del 25% puede suponer que se trate de linfomas (Castañeda-Huerta, 2010).

Es muy importante realizar el inmunofenotipo para identificar ciertos marcadores específicos en la superficie de la membrana celular o en el citoplasma. Los marcadores utilizados se conocen como conjuntos de diferenciación o *clusters of differentiation* (CD) y son valiosos para conocer el subtipo de LLA. En estas pruebas se analizan las células anormales tratando de identificar CD específicos: CD19 y CD79 para el linaje de células B; CD7 y CD3 para las células T; CD13 y CD33, células mieloides (Layton-Tovar, 2015).

Según los resultados obtenidos en las diferentes pruebas se pueden conocer las características morfológicas, inmunológicas y genéticas que permiten realizar la clasificación del subtipo de LLA que padece el paciente. Los criterios para la clasificación varían según la guía clínica, pero de forma general se pueden dividir en:

- 1) Características morfológicas: En la década de 1970, un grupo de franceses, estadounidenses y británicos con experiencia en leucemia clasificaron la LLA en tres subtipos (L1, L2 y L3), basándose en la forma que presentan las células leucémicas al teñirlas mediante tinción de Wright y observándolas al microscopio, como se muestra en la [Figura 1](#). Este procedimiento se conoce como clasificación FAB (*French-American-British classification*):
  - LLA típica o LLA-L1: En la tinción se muestran células muy inmaduras, todo es núcleo, cromatina muy laxa, todas muy homogéneas. Frecuentemente relacionada con inmunofenotipos Pre-B. Es la que presenta mejor pronóstico y la más común (82%

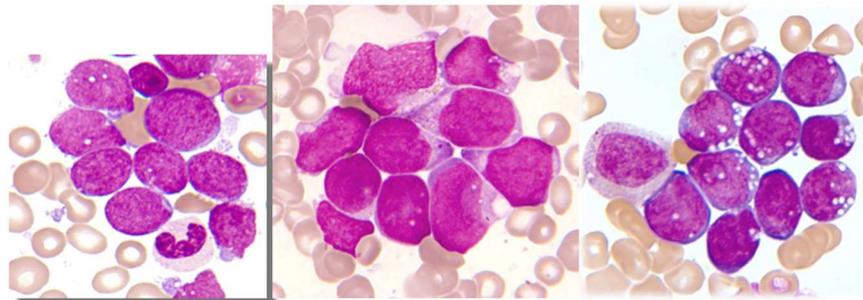
de las LLA), respondiendo, frecuentemente, de forma favorable al tratamiento. Tiene mayor prevalencia en niños de 3 a 7 años de edad.

- LLA atípica o LLA-L2: Diferencias muy sutiles con la anterior. La morfología celular es más heterogénea. Más relacionada al linaje de células T. Es la segunda más frecuente (15%), predomina más en varones, de mayor prevalencia en mayores de 10 años. Asociada a una progresión más aguda.
- LLA similar al linfoma de Burkitt o LLA-L3: Se diferencia bien de las anteriores porque hay vacuolas, junto con el color tan azulado del citoplasma. Las células presentan aspecto similar a las del linfoma de Burkitt, de hecho, actualmente se consideran una misma enfermedad. Cuando predomina el componente de masa tumoral, de masa adenopática, se lo denomina linfoma De Burkitt y cuando predomina leucemización sin masa tumoral se denomina L3, pero son la misma entidad desde el punto de vista pronóstico y biológico (Pui et al., 2015). Es la de menor prevalencia y la que ofrece un pronóstico peor. De manera aproximada, representa el 3% de los tipos de LLA, sin distinción entre ambos sexos y presentada más frecuentemente en personas menores de 12 años de edad.

**L<sub>1</sub>:** células pequeñas, de tamaño homogéneo, núcleo redondo y regular, sin nucléolo y citoplasma escaso.

**L<sub>2</sub>:** células grandes, de tamaño heterogéneo, núcleo irregular con escotaduras, y citoplasma abundante.

**L<sub>3</sub>:** células grandes, de tamaño homogéneo, núcleo redondo u ovalado, con nucléolo prominente, citoplasma abundante con intensa basofilia y con vacuolas.



*Figura 1. Subtipos de LLA en función de la morfología que presenten las células tras la tinción de Wright. Muestra observada al microscopio (Merino, 2010).*

Este sistema de clasificación ha sido reemplazado ante el avance de pruebas más específicas que permiten analizar con más detalle las características de las células leucémicas del paciente.

2) Características inmunológicas: Mediante citometría de flujo se realiza el inmunofenotipo, es decir, se estudian las proteínas de membrana expresadas por los leucocitos, buscando marcadores que son característicos de este tipo de leucemia. La principal información que permite conocer esta técnica es saber si las células malignas se tratan de precursores de linfocitos B, o linfocitos B o T maduros. Normalmente las LLA que derivan de precursores de linfocitos B son las más frecuentes y de mejor pronóstico que las que provienen de linfocitos B y T maduros. Esta clasificación también es usada para diferenciar las leucemias linfoides de las mieloides. Gracias al inmunofenotipo se puede conocer cuál es el subtipo de LLA, siendo el antígeno más común el CALLA o CD10 y siendo la LLA más común la LLA de tipo pre-B CALLA positiva (Castañeda-Huerta, 2010).

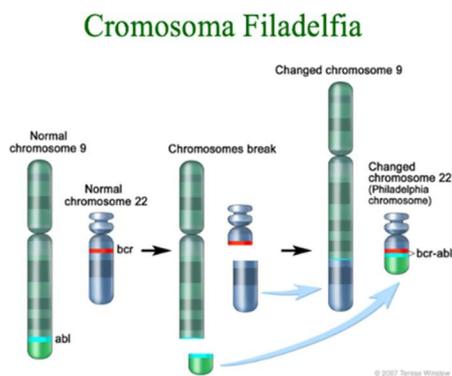
➤ Fenotipo B: Para identificar el subtipo de células B se procede a identificar en las células blásticas leucémicas marcadores de superficie celular iguales que los que presentan los linfocitos B sin alterar, es decir, normales. Aproximadamente, el 80% de las LLA proceden de células B. De forma predominante, las LLA suelen ser pre-B, expresando en su superficie CD19 y CD10, mientras que un 50% también expresa CD20 (Lassaletta Atienza, 2008).

➤ Fenotipo T: Se procede a identificar el subtipo de LLA de células T al encontrar marcadores de superficie celular en las células blásticas leucémicas iguales a los que se expresan en los linfocitos T normales. En la LLA de células T se expresan antígenos CD7 y CD2, que servirán para definirla. Es una de las LLA más agresivas pudiendo expresar también el antígeno CD5, y es de peor pronóstico si se expresan CD4 Y CD8. Hay algunos marcadores, como CD3 en el citoplasma, que permite identificar linaje.

3) Características citogenéticas: Frecuentemente en las leucemias se producen alteraciones cromosómicas, por ello se utiliza la clasificación citogenética. De forma resumida, esto ocurre porque una célula madre linfopoyética sufre alteraciones genéticas, sufriendo una transformación maligna que se caracteriza por el crecimiento descontrolado de la misma. Se estima que según el cromosoma alterado o que ha sufrido daño, pueden clasificarse en subgrupos terapéuticos el 60% de los pacientes adultos y el 70% de los pacientes más jóvenes (Pui et al., 2015).

El ser humano cuenta con 23 pares de cromosomas, en total 46 cromosomas. En los pacientes con LLA pueden detectarse hiperdiploidías, células leucémicas con más de 50 cromosomas y se asocian con un buen pronóstico de curación; e hipodiploidías, las células leucémicas presentan menos de 46 cromosomas y se asocia con un mal pronóstico en este tipo de enfermedad (Castañeda-Huerta, 2010).

Por otro lado, en la LLA son frecuentes las translocaciones, producidas por errores de recombinación, es decir, un segmento del cromosoma se rompe y se une a otro cromosoma distinto. De forma más infrecuente pueden darse deleciones, se pierde parte de un cromosoma, o inversiones cromosómicas, reordenación del ADN en una parte del cromosoma. Una de las translocaciones más frecuentes es el cromosoma Filadelfia que origina el gen químero BCR/ABL (*breakpoint cluster region/Abelson*) con actividad tirosin quinasa. El cromosoma Filadelfia se encontró primeramente en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y posteriormente en 1970 en la LLA. Éste es codificante de la proteína p190, característica de la LLA, y de la p210, característica de la LMC. Lo que ocurre en el cromosoma Filadelfia es que se rompe una sección del cromosoma 9 y otra del cromosoma 22 e intercambian lugares. El gen BCR/ABL se forma en el cromosoma 22 donde se une a la sección del cromosoma 9, como se muestra en la [Figura 2](#). Se llama cromosoma Filadelfia al cromosoma 22 alterado (Cerchione et al., 2021). La proteína BCR/ABL resultante es una tirosin quinasa activada constitutivamente con capacidad para activar múltiples vías de transmisión de señales, vías en las que se encuentran involucradas las quinasas MAP, Ras y el oncogen MYC, entre otras proteínas. Como consecuencia, se produce un aumento descontrolado de señales mitógenicas e inhibición de señales apoptóticas, resultando en una proliferación descontrolada de las células leucémicas (Aristil Chéry, 2010; Goldman and Melo, 2003).



*Figura 2. Imagen aclarativa de la formación del cromosoma Filadelfia. Fuente original (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).*

Actualmente el método más sensible para detectar el gen BCR/ABL es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

Según el subtipo de LLA, los oncólogos escogerán el tratamiento más adecuado para cada paciente.

## 2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.

La LLA puede afectar a cualquier persona, siendo más común antes de los 5 años, reduciéndose la incidencia a mitad de la década de los 20 años y elevándose de nuevo a partir de los 50 años de edad. Su pronóstico es más favorable cuando se diagnostica en edad infantil que en edad adulta.

El objetivo principal de este trabajo fue realizar una revisión de las actuales terapias para LLA, focalizando la atención en los tratamientos farmacológicos. Como objetivo secundario, se llevó a cabo una revisión de los fármacos y terapias en ensayos clínicos para LLA, principalmente de fase II y fase III en los últimos 5 años.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS.

Esta revisión bibliográfica se ha realizado a través de la búsqueda de información en diversas fuentes científicas oficiales destinadas a la investigación de la leucemia.

Se han utilizado páginas webs oficiales como la Asociación Española Contra el Cáncer, el Instituto Nacional del Cáncer, la Asociación Linfoma Mieloma y Leucemia, y la Sociedad Americana del Cáncer. También se ha realizado la búsqueda de artículos científicos en bases de datos como *Pubmed*, e información sobre los fármacos en libros de Farmacología.

La información sobre los fármacos en ensayos clínicos ha sido recopilada a través de la base de datos *ClinicalTrials.gov*, del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América (NIH). Se procedió a buscar los fármacos en ensayo clínico en fase III. Inicialmente se utilizaron las palabras clave "*Acute lymphoid Leukemia*" mostrando 2.216 estudios a los que se aplicaron los siguientes filtros: estudios completados o reclutando, estudios en "*Phase III*" en un rango de tiempo de 5 años, del 01/01/2016 al 01/04/2021, obteniéndose 31 resultados a partir de los cuales se ha realizado una parte de este apartado. Debido a que la mayoría de los ensayos establecidos en fase III están focalizados en evaluar la dosificación de fármacos ya comercializados o evaluar la seguridad y eficacia de combinaciones con otros fármacos anticancerosos, se pasó a revisar estudios en "*Phase II*" en un rango de tiempo de 5 años, del 01/01/2016 hasta la actualidad. Se obtuvieron 246 resultados que fueron analizados para la realización de este apartado.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Una vez diagnosticada la LLA, las opciones terapéuticas se adaptarán a las circunstancias de cada paciente. Entre los factores que se deben tener en cuenta para la elección del tratamiento se encuentran: la edad y el estado de salud del paciente, el subtipo de LLA (incluyendo su inmunofenotipo y citogenética), si la enfermedad ha llegado a afectar al sistema nervioso central u otros lugares extramedulares, o si el paciente ya ha sido tratado previamente y la enfermedad no ha remitido o se trata de una recidiva. El plan de actuación también debe abarcar el tratamiento de los síntomas de la enfermedad, como el dolor, y de los efectos secundarios causados por el tratamiento oncológico, como las náuseas y vómitos. Dentro de las complicaciones son de destacar la mielodepresión e inmunodepresión generalizadas derivadas de la propia enfermedad y de la quimioterapia, pudiendo llegar a ser necesario la realización de transfusiones sanguíneas y el uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones. También puede ser necesario un abordaje psicológico tanto para el paciente como para su familia, especialmente cuando se trata de pacientes de corta edad.

El objetivo principal del tratamiento de la LLA es curar al paciente, objetivo que es más fácil de alcanzar cuando se trata de pacientes jóvenes que cuando la enfermedad es diagnosticada en la edad adulta. El tratamiento se basa principalmente en el uso de fármacos anticancerosos (principalmente quimioterapia y terapia dirigida), pero también existe la posibilidad de trasplante de médula ósea, cirugía y radioterapia.

### 4.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

La estrategia terapéutica principal de la LLA es el uso de fármacos citotóxicos, es decir, fármacos con capacidad para inducir la muerte de las células leucémicas, o de fármacos que reducen el ritmo proliferativo tan elevado de estas células malignas. La principal herramienta terapéutica en la LLA es la quimioterapia, seguida de la terapia dirigida para aquellos pacientes cuyas células leucémicas tienen un perfil citogenético específico.

#### 4.1.1. QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA.

La quimioterapia clásica o citotóxica se basa en el uso de fármacos con capacidad para inducir la muerte de las células cancerosas. Éstos actúan en distintas fases del ciclo celular, relevante para el abordaje de los diferentes tipos de tratamiento. El ciclo celular es el proceso básico para la síntesis de nuevas células (Figura 3). Consta de varios procesos:

- Interfase: es la fase en la que se encuentra la mayor parte del tiempo la célula. En ella se duplican los componentes de la célula. Abarca 3 fases a su vez: la fase G1, fase S y

fase G2. Durante la fase G1, la célula aumenta de tamaño, incrementando el número de orgánulos, aumentando la síntesis proteica y el metabolismo celular. En la fase S se produce la replicación del ADN y de la síntesis de las proteínas asociadas a él. Finalmente, durante la fase G2 se continúa la síntesis de proteínas y otros componentes celulares necesarios para la división celular.

- Mitosis: tienen lugar los procesos de división del núcleo y del citoplasma. Consta de profase, metafase, anafase y telofase. Al final de la mitosis, la célula original da lugar a dos células hijas mediante la división del citoplasma por citocinesis.

Gran parte de los quimioterápicos citotóxicos actúan sobre fases específicas de este ciclo celular, interfiriendo en él y, generalmente, originando la muerte de la célula afectada. Es por eso que células con elevadas tasas de crecimiento celular, como las células leucémicas, se verán afectadas por estos fármacos. Sin embargo, también se verán afectadas otras células de elevado crecimiento celular, originando los efectos adversos característicos de estos fármacos y obligando a usar dosis terapéuticas más bajas de las necesarias para eliminar por completo a todas las células cancerosas (Aristil Chéry, 2010).



*Figura 3. Fases del ciclo celular de una célula eucariota. Las fases G1, S y G2 se agrupan en una fase mayor llamada interfase. La flecha sigue el orden de las fases. Fuente original (Atlas de Histología Animal y Vegetal, 2021).*

La aminopterina, un derivado 4-amino del ácido fólico, fue el primer fármaco en emplearse en la LLA, introduciéndose en clínica 1948. Se trata de un antimetabolito que compite con el sitio de unión de la enzima dihidrofolato reductasa, que convierte el ácido fólico en tetrahidrofolato, cofactor necesario para la síntesis de ADN. La aminopterina, por tanto, inhibe la proliferación celular. Debido a la difícil fabricación de la aminopterina y a su elevada toxicidad se desplazó su comercialización por la del metotrexato, antimetabolito del ácido fólico. Este fármaco inhibe el crecimiento celular en la fase S del ciclo celular y, en altas dosis (>30 mg/m<sup>2</sup>), también lentifica el paso desde G1 a S (Atlas de Histología Animal y Vegetal, 2021). En 1949 se sintetizaron los antimetabolitos 6-mercaptopurina y alopurinol. La mercaptopurina se utiliza como agente

citotóxico, mientras que, el alopurinol se utiliza para tratar la sintomatología, como se comentará posteriormente.

A continuación, se tratarán los grupos farmacológicos dentro de la quimioterapia que son utilizados en el tratamiento de la LLA.

#### 4.1.1.1. GRUPOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EN CLÍNICA.

- Mostazas nitrogenadas: son agentes alquilantes que transfieren grupos alquilo a la molécula de ADN, proceso conocido como alquilación. Se incluye en este grupo, para el tratamiento de la LLA, a la ciclofosfamida, profármaco que necesita ser activado por enzimas hepáticas dando lugar a acroleína y fosforamida (molécula activa), los cuales forman puentes con la molécula de ADN impidiendo su replicación y causando la muerte de las células. Como toda mostaza nitrogenada, ésta es electrofílica interaccionando con las bases nucleofílicas del ADN e interviniendo en la fase S del ciclo celular (Figura 4). Es uno de los fármacos incluido en la terapia previa al trasplante de médula ósea de pacientes con LLA. Las RAM más comunes de este grupo son debidas a su toxicidad hacia la médula ósea causando inmunosupresión y mielosupresión. También pueden producir menopausia prematura en mujeres y esterilidad irreversible en varones (Asociación Española de Pediatría, 2020a; Vademecum, 2009).

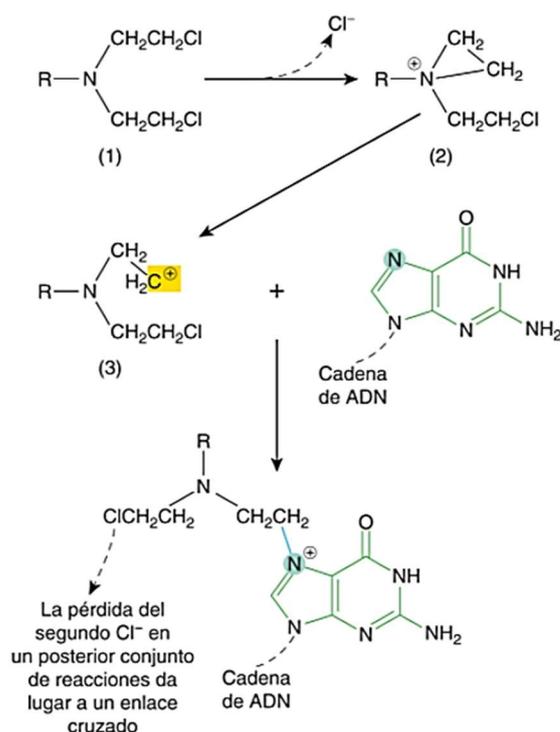


Figura 4. Ejemplo de alquilación y formación de enlaces cruzados en el ADN por una mostaza nitrogenada. Fuente original (Ritter et al., 2020).

- Antibióticos citotóxicos: los más utilizados para la LLA son las antraciclina, agentes intercalantes e inhibidores de la topoisomerasa II del ADN, interfiriendo en la replicación,

transcripción y reparación del ADN. Se obtienen de cultivos de *Streptomyces* y presentan acción citotóxica máxima en la fase S del ciclo celular. Potencialmente cardiopáticas por generar radicales libres hidroxilos al unirse a la proteína cardiolipina y alterar la membrana celular. Esta cardiotoxicidad puede ser aguda o crónica. La aguda es independiente de la dosis y aparece con la primera administración, mientras que, la crónica sí depende de la dosis administrada. Es de destacar que, aunque se distribuyen por todo el organismo, no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no actuarán sobre el SNC si éste ha sido invadido por las células leucémicas. Se metabolizan en hígado debiéndose ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática. Se incluyen en este grupo la mitoxantrona, la daunorrubicina y la doxorubicina, siendo esta última la más utilizada en LLA (Asociación Española de Pediatría, 2018). La estructura básica de una antraciclina está formada por una aglicona tetracíclica y la daunosamina, que es un aminoazúcar (Figura 5) (ELSEVIER, n.d.; González Domínguez, 2016).

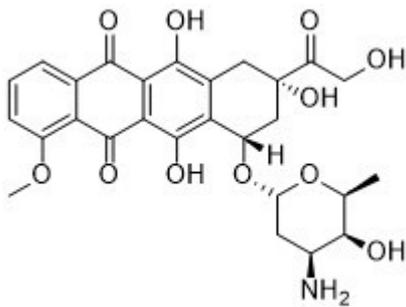
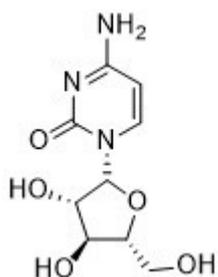


Figura 5. Ejemplo de antibiótico citotóxico. Estructura química de la doxorubicina. Imagen realizada con Chemdraw Professional.

- Antimetabolitos: son sustancias que presentan similitud con alguno de los componentes celulares interfiriendo en el metabolismo de la célula. Inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos y la célula no es capaz de dividirse. Así mismo, también interfieren en la transcripción y con ello, en la síntesis proteica. Se clasifican en función de los componentes a los que se asemejan y sustituyen. A continuación, se introducirán los de mayor relevancia en el tratamiento de la LLA.
  - Antimetabolitos análogos de pirimidinas: se trata de uno de los grupos farmacológicos de amplio espectro más utilizado en LLA. El principal fármaco usado en el protocolo terapéutico es la citarabina también conocida como Ara-C (Figura 6). La analogía se corresponde con la histidina y la desoxicitidina. Actúa inhibiendo a la ADN polimerasa y con ello, a la síntesis de ADN. Ejerce su acción sobre las células que se encuentran en la fase S del ciclo celular, pudiendo también inhibir el paso de G1 a S. Su metabolismo es principalmente hepático a través de la enzima histidina desaminasa.

No presenta RAMS específicas, pudiéndose reseñar la neurotoxicidad a dosis elevadas (Aristil Chéry, 2010).



*Figura 6. Estructura química de la citarabina o Ara-C. Imagen realizada con Chemdraw Professional.*

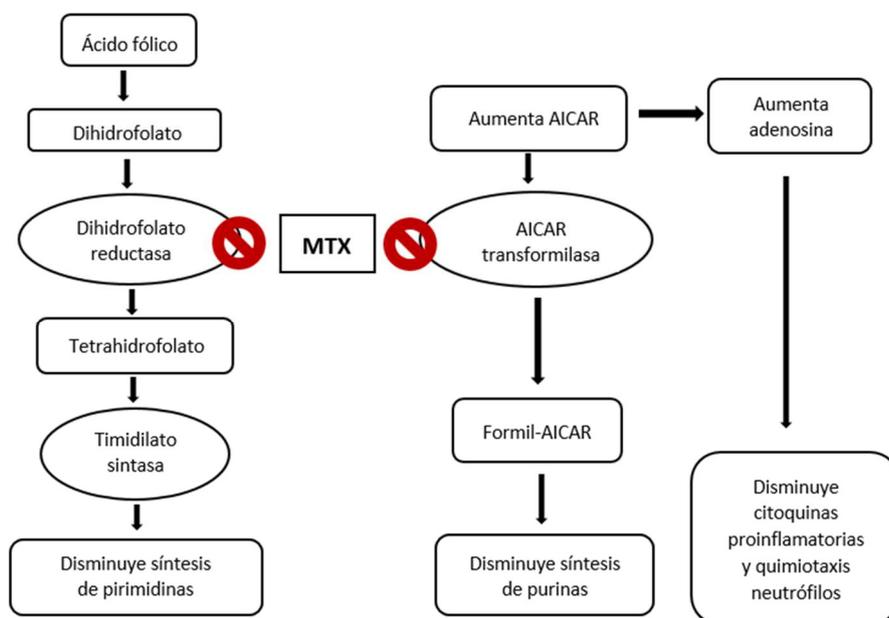
- Antimetabolitos análogos de purinas: se incluye en este grupo a la 6-mercaptopurina, un nucleósido que actúa como falso sustrato de la hipoxantina. Impide la transformación del ácido inosínico a adenina y a xantina dando lugar a la síntesis de un ADN alterado o incluso a la detención del proceso de síntesis de los ácidos nucleicos (García Reyes, 2013). También se incluye en este grupo a la clofarabina, análogo nucleósido de la purina. Su actividad anticancerosa, en principio, se basa en 3 mecanismos: inhibición de la ADN polimerasa alfa, inhibición de la ribonucleotido reductasa y ruptura de la membrana mitocondrial dando lugar a la muerte celular programada. Principalmente es utilizado en niños con LLA refractaria o con enfermedad recidivante (Asociación Española de Pediatría, 2020b).

Por último, la nelarabina es un antimetabolito usado en niños mayores de 4 años con LLA de células T cuando no han respondido a tratamientos anteriores. Se trata de un profármaco de arabinofuranosilguanina (ara-G), un análogo de la desoxiguanosina. Una vez sufrida la desmetilación y fosforilación, pasa a trifosfato, ara-GTP. Ésta última es la forma activa, responsable de unirse al ADN impidiendo su síntesis y causando la muerte celular. Presenta RAMS generales de la quimioterapia y a modo particular puede ocasionar convulsiones y estados de epilepsia (Asociación Española de Pediatría, 2016a).

Como tratamiento de la sintomatología, se administra alopurinol. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima xantinaoxidasa responsable de catalizar la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Es por ello que el alopurinol se utiliza para tratar la hiperuricemia en estos pacientes. Las RAMS a destacar son hepatotoxicidad, pancreatitis, mielosupresión, sangrados, leucopenia, trombocitopenia y granulocitopenia. Si se administran alopurinol y 6-mercaptopurina de forma concomitante, habría que reducir la dosis de la 6-mercaptopurina ya que, el

alopurinol hace que ésta vea disminuido su metabolismo pudiendo agravar los efectos secundarios (García Reyes, 2013).

- **Antifolatos:** presentan analogía con el ácido fólico. Se trata de uno de los principales grupos en el abordaje terapéutico de la LLA. Primeramente, se utilizó la aminopterina, que fue desplazada por el metotrexato, como se ha comentado anteriormente. El fármaco representativo de este grupo es el metotrexato. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato-reductasa, responsable de la conversión del ácido fólico a tetrahidrofolato. Éste es el cofactor necesario para transferir un grupo carbono en muchas reacciones metabólicas como la síntesis del ácido timidílico y de los precursores de ADN y ARN. La [Figura 7](#) representa las rutas en las que interviene metotrexato.



*Figura 7. Esquema del mecanismo de acción del metotrexato (MTX). AICAR: icoadenosín-imidazol-carboxamida-ribonucleótido. Figura adaptada de la Fuente original (Torregiani et al., 2018).*

- **Inhibidores de topoisomerasas:** en el caso de la LLA se utilizan inhibidores de la topoisomerasa II. Se encuentra en este grupo el etopósido, derivado semisintético de la podofilotoxina, obtenido de la planta *Podophyllum peltatum* L. o mandrágora americana. Actúa retardando o deteniendo el crecimiento de las células leucémicas al estabilizar la unión de la topoisomerasa II con el ADN, impidiendo la condensación de los cromosomas. Puede producir diarreas, alteraciones hematológicas y a largo plazo, neoplasias secundarias

(Asociación Española de Pediatría, 2016b; Ritter et al., 2020).

- Inhibidores de microtúbulos: estos fármacos interfieren en la fase de la división celular, la mitosis. Los microtúbulos son estructuras huecas y cilíndricas formados por la proteína tubulina. Son estructuras polarizadas, es decir, sus extremos no son iguales y presentan vital importancia para la mitosis celular. Vincristina es un alcaloide extraído de la planta *Vinca Rosea* L., con acción citotóxica por unirse a los microtúbulos y evitar su polimerización, bloqueando la metafase de las células y no alcanzando la anafase. Por tanto, este fármaco interfiere en las células mitóticas, provocando su muerte. La principal reacción adversa de este fármaco es la neuropatía periférica y grave neurotoxicidad (García Pais, 2017; Vademecum, 2016).

#### 4.1.1.2. NUEVOS FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.

Debido a que la tendencia actual de investigación se centra en nuevos fármacos de terapia dirigida e inmunoterapia, tras realizar una búsqueda de los ensayos clínicos de fármacos quimioterápicos en LLA, solamente se encontraron los que se exponen a continuación:

- OBI-3424 (TH-3424): es un profármaco que es activado por la enzima Aldoceto reductasa citosólica 3 (ARK1C3). Cuando OBI-3424 es administrado por vía intravenosa, es activado por ARK1C3 a un agente alquilante. ARK1C3 se encuentra sobre-expresada en determinados tipos de cáncer, como LLA, mientras no es expresada por las células sanas. Por tanto, la forma activa de este fármaco solamente se activa en las células cancerosas, provocando daño en su ADN y, por tanto, su muerte. Actualmente su eficacia y seguridad en pacientes con LLA se está evaluando en un ensayo clínico de fase II (NCT04315324), en reclutamiento, siendo el objetivo del estudio evaluar si OBI-3424 puede reducir el número de células leucémicas en pacientes con LLA de células T en recaída o refractaria. Otro punto de estudio es evaluar la toxicidad de este profármaco. El estudio monitorizará a los pacientes incluidos en este ensayo por lo menos durante 5 años.
- Azacitidina: es un antimetabolito análogo de pirimidina, concretamente de citidina. Es un fármaco con un mecanismo de acción complejo. Por un lado, se conoce que actúa como falso sustrato tanto de las ARN polimerasas como de las ADN polimerasas, con lo que se incorpora en el ARN y ADN, interfiriendo en la síntesis normal de proteínas y de la replicación del ADN. Por otra parte, su incorporación en el ADN produce la inhibición de la metiltransferasas del ADN, produciendo hipometilación del ADN. Se piensa que

esta hipometilación afecta principalmente a aquellos genes activados de forma aberrante en las células cancerosas, haciendo que los genes que regulan la división y el crecimiento celular recuperen su funcionamiento normal. Todos estos procesos generan efectos citotóxicos que provocan la muerte de la célula cancerosa (Chemocare, 2021).

Azacitidina es un fármaco que actualmente se encuentra comercializado para el tratamiento de leucemias mieloides, pero no para el tratamiento de la LLA. Actualmente se está evaluando su seguridad y eficacia para el tratamiento de la LLA en un ensayo clínico de fase II (NCT02828358). El estudio pretende evaluar los efectos adversos de la azacitidina combinada con otros quimioterápicos en niños con LLA de células B recién diagnosticada.

- Decitabina: se trata de un antimetabolito análogo de pirimidina, en concreto de la citidina dexosinucleósida. Presenta un mecanismo de acción similar a azacitidina, aunque decitabina presenta mayor inhibición de las metiltransferasas del ADN que azacitidina. Desde dosis bajas tiene capacidad para inhibir de forma selectiva a las metiltransferasas del ADN, reactivando a los genes supresores de tumores, y por tanto, dando lugar a la muerte de las células cancerosas (Vademecum, 2020).

Este fármaco se encuentra autorizado para el tratamiento de la LMA, pero no para la LLA. Actualmente su eficacia en LLA se está evaluando en un ensayo clínico de fase III (NCT04446130), que se encuentra en fase de reclutamiento de los pacientes. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de Decitabina en combinación con el régimen HAAG (homoharringtonina, Ara-C, doxorubicina y G-CSF) en pacientes recién diagnosticados con LLA de células T. Homoharringtonina es un alcaloide de origen natural (de especies del género *Cephalotaxus*) que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas que participan en la proliferación celular y es usado en leucemias mieloides. El protocolo del ensayo establece que en primer lugar se procederá a administrar estos fármacos en la fase de inducción y, en caso de respuesta favorable al tratamiento, se continuará administrando en la fase de consolidación.

También es de destacar que los ensayos clínicos con quimioterápicos no solamente se centran en buscar nuevos fármacos, sino también en tratamientos para paliar los efectos adversos inducidos por estos fármacos anticancerosos. Por ejemplo, el ensayo clínico NCT03593304, en el que se evaluó el uso de la vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina) y vitamina B12 (mecobalamina). Debido a la grave neurotoxicidad que causa el inhibidor de microtúbulos vincristina, el objetivo principal de este ensayo clínico de fase 2 fue evaluar la capacidad de estas

dos vitaminas para reducir la incidencia y gravedad de los efectos secundarios asociados a este fármaco, incluido en la terapia estándar de la LLA. Los efectos adversos de vincristina obligan a reducir la dosis o, incluso, a abandonar el tratamiento con este fármaco. El estudio incluyó pacientes mayores de 18 años de edad, con LLA recién diagnosticada y en cuya etapa de inducción se incluía el quimioterápico vincristina. Se dividieron en dos grupos, uno de los cuales recibió dichas vitaminas y el otro no. Los autores observaron que el uso de las vitaminas disminuyó la neurotoxicidad causada por vincristina. Se redujo el riesgo de sufrir neuropatía en un 30%. Por tanto, los investigadores concluyeron que pueden ser agentes neuroprotectores para reducir la toxicidad causada por vincristina (Tasmin Jeenia et al., 2021).

#### **4.1.2. TERAPIA DIRIGIDA.**

Esta terapia se basa en fármacos que actúan impidiendo el crecimiento, la supervivencia y/o la capacidad de migración de las células cancerosas, ya que, afectan de forma específica sobre elementos (proteínas, genes...) implicados en estos procesos que son característicos de las células cancerosas y no de las células sanas. De esta manera, al actuar sobre estas “dianas” se pretende bloquear el crecimiento y la diseminación de células malignas y se reduce el daño en las sanas. Por tanto, estos fármacos solamente serán efectivos si las células cancerosas del paciente presentan la diana terapéutica de dichos fármacos, por lo que es necesario la realización de pruebas específicas para identificar la presencia de dichas dianas.

En la LLA, la terapia dirigida se recomienda como suplemento de la quimioterapia estándar en personas con LLA positiva para el cromosoma Filadelfia (LLA Ph+). Los pacientes que presentan este subtipo de LLA tienen peor pronóstico, tanto niños como adultos. Suponen un 3-4% de todos los casos de LLA en niños y sobre un 25% de todos los casos de LLA en adultos (Cerchione et al., 2021).

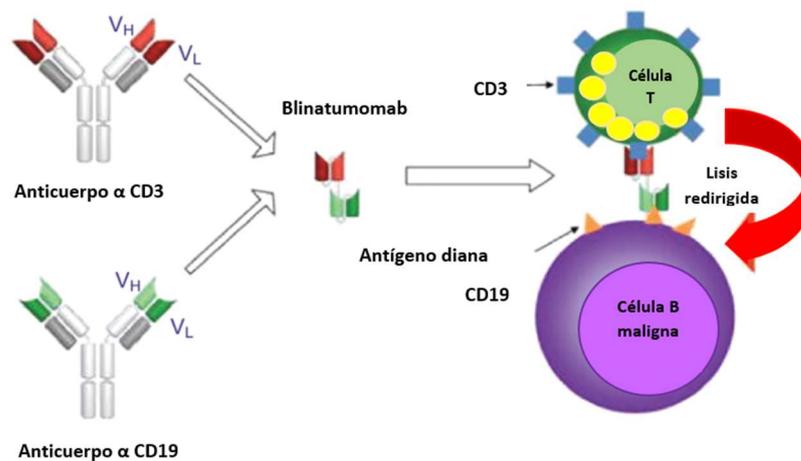
Imatinib fue el primer inhibidor de tirosin quinasa (TKI) en utilizarse y los primeros datos publicados han demostrado que el tratamiento en la población pediátrica con LLA Ph+ con quimioterapia estándar e imatinib podría revertir el pronóstico negativo conferido por la presencia de la proteína de fusión BCR/ABL. Imatinib sigue siendo el prototipo de terapia dirigida, siendo éste el de primera generación, pero a lo largo de los años, los inhibidores de tirosin quinasa (TKI) de segunda generación (dasatinib, nilotinib, bosutinib) y tercera generación (ponatinib) han demostrado tener capacidad para superar la resistencia conferida a imatinib (Cerchione et al., 2021). Dicha resistencia es causada por una variación en los genes de las células leucémicas, normalmente en el gen ABL/BCR. A veces, con aumentar la dosis de imatinib es

suficiente para vencer la resistencia, sin embargo, otros pacientes tienen que tratarse con otros tipos de TKI o recurrir a otros esquemas de tratamiento.

#### 4.1.2.1. GRUPOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EN CLÍNICA.

- Inhibidores de tirosin quinasa: fármacos de especial importancia en la LLA. A modo general, actúan como inhibidores enzimáticos que bloquean la acción de la proteína quinasa ABL/BCR, relevante cuando el paciente presenta cromosoma Ph +.
  - Imatinib (Gleevec): TKI de primera generación. Inhibe a la tirosin quinasa ABL/BCR producida de forma anormal en el cromosoma Filadelfia. Su mecanismo de acción se basa en bloquear específicamente el sitio de unión del ATP en la quinasa ABL y así se bloquea el mecanismo de fosforilación para la obtención de energía. Al actuar de esta forma, la quinasa ABL no puede transferir grupos fosfatos desde el ATP y, por tanto, inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis de las células leucémicas. Su metabolismo es hepático, por lo que, los pacientes que presenten alteración hepática deberán ser monitorizados. Las reacciones adversas más frecuentes son la neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, espasmos y calambres musculares (Ritter et al., 2020).
  - Dasatinib (Sprycel): TKI de segunda generación. Utilizado cuando los pacientes no pueden ser tratados con imatinib, bien debido a una insuficiencia hepática o porque el paciente presente hipersensibilidad, o bien, cuando hay resistencia a imatinib. Su mecanismo de acción es inhibir de forma selectiva a la quinasa ABL/BCR. La reacción adversa más severa es la mielosupresión, incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstas se controlan reduciendo la dosis o dejando el tratamiento con este fármaco. Otras reacciones adversas frecuentes son infecciones, cefaleas, hemorragias, derrame pleural e hipertensión arterial (Ritter et al., 2020).
  - Nilotinib (Tasigna): TKI de segunda generación también dirigido contra la actividad tirosin-quinasa ABL de la proteína oncogénica ABL/BCR. Inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis de las líneas celulares leucémicas que presenten el gen ABL/BCR. Debido a que este fármaco afecta al ritmo cardíaco alargando el intervalo QT, se debe valorar el estado cardiovascular de los pacientes con un electrocardiograma antes de recibir tratamiento con nilotinib. Otras reacciones adversas pueden ser acumulación de líquidos, niveles bajos de potasio y magnesio, náuseas y aumento de la glucemia (CIMA, 2012).

- Bosutinib (Bosulif): TKI de segunda generación. Se une al dominio quinasa de la proteína quimérica ABL/BCR inhibiéndola como el resto de fármacos incluidos en este grupo. Fue diseñado para superar la resistencia a imatinib. Los efectos adversos más frecuentes suelen ser leves, como náuseas o vómitos, diarrea, fiebre o dolor abdominal. Más raramente ocurren síntomas de mayor gravedad como daño hepático y reacciones alérgicas severas (Chemocare, 2020).
  - Ponatinib (Iclusig): TKI de tercera generación. Actúa de igual forma que los fármacos anteriores, atacando a ABL/BCR y con ello a la señalización energética necesaria para la proliferación celular. Es utilizado cuando hay resistencia a imatinib, resistencia o intolerancia a dasatinib o cuando los pacientes presentan la mutación T3151 del gen ABL/BCR. En este último caso, los pacientes suelen mostrar resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib. Ponatinib ha mostrado buenos resultados en pacientes afectados con esta mutación, sin embargo, si este fármaco fracasa, se procedería al trasplante de médula ósea. Presenta elevada toxicidad siendo los efectos adversos más frecuentes la trombocitopenia, neutropenia, erupciones exantemáticas, anemia e hipertensión (BOT PLUS, 2021).
- **Inmunoterapia:** se utilizan anticuerpos monoclonales especiales ante una respuesta fallida a la quimioterapia. El objetivo es estimular al sistema inmunitario del paciente para que reconozca y destruya células leucémicas con mayor eficacia. A continuación, se explicarán brevemente los más utilizados en LLA.
- Blinatumomab (Blinicyto): tiene capacidad para adherirse al mismo tiempo a dos proteínas distintas. Una parte se une a la proteína CD19 de los linfocitos B benignos y malignos, y otra parte a la proteína CD3 de los linfocitos T (Figura 8). Para poder usar este anticuerpo es necesario que el paciente presente dichas proteínas en la superficie de las células leucémicas (linfocitos B malignos), si no, blinatumomab no podría unirse a ellas. Una vez que este fármaco se une, conecta el CD3 de las células T con el CD19 de las células B malignas y benignas, aumentando la proliferación de células T y liberando enzimas proteolíticas para eliminar las células CD19+ malignas. Puede causar graves efectos secundarios como problemas neurológicos, convulsiones, desmayo, pérdida del equilibrio, fiebre, estreñimiento o hipopotasemia (Nagorsen and Baeuerle, 2011).



*Figura 8. Esquema del mecanismo de acción del blinatumomab. Se muestra como se une a dos tipos de proteínas distintas y a través de los linfocitos T ataca a los linfocitos B cancerosos. Imagen adaptada de la fuente original (Nagorsen and Baeuerle, 2011).*

- Inotuzumab ozogamicina (Besponsa): este anticuerpo realmente en un conjugado anticuerpo-fármaco, compuesto de anticuerpo monoclonal, que está unido covalentemente a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazina, siendo ésta citotóxica. Va dirigido contra la proteína CD22 de la superficie de las células B cancerosas. Cuando este compuesto reconoce específicamente las proteínas CD22 se une a ellas para, posteriormente, internalizarse el complejo y liberarse la N-acetil-gamma-calicheamicina en el interior de la célula. Esta última induce daño en el ADN, interfiere con el ciclo celular e induce apoptosis. Puede provocar graves efectos secundarios como bajos niveles de células sanguíneas aumentado el riesgo de infección o sangrado, fiebre y niveles altos de bilirrubina (EMA, 2020).

#### 4.1.2.2. NUEVOS FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.

Se realizó una búsqueda de los ensayos clínicos en fase II y III de nuevos fármacos en el tratamiento de LLA, destacando:

- Flumatinib: se trata de un TKI de segunda generación derivado de Imatinib. Se diseñó añadiendo una molécula de trifluorometilo al imatinib, disminuyendo así, la resistencia de las células cancerosas a este fármaco debido a mutaciones típicas de las quinasas. Su utilidad será evaluada en un ensayo clínico de fase III (NCT04375683), que se encuentra reclutando pacientes actualmente. El estudio pretende evaluar la eficacia y seguridad de Flumatinib en

combinación con otros quimioterápicos como ciclofosfamida o MTX, en paciente con LLA Ph+.

- Isatuximab: está aprobado para el tratamiento de mieloma múltiple. Se trata de un anticuerpo monoclonal que se une a la glicoproteína transmembrana CD38 que está sobre-expresada en las células del mielo múltiple. Su unión a CD38 desencadena la muerte celular de estas células cancerosas por activación del complemento, por activación de fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, por activación de células NK, entre otros mecanismos de lisis celular. En los ensayos clínicos se observó que los pacientes también presentaban disminución del número de otros tipos celulares inmunitarios, como linfocitos B CD19+ y de linfocitos T CD4+. Es por eso que este anticuerpo se está evaluando para el tratamiento de la LLA en un ensayo clínico de fase II (NCT03860844), que se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes. El principal objetivo del estudio es evaluar la actividad anticancerosa en población pediátrica y jóvenes menores de 18 años con LLA en recaída o refractaria a otros tratamientos. El estudio incluye la administración concomitante de Isatuximab junto con otros fármacos incluidos en la terapia estándar, como MTX, etopósido o ciclofosfamida. Otros objetivos relativos al estudio son evaluar la seguridad y tolerabilidad a Isatuximab, así como, su farmacocinética.
- Tafasitamab (anteriormente Xmab5574): se trata de un anticuerpo anti-CD19 que sido recientemente autorizado para el tratamiento de linfoma. Este anticuerpo se une a CD19, que se encuentra expresada por los linfocitos B, haciendo que éstos sean reconocidos por las células NK que los eliminarán. Su utilidad en LLA ha sido evaluada en un estudio de fase II (NCT01685021), cuyos resultados no han sido publicados todavía. El objetivo fue comprobar la eficacia y seguridad en pacientes adultos con LLA de células B en recaída o refractaria.

#### **4.1.3. OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.**

Debido a la fisiopatología de la LLA, en el tratamiento de esta enfermedad se utilizan fármacos que no suelen usarse en otros tipos de cáncer. A continuación, se exponen algunos de ellos.

- Fármacos con actividad enzimática: dentro de este grupo, destaca el uso de fármacos que degradan aminoácidos (aas), tratándose de un tratamiento selectivo contra la LLA. En esta enfermedad se producen alteraciones metabólicas en las cuales las células cancerosas requieren de un aporte extra de aas para poder sintetizar las proteínas correspondientes. Debido a esto, se utiliza una estrategia terapéutica basada en la reducción, mediante el uso de fármacos, de los aas esenciales para las células cancerosas. La enzima de origen bacteriano, L-asparaginasa, actúa produciendo la hidrólisis del aminoácido no esencial

asparagina, convirtiéndolo en ácido aspártico y amoníaco, y, por tanto, disminuyendo los niveles de asparagina en sangre (Figura 9). Las células normales son capaces de sintetizar asparagina. Sin embargo, las células leucémicas no son capaces de sintetizar la L-asparagina, por lo que dependen del aporte sanguíneo de este aa y, al encontrarse los niveles disminuidos por el uso de la L-asparaginasa, se produce la inhibición de la síntesis proteica, ADN y ARN y, por tanto, se desencadena la muerte de estas células cancerosas. Sin embargo, el uso de este fármaco no está libre de efectos adversos, ya que al disminuir los niveles de asparagina se disminuye la síntesis de albúmina, insulina y otros componentes necesarios para la coagulación y fibrinólisis. Por ello, pueden aparecer pancreatitis, elevación de la glucemia y trombosis. Actualmente este fármaco solo se puede obtener para uso anticanceroso de las bacterias *Echerichia coli* y *Erwinia chrysanthemi*. Inicialmente el paciente es tratado con L-asparaginasa obtenida de *E.coli*, siendo la primera línea de tratamiento. Si el paciente muestra hipersensibilidad, se procede a la segunda línea de actuación con la L-asparaginasa obtenida de *E. chrysanthemi*. Si el paciente sigue mostrando hipersensibilidad se procederá a administrar pegaspargasa, enzima modificada de la L-asparaginasa (Koh et al., 2018; Moscardó Guilleme et al., 2013).

Pegaspargasa está comercializada bajo el nombre Oncaspar. Se diseñó añadiendo a la L-asparaginasa polímeros de polietilenglicol mediante pegilación (Hu et al., 2019).

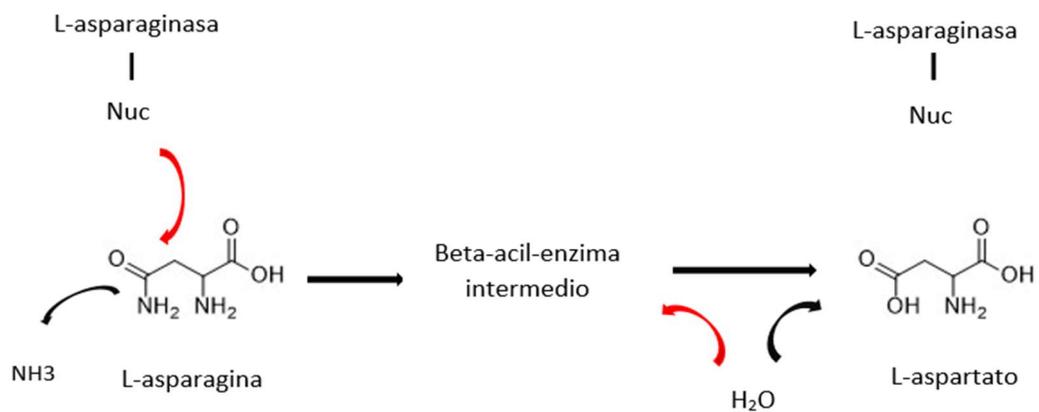


Figura 9. Esquema del mecanismo de acción de la L-asparaginasa. Imagen adaptada de la fuente original (Moscardó Guilleme et al., 2013).

- Glucocorticoides: El cortisol es una hormona natural producida por la glándula suprarrenal del organismo. A partir de la modificación de su estructura química se obtienen fármacos que conservan la función del cortisol para unirse a receptores específicos y también se

mejoran otras funciones: menor actividad mineralcorticoide y mayor tiempo de vida media. Estos fármacos son utilizados en la LLA para mejorar la función de otros fármacos y reducir la funcionalidad de las células cancerosas. Presentan acción antiinflamatoria e inmunosupresora. Sus acciones son de elevada importancia clínica por dificultar la llegada de linfocitos al foco inflamatorio. La explicación radica, en que, los glucocorticoides se unen al receptor intracelular de glucocorticoides. El complejo esteroide-receptor se dimeriza con otro complejo y se transloca al núcleo, donde se une a los elementos de respuesta a glucocorticoides (ERG) en el ADN, alterando así la transcripción de docenas genes:

- Aumentan la expresión de interleucinas antiinflamatorias, como, por ejemplo, la IL-10 y la IL-12.
- Disminuyen la expresión de interleucinas proinflamatorias, como, por ejemplo, la IL-2, la IL-5 y la IL-13.
- Disminuyen la expresión de enzimas proinflamatorias: como la ciclooxigenasa (COX), la fosfolipasa A2 o la no sintetasa inducible.

Como consecuencia de estos cambios génicos, disminuye el reclutamiento de células inflamatorias y disminuyen la proliferación de linfocitos Th2, que inducen la inmunidad humoral. Es por ello, que el riesgo de infección se ve aumentado al disminuir la proliferación de linfocitos Th2 (Botella Estrada et al., 2002).

En este grupo se encuentra la prednisona, profármaco que no ejerce su acción hasta metabolizarse en el hígado a prednisolona, que es la forma activa. Por otra parte, pertenece a este grupo la dexametasona, de mayor potencia que la prednisona con un tiempo de acción más prolongado. Como RAMS más frecuentes se encuentran cambios en el estado de ánimo, hinchazón de cara y cuello (síndrome de Cushing), mayor riesgo de infección, pérdida de masa muscular y debilidad.

#### **4.1.3.2. NUEVOS FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.**

Tras realizar una búsqueda de los ensayos clínicos en fase II y III, es de destacar que debido a los problemas de hipersensibilidad que presentan los pacientes a los tratamientos convencionales, se buscan alternativas como JZP-458 o RC-P. Se trata de una molécula recombinante de la asparaginasa obtenida de *Erwinia chrysanthemi* que utiliza el sistema de expresión de *Pseudomonas fluorescens* (Vrooman et al., 2010). Actualmente se encuentra en ensayo clínico en fase II y III (NCT04145531), en reclutamiento, realizado por Jazz Pharmaceuticals en colaboración con el Grupo de Oncología Infantil de Dublín. El objetivo del estudio es ofrecer una asparaginasa alternativa para aquellos pacientes adultos y pediátricos con LLA que presenten

hipersensibilidad a la asparaginasa derivada de *E.coli*, debido a una reacción alérgica o por inactivación silenciosa. El estudio se centra en confirmar la dosis y la farmacocinética de JZP-458 para evaluar su tolerabilidad, eficacia e inmunogenicidad.

## **4.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.**

Si la quimioterapia a dosis convencionales no puede curar la LLA, no podrían emplearse dosis más altas de ésta, puesto que, podría afectar gravemente a la médula ósea, lugar en el que se están produciendo nuevas células sanguíneas, además podrían darse infecciones mortales, sangrado y problemas asociados a un bajo recuento de células sanguíneas.

### **4.2.1. TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA / CÉLULAS MADRE.**

Hoy en día, a este tipo de trasplante, con frecuencia se le denomina trasplante de células madre, y no de médula ósea, porque realmente no se trasplanta el tejido de la médula en sí mismo, sino las células madre en sangre. El trasplante de células madres no suele ser el tratamiento inicial de elección, suele reservarse para aquellos pacientes en los que el tratamiento no consiga eliminar a las células cancerosas o en los que se produzca recidiva. Se utiliza este tipo de trasplante porque previamente al mismo, los médicos administrarán dosis muy elevadas de quimioterapia (y/o radioterapia) para conseguir eliminar todas las células cancerosas. Este tratamiento tan agresivo también eliminará a las células sanas de la médula ósea y, es por ello que, tras el tratamiento, se realizará el trasplante de células madre para restablecer la médula.

Estas células madre se obtienen muy frecuentemente, o bien de la sangre, o bien de la médula ósea, o de la sangre del cordón umbilical de un bebé. Las más empleadas son las que proceden de la sangre. Existen dos tipos principales de trasplante de células madre:

- Trasplante alogénico o Alotrasplante (ALLO): es el trasplante más utilizado para el tratamiento de la LLA. En este tipo de trasplante, las células madre proceden de otra persona. El tipo de tejido del donante, llamado HLA (antígenos leucocitarios humanos), necesita tener semejanza con el tipo de tejido del paciente con el objetivo de evitar problemas de rechazo. El donante, a menudo, es un familiar cercano, como un hermano o hermana. Si esto no fuera posible las células pueden proceder de un donante no familiar que tenga un tipo de HLA compatible, lo que limita este tipo de trasplantes por imposibilidad de encontrar un donante compatible. Para ver si el donante es compatible debe hacerse una tipificación de HLA, esto consiste en ver los marcadores de HLA, que son proteínas, normalmente heredadas de la madre al hijo, de ahí que los donantes más habituales sean hermanos, por tener un patrón de marcadores HLA similar al del

paciente. A través de estos marcadores el sistema inmunitario sabe qué células pertenecen a su organismo y cuáles no. Si halla una célula con un patrón de marcadores diferente, la ataca y elimina. La tipificación de HLA se realiza mediante un análisis de sangre e hisopado bucal de la mejilla, tardando los resultados entre 1 y 2 semanas (American Cancer Society, 2019). Otra limitación de este tipo de trasplante son sus posibles efectos adversos, frecuentemente, bastante graves para personas de mayor edad o que cursen con otros problemas de salud. Entre estos efectos adversos se encuentran la enfermedad injerto contra el huésped (EICH) y la Enfermedad veno-oclusiva hepática (EVO). La EICH ocurre cuando las células del donante son reconocidas como ajenas por el sistema inmune del receptor. Las células madre que se trasplantan contienen linfocitos T que activan el sistema inmune del receptor y finalmente, su organismo ataca a sus propias células. Esto aumenta las infecciones y puede afectar al hígado y al sistema gástrico. La EICH puede ser aguda, si aparece inmediatamente tras el trasplante, o crónica, de aparición más tardía y peor pronóstico (American Cancer Society, 2017). Por esta razón, se utilizan los glucocorticoides para disminuir la respuesta inmune y que no haya problemas de rechazo. Por otra parte, la EVO es un bloqueo de pequeñas venas y vasos sanguíneos del hígado. Es una complicación grave, asociada al uso de fármacos como el bisulfán o el melfalán previos al trasplante. Se da en personas que antes del trasplante ya cursaban con alteraciones hepáticas o como una de las reacciones de la EICH. (American Cancer Society, 2017). Si se diera alguno de estos casos, se procedería con un trasplante no mieloablatoivo o de intensidad reducida. Se utilizan dosis bajas de quimioterapia y radiación para que el paciente presente una mejor tolerancia (American Cancer Society, 2019).

- Autotrasplante (autólogo) (AUTO): es el tipo de trasplante menos frecuente en esta enfermedad. En este tipo de trasplante se usan las células madre propias del paciente, bien de su médula ósea o de su sangre. En primer lugar, se extraen las células madres del paciente y se someten a un proceso de filtrado para intentar extraer cualquier tipo de célula leucémica de las muestras. Posteriormente el paciente recibe altas dosis de quimioterapia y radioterapia. Tras esto, se vuelven a infundir las células madre, ya libres de leucemia, en la sangre del paciente.

El AUTO puede emplearse en pacientes que no puedan recibir un ALLO por falta de donante (Hunger et al., 2012).

Ambos tipos de trasplante pueden ocasionar efectos de elevada gravedad como infecciones, neumonitis y alteraciones pulmonares, hemorragias, rechazos del trasplante, entre otras.

Debido a que la médula tiene un tiempo de adaptación para recuperarse tras el tratamiento previo al trasplante y al mismo, durante unos meses, no se producen niveles adecuados de los componentes sanguíneos, por lo que hay mayor riesgo de infecciones y de hemorragias (American Cancer Society, 2017). Es por ello que los pacientes podrían requerir tratamientos con antibióticos y transfusiones sanguíneas. También es de destacar que, aunque rara, se puede producir rechazo del trasplante, como se comentó anteriormente, que puede ser mortal.

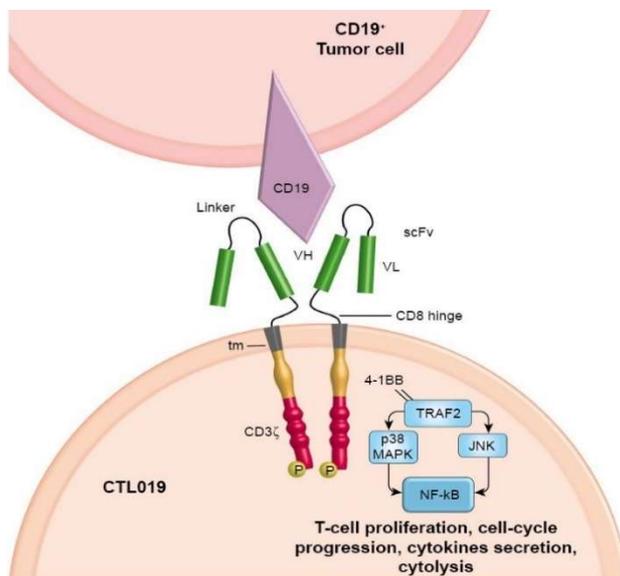
#### **4.2.2. TERAPIA DE CÉLULAS T CON CAR (T-CAR).**

Se utiliza para tratar a niños y adultos jóvenes de hasta 25 años con LLA de células B que ha reaparecido después de recibir tratamiento o que no esté respondiendo a éste. Para ponerlo en práctica el paciente recibirá quimioterapia 1 o 2 semanas antes de iniciar este tratamiento. Se realiza mediante un proceso llamado leucoféresis, en el que, se extrae la sangre del paciente por vía i.v a través de una máquina para obtener células T, que se alteran genéticamente en el laboratorio posteriormente para que consten de receptores específicos llamados receptores quiméricos de antígenos o CAR en su superficie. Estos receptores están modificados genéticamente para que reconozcan antígenos específicos situados en la superficie de las células cancerosas. De esta manera, una vez que se han modificado las células T, éstas son multiplicadas en el laboratorio y administradas de nuevo al paciente mediante infusión. Una vez en sangre, estos linfocitos, a través de sus CAR, podrán reconocer a las células cancerosas y eliminarlas. Aunque esta terapia tenga posibilidad de aumentar la curación en casos que no respondan al tratamiento normal, puede conllevar graves efectos secundarios, entre ellos, el síndrome de liberación de citoquinas (CRS). Este síndrome tiene lugar cuando las células T liberan citoquinas, que son productos químicos que activan el sistema inmune aumentando los procesos inflamatorios, poniendo en riesgo la vida del paciente. Puede cursar con fiebre, dificultad respiratoria, náuseas/vómitos, diarrea dolor articular intenso o mareo. Así mismo puede afectar al sistema nervioso causando convulsiones, dificultad para hablar y comprender, confusión y agitación (Vairy et al., 2018).

La estructura básica de CAR se compone de linfocitos T del propio paciente con un dominio de activación, una región bisagra extracelular que actúa de espaciador, un dominio transmembrana y un antígeno extracelular de reconocimiento que suele ser un anticuerpo. Sin embargo, esta estructura básica que corresponde a los CAR de primera generación presentaban una citotoxicidad bastante elevada y un mal control tumoral debido al agotamiento prematuro de estas células. Para abordar este problema, se siguió investigando dando lugar a los CAR de segunda generación que constan de un dominio de coestimulación para mejorar la persistencia

de las células T-CAR. Los de tercera generación constan de un segundo dominio coestimulador. Los coestimuladores suelen ser receptores propios de células leucémicas como CD2822 o CD27, entre otros, y lo que hacen es imitar la activación fisiológica de células T (Vairy et al., 2018).

Como ejemplo de este tipo de terapia se hará especial mención a la terapia tisagenlecleucel. El objetivo de ver esta terapia es entender mejor el mecanismo de acción de la terapia con células T-CAR. Tisagenlecleucel (CTL019) consiste en un tratamiento biológico de células T-CAR para el tratamiento de LLA de células B en recaída o refractaria a otros tratamientos, siendo el primer T-CAR aprobado por el Departamento de Alimentos y Medicamentos de EE.UU, la FDA (Vairy et al., 2018). En España se aprobó en 2019 para tratar pacientes menores de 25 años con LLA tipo B (CD19+) refractaria, en recaída tras trasplante alogénico (AEMPS, 2019). Está diseñada para reconocer al antígeno CD19 de la superficie de las células B, tanto en células sanas como en las leucémicas. La estructura de CTL019 incluye el anticuerpo de cadena sencilla (scFv) anti-CD19, el espaciador o región bisagra, que sería un CD8- $\alpha$ , los coestimuladores 4-1BB y CD3, que cumplen funciones de señalización y activación de inmunorreceptores. CD3 es crítico para la activación de los linfocitos T, mientras que 4-1BB es crítico para la expansión de dichos linfocitos. Estos linfocitos activan mecanismos apoptóticos en las células CD19 positivas, induciendo su muerte celular. La [Figura 10](#) muestra el mecanismo de acción de este fármaco.



*Figura 10. Interacción de células T-CAR y células leucémicas. Figura de la fuente original (Vairy et al., 2018).*

#### 4.2.2.1. NUEVAS TERAPIA DE CÉLULAS T CON CAR (T-CAR).

Actualmente la terapia T-CAR es una estrategia terapéutica en auge y se encuentran numerosos ensayos clínicos en los que se evalúa su utilidad para diferentes tipos de cáncer. En el caso de LLA destacan:

- Células ARI-0001 (CART19 o PEI 19-187): es un tipo de terapia T-CAR. Se tratan de células T autólogas y adultas diferenciadas de la sangre periférica, expandidas y modificadas genéticamente con un lentivirus para expresar un receptor, A3B1, del antígeno quimérico con especificidad anti-CD19.

Actualmente se encuentra en estudio clínico fase II (NCT04778579), en reclutamiento, con el objetivo de evaluar la eficacia, en términos de tasa de respuesta y duración en pacientes con LLA de células B CD19+ resistente o refractaria. Entre los criterios de inclusión se encuentran pacientes con LLA en recaída o refractaria que no son candidatos al trasplante, debido a otras patologías o a la ausencia de un donante, también pacientes en recaída alogénica post-trasplante. Los candidatos a este estudio presentan una edad comprendida entre los 18-70 años y con una esperanza de vida de al menos 3 meses.

- JCAR015: se trata de células T del propio paciente, modificadas genéticamente, llamadas JCAR015, para unirse al CD19 de la superficie de las células leucémicas. Ha sido evaluada en un ensayo de fase II (NCT02535364). El objetivo del estudio fue conocer si estas células modificadas estimulaban al sistema inmunitario para eliminar las células leucémicas y evaluar la seguridad de este tratamiento, así como, su impacto en la supervivencia. El estudio abarcó pacientes mayores de 18 años con LLA de células B en recaída o refractaria a otros tratamientos. El tiempo de duración del ensayo fue de 3 años. Los resultados no han sido publicados todavía, pero en el estado de dicho ensayo en la base de datos *Clinicaltrials.org* es de “finalizado por razones de seguridad”. Posiblemente se debieran a los efectos adversos típicos de este tipo de terapia, neurotoxicidad y el síndrome de liberación de citoquinas (Olson et al., 2018).
- CNCT19: se tratan de células T modificadas para el tratamiento de la LLA de células B CD19+ en recaída o refractaria incluyendo aquellos casos de LLA cromosoma Ph+ cuando ha fallado la terapia con TKI. Actualmente se encuentra en estudio de fase II (NCT04684147), en reclutamiento. El objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de CNCT19 administrada en pacientes que recibirán previamente tratamiento con los quimioterápicos fludarabina y ciclofosfamida antes de recibir una única administración de células CNCT19.

#### 4.2.3. OTROS TRATAMIENTOS.

Esta enfermedad se aborda fundamentalmente mediante terapia farmacológica, no obstante, se pueden utilizar tratamiento no farmacológico en situaciones especiales:

- Radioterapia: se utilizan rayos X de elevada energía u otras radiaciones para eliminar las células cancerosas o impedir su crecimiento y diseminación. Usada en LLA infantil

cuando hay afectación testicular, encefálica o espinal. Así mismo, se puede utilizar para preparar a la médula ósea para un trasplante con objeto de minimizar las células residuales. (Instituto Nacional del Cáncer, 2020)

- Cirugía: se emplea en contadas ocasiones, solo cuando el beneficio supera al riesgo. Empleada para extirpar tumores de origen extramedular y perfectamente localizados. La cirugía no es una opción convencional en la LLA como tal, sino para intentar minimizar el daño en otros órganos.

### 4.3. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA.

En 1962 se sugirió el “tratamiento total”, basado en que ciertos fármacos son más efectivos para inducir la remisión y otros para lograr mantenerla. Consiste en cuatro fases y sigue siendo el protocolo de tratamiento terapéutico estándar.

- Terapia de inducción a la remisión: es la primera etapa del tratamiento que se administra durante las primeras 3 a 4 semanas después del diagnóstico. El objetivo es restablecer la hematopoyesis normal, destruyendo, para ello, la mayoría de células leucémicas. Se administran fármacos sin gran afectación a la síntesis de ADN, los cuales no causan daño a la médula ósea normal y actúan de forma temprana; sin embargo, no son de utilidad para tratamientos a largo plazo. En niños es frecuente el uso de prednisona, vincristina y L-asparaginasa. En adultos es más frecuente utilizar antraciclinas, como la mitoxantrona o la daunorrubicina. El esquema de inducción con mayor índice de remisión, del 91%, es el que abarca ciclofosfamida, vincristina, daunorrubicina y dexametasona (Ortega Sánchez et al., 2007). Cuando las células leucémicas han alcanzado lugares difíciles de acceder por los fármacos estándares, como el SNC, se utilizan MTX, Ara-C y glucocorticoides (Castañeda-Huerta, 2010; Ortega Sánchez et al., 2007).
- Terapia de consolidación o intensificación: por lo general esta fase dura de 2 a 3 semanas iniciándose rápidamente después de la terapia de inducción. El objetivo es destruir las células residuales que pueden haber superado la etapa previa. Los fármacos usados pueden ser combinaciones de los mencionados anteriormente a dosis distintas o nuevos fármacos. Los fármacos de esta fase, que frecuentemente son usados a elevadas dosis, pueden ser: MTX en combinación o no de 6-mercaptopurina, Ara-C y L-asparaginasa, o una combinación de vincristina, doxorubicina, tioguanina, dexametasona, L-asparaginasa, todos ellos con o sin ciclofosfamida. Si el SNC se ve afectado, además de los fármacos comentados anteriormente que se administran

directamente en el líquido cefalorraquídeo por punción espinal y/o por vía intravenosa, pueden darse radiaciones craneoespinales. Si hay afectación testicular, sobre todo en población pediátrica, con objeto de minimizar alteraciones hormonales, se puede utilizar la radiación antes que la extirpación del testículo. Esto puede conllevar efectos secundarios como la esterilidad (Castañeda-Huerta, 2010; Ortega Sánchez et al., 2007).

- Terapia de mantenimiento o tratamiento prolongado: se trata de un tratamiento prolongado en el tiempo tanto para eliminar células residuales como para impedir la reaparición de la enfermedad. Puede administrarse tanto por vía oral como por vía intravenosa durante 2 a 3 años. Los fármacos utilizados se administran a dosis bajas y por ello, presentan menores efectos secundarios. Los más utilizados son el MTX y la 6-mercaptopurina (Layton-Tovar, 2015).
- Quimioterapia de reinducción: esta fase se da si reaparece la enfermedad después de que el paciente se haya sometido al tratamiento. La recaída de la médula ósea, con o sin afectación fuera de la médula, se interpreta para los pacientes como mal pronóstico (Barsan et al., 2020).

A modo general, para el abordaje quimioterapéutico de LLA linaje de células B se emplean combinaciones de MTX, etopósido y Ara-C junto con ciclofosfamida. Si el SNC se ve afectado se usan por vía sistémica e intratecal elevadas dosis de MTX y Ara-C, así como corticoesteroides. En cuanto a la LLA linaje de células T se ve favorecida la remisión empleando ciclofosfamida y Ara-C.

En general, los fármacos utilizados tienen un estrecho margen terapéutico y elevada toxicidad, puesto que, se ven también afectadas las células sanas, y, por último, las células cancerosas suelen generar resistencia a ellos debido a la aparición de mutaciones. La estrecha ventana de actuación hace que, en algunas ocasiones, los efectos adversos aparezcan antes que los terapéuticos. Los efectos secundarios más comunes son a nivel del aparato digestivo causando náuseas y vómitos, diarrea o estreñimiento. Otros síntomas son la aparición de fiebre, alopecia, infecciones recurrentes, anemia, sequedad de piel y uñas y alteraciones bucales como úlceras o llagas.

A menudo los pacientes sufren complicaciones metabólicas como hiperuricemia, tratada con alopurinol e hidratación del paciente, hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria, tratada con hidróxido de aluminio, acetato o carbonato de calcio a modo de quelantes, consiguiéndose así alcalinizar la orina. Para el tratamiento de infecciones recurrentes que cursan con fiebre se

utilizan antibióticos de amplio espectro hasta que los resultados de los cultivos permitan escoger la terapia más apropiada y específica.

## 6. CONCLUSIONES.

De esta revisión bibliográfica se puede concluir:

- ❖ El objetivo principal del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda es curar al paciente, objetivo que es más fácil de alcanzar cuando se trata de pacientes jóvenes que cuando la enfermedad es diagnosticada en la edad adulta.
- ❖ El tratamiento se basa fundamentalmente en la quimioterapia y en la terapia dirigida.
- ❖ El protocolo de tratamiento terapéutico estándar de esta leucemia se basa en un esquema terapéutico de cuatro fases: inducción, consolidación y mantenimiento, junto con la fase de reinducción, si ésta fuera necesaria.
- ❖ La etapa crítica es la de inducción, donde es crucial utilizar fármacos que consigan eliminar la mayoría de las células leucémicas. El esquema de inducción con mayor índice de remisión, abarca ciclofosfamida, vincristina, daunorrubicina y dexametasona.
- ❖ Los fármacos utilizados en quimioterapia tienen una elevada toxicidad, puesto que, también afectan a las células sanas, provocando numerosos efectos adversos, destacando el mayor riesgo de infecciones y problemas gastrointestinales en estos pacientes.
- ❖ La terapia dirigida combinada con quimioterápicos es el principal tratamiento en pacientes con leucemia linfocítica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia.
- ❖ En la terapia dirigida destacan los inhibidores de tirosin quinasa, especialmente el imatinib, a partir del cual, se han diseñado el resto de estos fármacos.
- ❖ En los últimos años se ha introducido en terapéutica el uso de fármacos que estimulan el sistema inmunológico para eliminar a las células cancerosas, como es el caso del anticuerpo monoclonal blinatumomab, por su especificidad para eliminar a los linfocitos B malignos CD19 positivos.
- ❖ La terapia basada en el uso de células T-CAR es una nueva estrategia para el tratamiento de aquellos pacientes con leucemia linfocítica refractaria a los tratamientos estándares o que sufren recaídas, sobre todo en pacientes con leucemia linfocítica aguda de células B. Recientemente se autorizó la primera terapia T-CAR, tisagenlecleucel.
- ❖ Existen numerosos ensayos clínicos actualmente evaluando la seguridad y eficacia de las terapias basadas en células T-CAR, como CNCT19 y ARI-0001.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

AECC (Asociación Española Contra el Cáncer). Leucemia Linfática Aguda: ¿Qué es y Cómo Tratarla? 2018 [en línea]. [Consultado en Junio 2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/leucemias/tipos/leucemia-linfatica-aguda>

AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS). 2021 [en línea]. [Consultado en Abril-Junio 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). Informe de posicionamiento terapéutico. 2019 [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ficha Técnica de Besponsa. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). 2017 [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_es.pdf)

American Cancer Society. Detección temprana , diagnóstico y tipos. 2018 [en línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas.html>

American Cancer Society. Donantes. 2017 [en línea]. [Consultado en mayo-abril 2021]. Disponible en línea: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/trasplante-de-celulas-madre/donantes.html>.

Aristil Chéry PM. Quimioterapia de las enfermedades parasitarias y microbianas. En: Castillo López O, coordinador. Manual de farmacología básica y clínica. 5ª ed. México,D.E; 2010. p.243-235.

Asociación Española de Pediatría. Antraciclinas. 2018 [en línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/antraciclinas>

Asociación Española de Pediatría. Ciclofosfamida. 2020 [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ciclofosfamida>

Asociación Española de Pediatría. Clofarabina. 2020 [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/clofarabina>

Asociación Española de Pediatría. Etopósido. 2016 [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/etoposido>

Asociación Española de Pediatría. Nelarabina. 2016 [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/nelarabina>

Barsan V, Ramakrishna S, Davis KL. Immunotherapy for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Oncology Reports* 2020;22:11.

Benedí J, Gómez del Río MA. Fármacos Antineoplásicos. ELSEVIER. 2006; 20(2): 60-64.

Botella Estrada R, Escudero M, O'Connor JE, Dasi F, Fenollosa B, Nagore E, et al. Estudio del patrón de citocinas (Th1/Th2) producido por linfocitos T periféricos y del existente en tejido tumoral de pacientes con melanoma en diferentes estadios 2002:87–101.

Bot Plus Web. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. 2013 [en línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>

Cancer.Net. Leucemia linfocítica aguda - ALL - en adultos: Diagnóstico. 2017 [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/leucemia-linfoc%C3%ADtica-aguda-all-en-adultos/diagn%C3%B3stico>

Cancer.Net. Leucemia linfocítica Aguda-ALL-en adultos: Opciones de tratamiento. 2017 [en línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/leucemia-linfoc%C3%ADtica-aguda-all-en-adultos/opciones-de-tratamiento>

Castañeda-Huerta J. Artículo de Revisión Leucemia linfoblástica aguda. *REVISTA MÉDICA MD*. *Revista Médica MD* 2010;1:1-8.

Chemocare. Azacitidina. 2021 [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <http://www.chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/azacitidina.aspx>

Chemocare. Bosulif. 2020 [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <http://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/bosulif.aspx>

Cerchione C, Locatelli F, Martinelli G. Dasatinib in the Management of Pediatric Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Oncology* 2021;11: 632231.

Children's Hospitals and Clinics of Minnesota. Corticosteroids For Chemotherapy. 2021 [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.childrensmn.org/educationmaterials/childrensmn/article/15659/corticosteroids-for-chemotherapy/>

Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: Concepts and strategies. *Cancer* 2010;116:1165–76.

García Pais P, Lancha Bernal AM (dir). Fármacos contra microtúbulos [trabajo fin de grado en Internet]. [Tenerife]. Universidad de La Laguna; 2017. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/9560/Farmacos%20contra%20microtubulos.pdf?sequence>

García Reyes LE. *Journal of Chemical Information and Modeling*. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2013;53:1689–99.

Goldman JM, Melo J V. Chronic Myeloid Leukemia — Advances in Biology and New Approaches to Treatment. *New England Journal of Medicine* 2003;349:1451–64.

González Domínguez I, Grueso Molina EM (dir). Empleo de fármacos derivados de las antraciclinas como agentes anticancerígenos [trabajo fin de grado en Internet]. [Sevilla]. Universidad de Sevilla. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/64728/GONZ%C3%81LEZ%20DOM%C3%8DNGUEZ%2C%20INMACULADA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

González-Fernández ., Fernández Mastache E, Lorenzo Abalde S. Linfocitos T y B. Clasificación. Receptores. Generación de diversidad: mecanismos moleculares. Capacidades funcionales. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2005;9:2162–73.

Gutierrez ES, Penalver JA. Tratamiento de la leucemia aguda. *Revista de La Asociación Médica Argentina* 1953;67:423–6.

Hu X, Wildman KP, Basu S, Lin PL, Rowntree C, Saha V. The cost-effectiveness of pegaspargase versus native asparaginase for first-line treatment of acute lymphoblastic leukaemia: a UK-based cost-utility analysis 2019;9–40.

Instituto Nacional del Cáncer. Definición de G-CSF. 2021 [en línea]. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/g-csf>

Instituto Nacional del Cáncer. Cromosoma Filadelfia. 2021 [en línea]. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cromosoma-filadelfia>

Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®)– Versión para pacientes. 2020 [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq#\\_20](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq#_20)

Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México* 2017;74:13–26.

Koh K, Kato M, Saito AM, Kada A, Kawasaki H, Okamoto Y, et al. Phase II/III study in children and adolescents with newly diagnosed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Protocol for a nationwide multicenter trial in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2018;48:684–91.

Lassaletta Atienza Á. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral* 2008;12:551–8.

Layton-Tovar C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *ELSEVIER*. 2015;3:85–91.

LLS (The Leukemia & Lymphoma Society). Acute Lymphoblastic Leukemia. 2013 [en línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/all.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/all.pdf)

Megías M, Molist P, Pombal MA. 2019. Atlas de histología vegetal y animal. La célula. Recuperado. 2021 [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/8-ciclo.php>

Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Revista Del Laboratorio Clínico* 2010;3:139–47.

Moscardó Guilleme C, Fernández Delgado R, Sevilla Navarro J, Astigarraga Aguirre I, Rives Solà S, Sánchez De Toledo Codina J, et al. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría. *Anales de Pediatría* 2013;79:329.e1-329.e11.

Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Experimental Cell Research* 2011;317:1255–60.

Olson NE, Ragan SP, Ponko S, Trede NS, Stern HM, Sutherland CL. Tumor gene signature associated with neurotoxicity in R/R B-ALL patients treated with JCAR015, a CD19-directed CAR

T cell product. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:7007–7007.

Ortega Sánchez MA, Osnaya Ortega ML, Rosas Barrientos JV, Ibarra J. Leucemia Linfobástica Aguda. *Medicina Interna de México* 2007;23:26–33.

Ritter JM., Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP et al. Rang y Dale. *Farmacología*. 9tª ed. 2020.

Tasmin Jeenia F, Ahmed Sojib F, Rahman Sayeur M, Rafiquzzaman Khan T., Uddin Tanin M. Evaluate the Neuroprotective Effect of Vitamin B6 and Vitamin B12 Against Vincristine Induced Neurotoxicity in Acute Lymphoblastic Leukaemia Patients. *MedRxiv* 2021:05.18.21257296.

Torregiani L, Caro YS, De Zan MM. Therapeutic monitoring of methotrexate in leukaemia patients using high performance liquid chromatography. Development, validation and clinical application of the analytical method. *Revista Del Laboratorio Clinico* 2018;11:64–72.

Vademecum-Su fuente de conocimiento farmacológico. 2021 [en línea]. [Consultado en Febrero-Junio 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>

Vairy S, Garcia JL, Teira P, Bittencourt H. CTL019 (Tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Drug Design, Development and Therapy* 2018;12:3885–98.

Vairy S, Lopes Garcia J, Teira Henrique Bittencourt P, Bittencourt H. CTL019 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Drug Design, Development and Therapy* 2018:12–3885.

Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer* 2010;54:199–205.