

ROL DE ENFERMERÍA PEDIÁTRICA EN LA ERA ALLTOGETHER



Arancha Corral Caballero

R2 Enfermería pediátrica
ROTATORIO ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN

1.1 BALANCE PROTOCOLO SEHOP-2013

1.2 CAMBIO DE PARADIGMA

1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA SESIÓN

2 COMPARACIÓN FASE A FASE

2.1 INDUCCIÓN

2.2 CORTICOTERAPIA

2.3 CONSOLIDACIÓN E INTENSIFICACIÓN

2.4 PROFILAXIS SNC

2.5 MANTENIMIENTO

3 NUEVOS TRATAMIENTOS

3.1 BLINATUMOMAB (BLINCYTO ®)

3.2 INOTUZUMAB OZOGAMICINA (BESPONSA ®)

4 HUMANIZACIÓN Y EDUCACIÓN FAMILIAR

5 CONCLUSIONES

6 BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN

Balance del protocolo SEHOP - PETHEMA LLA-2013

Este protocolo ha supuesto un hito histórico



Tasas de **supervivencia del 85 - 90%** en px pediátrico.

Para consolidar la remisión



Bloques intensos de QT combinada

Basado en:

Intensificación
quimioterapia

Estratificación
del riesgo

Aspirado MO
15d y 33d

Respuesta
prednisona 8d

- Períodos prolongados de aplasia medular severa.
- Altas tasas de ingreso por neutropenia febril e infecciones oportunistas.
- Toxicidades orgánicas a largo plazo.



Cuidados de enfermería centrados en el manejo de efectos secundarios de la toxicidad celular (mucositis severas, aislamientos, transfusiones masivas de hemoderivados y control infeccioso severo).



1 INTRODUCCIÓN

Cambio de paradigma - Protocolo AllTogether

OBJETIVO

Mantener la eficacia **reduciendo** drásticamente la **toxicidad** a corto y largo plazo.
NO busca aumentar la supervivencia.

PILARES

Medicina de precisión y estratificación molecular profunda

La decisión de intensificar o desescalar el tratamiento {
✗ Mirando células al microscopio el día 15
✓ Estudio de la Enfermedad Residual Mínima (ERM)

técnicas moleculares ultrasensibles
Reordenamiento de genes por PCR Secuenciación masiva NGS

Sustitución de quimioterapia por inmunoterapia dirigida

Pacientes de riesgo intermedio - alto

No se repiten bloques masivos de QT citotóxica destructiva Se administran anticuerpos monoclonales y biespecíficos

“Radars” que dirigen el sistema inmunitario del niño para que elimine únicamente el clon leucémico.

1 INTRODUCCIÓN

Justificación de la sesión

La transición al protocolo AllTogether representa una transformación radical en las rutinas de cuidados, la seguridad del paciente y el soporte familiar que enfermería pediátrica debe liderar.

Brecha de actualización

Actualización inmediata en el nuevo protocolo para evitar errores de medicación y garantizar la seguridad clínica.

Nuevas realidades

La intensificación de la corticoterapia inicial ha cambiado de forma notable los efectos secundarios visibles en los niños, destacando la retención de líquidos y cambios fenotípicos (Sdme. de Cushing iatrogénico).

Enfermería es quien debe afrontar el impacto emocional que supone este cambio físico tanto en el niño como en la familia, ofreciendo herramientas de manejo conductual y educación terapéutica.

Humanización cuidados

Necesidad de implementar recursos que traduzcan la complejidad de la inmunoterapia y las toxicidades metabólicas a un lenguaje accesible y terapéutico para la familia.





COMPARACIÓN ASISTENCIAL: FASE A FASE

Inducción y debut clínico

Este es el período de mayor inestabilidad clínica y ansiedad familiar.

Objetivo: alcanzar la remisión completa, destruyendo la mayor cantidad de blastos leucémicos.

SEHOP - PETHEMA LLA - 2013

Respuesta al tratamiento inicial:

- Respuesta a prednisona (día 8):
 - Cifra < de 1000 blastos/microL - "buen respondedor"
 - Cifra $\geq$ 1000 blastos/microL - "mal respondedor"
- Aspirado médula ósea (días 15 y 33):
 - M1 (remisión, < 5% blastos)
 - M2 (5 - 25% blastos)
 - M3 (> 25% blastos)

Limitación:

El ojo humano frente al microscopio tiene un límite de detección de 1 célula leucémica entre 100 células sanas.

↪ "Punto ciego" diagnóstico.

Niños clasificados en remisión completa morfológica albergaban millones de células malignas invisibles, lo que conducían a recaídas inesperadas por infratratamiento.

vs

ALLTOGETHER

Elimina la dependencia de la morfología visual temprana y la sustituye por la cuantificación analítica de la

Enfermedad Residual Mínima (ERM):

- Citometría de flujo de Próxima Generación
 - Capaz de detectar 1 célula leucémica entre 100.000 células sanas.
 - Identifica los fenotipos aberrantes de blastos.
- Reordenamiento de receptores de células T e inmunoglobulinas mediante PCR o NGS
 - Estándar de oro molecular, sensibilidad de 1 célula tumoral entre 1.000.000 de células sanas.

Si la ERM es indetectable, el niño se clasifica como bajo riesgo e inicia una desescalada terapéutica.

Si la ERM persiste alta, el protocolo activa la intensificación con inmunoterapia.



COMPARACIÓN ASISTENCIAL: FASE A FASE

Inducción y debut clínico

Vigilancia del Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

La destrucción masiva de blastos requiere un control exhaustivo hemodinámico y metabólico por parte de enfermería.

La monitorización horaria del balance hídrico (asegurando hiperhidratación 3000 ml/m²/día), control del pH urinario y administración segura de fármacos hipouricemiantes (Rasburicasa) son críticos para evitar el fracaso renal agudo.

Rol de enfermería

Con el anterior protocolo, los padres obtenían los resultados de las pruebas diagnósticas el mismo día del procedimiento.

Las técnicas de NGS y PCR molecular deben ser enviadas a laboratorios de referencia y los resultados pueden demorarse entre 7 y 14 días.

Gestión de la ansiedad familiar

Explicar a la familia que el “silencio informativo” no es sinónimo de mala evolución, sino que se está realizando un mapa genético al detalle para personalizar el tratamiento del niño.



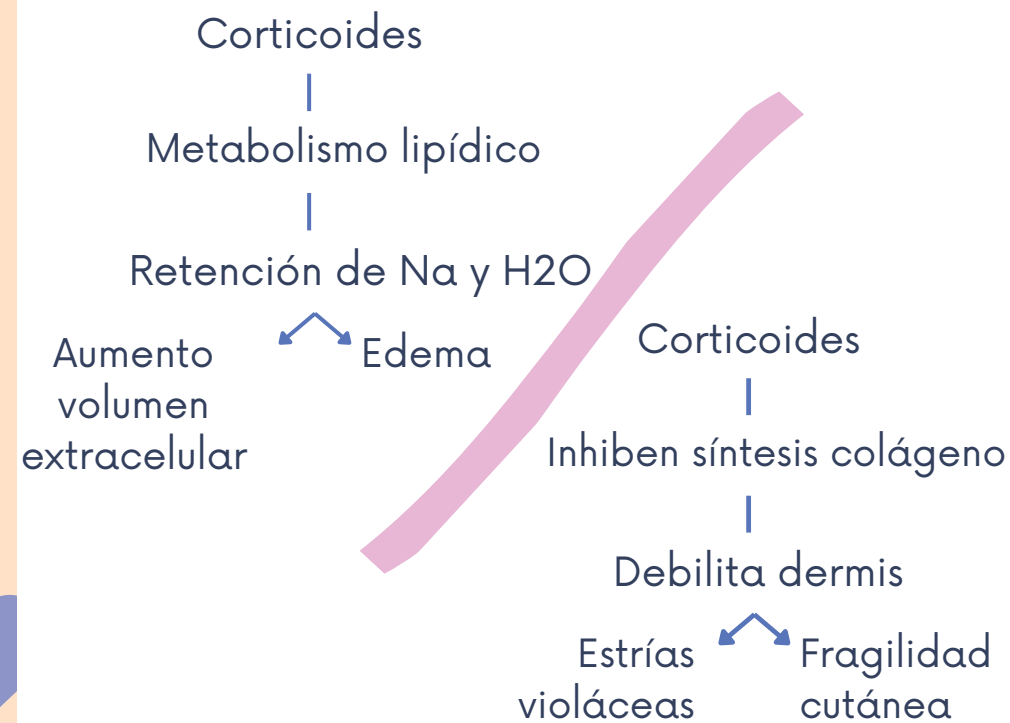


COMPARACIÓN ASISTENCIAL: FASE A FASE

Corticoterapia intensiva en primera línea

Los glucocorticoides constituyen el pilar fundamental de la inducción de la LLA por su efecto linfo lítico directo sobre los blastos. El protocolo AllTogether intensifica el uso de dexametasona en diferentes partes del tratamiento por su penetración en el SNC y capacidad de reducir las recaídas. Esto conlleva una contrapartida: mayor toxicidad sistémica e impacto físico y emocional inmediato.

IMPACTO FENOTÍPICO



Síndrome de Cushing iatrogénico

- Monitorización ponderal y balances
- Protección y cuidado de la piel

IMPACTO METABÓLICO

Hiperglucemia esteroidea:

- Aumento gluconeogénesis hepática.
- Disminución de la captación periférica de la glucosa.
- Vigilar poliuria, polidipsia y controles de glucemia capilar.

Hipertensión arterial (HTA):

- Debido al aumento de retención de sodio y al aumento de resistencia vascular periférica.
- La HTA por corticoides mal controlada eleva el riesgo de encefalopatía reversible posterior (sdme. PRES), una urgencia neurológica.

IMPACTO CONDUCTUAL Y PSICOLÓGICO

Efecto secundario más disruptivo.

Al atravesar la barrera hemato-encefálica producen alteraciones en los neurotransmisores del SNC:

- Cambios de humor, agresividad, llanto inconsolable, ansiedad, insomnio, brotes psicóticos, ...



Intervención enfermería pediátrica:

- Educación anticipatoria familiar
- Pauta de higiene del sueño



COMPARACIÓN ASISTENCIAL: FASE A FASE

Consolidación e intensificación

Al alcanzar la remisión completa con la inducción, el objetivo es erradicar la enfermedad residual oculta para evitar recaídas.

SEHOP - PETHEMA LLA - 2013

Éxito de la consolidación



Agresión celular máxima mediante poliquimioterapia intravenosa convencional

Px riesgo intermedio o alto (Bloques HR-1, HR-2 y HR-3):

- Agentes alquilantes (CFM, IFO), antimetabolitos a altas dosis (Citarabina, MTX) y antraciclinas.

Mielosupresión profunda y prolongada

Rol enfermería pediátrica:

Esfuerzo asistencial centrado en rescatar al paciente de las toxicidades derivadas de la destrucción celular.



ALLTOGETHER

Es posible reducir la quimioterapia convencional sin disminuir las tasas de curación, siempre que se sustituya por dianas terapéuticas moleculares en los momentos precisos.

Desescalada en riesgo bajo / intermedio - bajo:

- ERM indetectable al final de la inducción:
 - Suprimir bloques QT agresiva o reducir la dosis acumuladas de antraciclinas.
- Objetivo → proteger la reserva medular y evitar cardiotoxicidad futura.

Inmunoterapia en riesgo intermedio - alto /alto:

- En lugar de bloques HR agresivos, introduce anticuerpos monoclonales biespecíficos como Blinatumomab y anticuerpos conjugados como el Inotuzumab Ozogamicina que inducen la lisis celular dirigida por el propio sistema inmunitario, respetando el tejido sano.

vs



COMPARACIÓN ASISTENCIAL: FASE A FASE

Consolidación e intensificación

Impacto en la práctica enfermera

Reducción de la mielotoxicidad

- Con inmunoterapia, los días de aplasia se reducen.
- Incidencia menor de mucositis debilitantes.
- Menor requerimiento de soporte transfusional.
- Disminución de ingresos por neutropenia febril grave.
- Mejor estado nutricional y mayor calidad de vida durante el ingreso.

Nueva vigilancia

Inmunoterapia - menos toxicidad hematológica

Riesgos específicos:

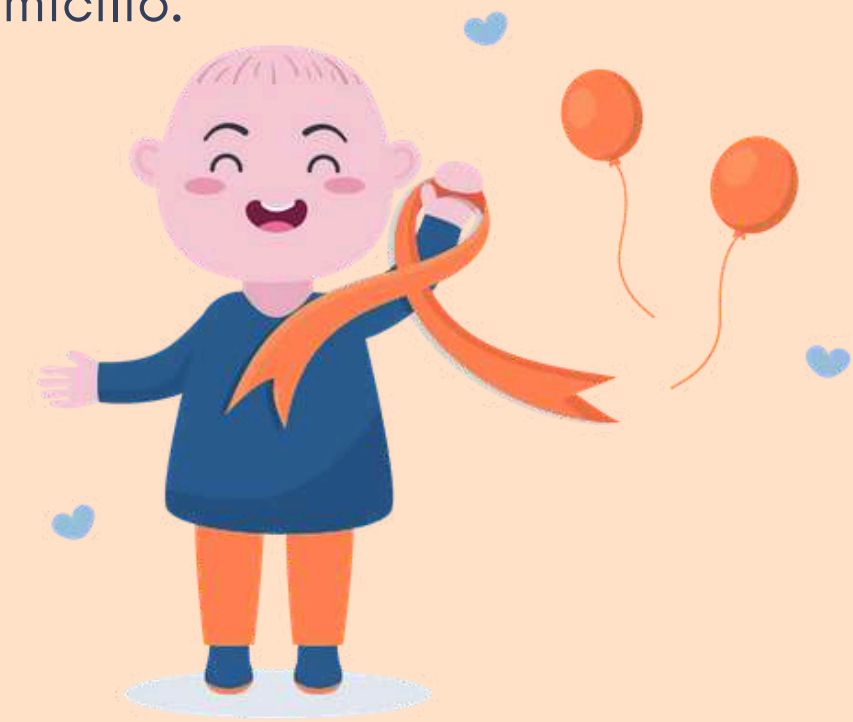
- Detección precoz del Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) y el Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Efectoras Inmunes (ICANS)



Picos febriles agudos, inestabilidad hemodinámica, taquipnea, cefalea, alteraciones en el lenguaje y el nivel de conciencia.

Cuidado ambulatorio

El niño pasará menos tiempo encamado en el hospital y podrá continuar el tratamiento mediante infusores continuos en su domicilio.





COMPARACIÓN ASISTENCIAL: FASE A FASE

Profilaxis del Sistema Nervioso Central

SEHOP - PETHEMA LLA - 2013

Terapia intratecal + Radioterapia Craneal Profiláctica



MTX + Ara-C +
Hidrocorisona



Los px clasificados con alto riesgo
o con afectación inicial del SNC

Los efectos secundarios a largo plazo → devastadores.

Déficit neurocognitivo severo, fracasos endocrinos y un
riesgo elevado de desarrollar segundos tumores del SNC.

vs

ALLTOGETHER

La intensificación de QT sistemática dirigida puede igualar
la eficacia protectora sin destruir tejido cerebral sano.

Metotrexato a altas dosis sistémico (HD-MTX):

- A concentraciones tan elevadas consigue romper la BHE por gradiente de presión.
- Alcanza niveles terapéuticos óptimos en el LCR.

Pauta personalizada de QT intratecal:

- PL para MTX o 3TIT.
 - ↓ Frecuencia de punciones en función de riesgo molecular.

Cuidados de enfermería:

Protocolo de infusión y rescate HD - MTX

Hiperhidratación y alcalinización urinaria estricta

- Hiperhidratación 3000 ml/m²/día con bicarbonato
- pH entre 7.0 y 8.0.

Monitorización niveles séricos y rescate con ácido folínico

- La administración de leucovorina debe ser milimétrica en tiempo y dosis.

Cuidados en la terapia intratecal

Manejo del Síndrome de hipotensión licuoral:

- Mantener decúbito supino estricto 1 - 2 horas, evitando la pérdida de LCR a través del orificio de la duramadre.

Soporte emocional familiar:

- Eliminar la radioterapia suele suponer un alivio psicológico para la familia, es necesario detallarles la importancia de la hidratación y los controles de pH.



2 COMPARACIÓN ASISTENCIAL: FASE A FASE

Fase de mantenimiento

Es la etapa más prolongada del protocolo (2 años desde la inducción). Predominantemente es una fase ambulatoria y domiciliaria.

Objetivo: consolidar la curación, eliminando cualquier célula leucémica durmiente.

SEHOP - PETHEMA LLA - 2013

Se basaba en la administración diaria de 6-Mercaptopurina (6-MP) por vía oral y Metotrexato (MTX) semanal (oral o IM).

Las dosis se modificaban de forma reactiva en función de resultados de hemograma y bioquímica semanal / quincenal.

Criterio estándar:

Si los leucocitos $<2000/\text{microL}$ o los neutrófilos $<1000/\text{microL}$ se suspendía o reducía la QT un 25-50%. En cuanto se recuperaban valores, se volvía a subir.

Limitación:

Es un sistema de "ensayo y error" que exponía a muchos niños a aplasia prolongada, ingresos repetidos o toxicidad hepática severa.

ALLTOGETHER

Integra la medicina de previsión mediante el estudio preventivo del perfil genético antes de comenzar con 6-MP.

El foco se centra en la enzima **TMPT** (Tiopurina S-metiltransferasa) y la **NUDT15** (Nucleósido difosfato ligado a x - motivo tipo 15).

Antes de iniciar la fase, se realiza un estudio farmacogenético que clasifica al paciente en:

- Metabolizador normal → recibe el 100% de la dosis estándar.
- Metabolizadores intermedios (heterocigotos) → reduce la dosis de inicio entre un 30% y un 50%.
- Metabolizadores lentos/pobres (homocigotos) → reduce su dosis de inicio hasta un 90% o busca alternativas.

El mantenimiento deja de ser un tratamiento rígido y pasa a ser una dosificación dinámica de precisión.





COMPARACIÓN ASISTENCIAL: FASE A FASE

Fase de mantenimiento

Como la fase de mantenimiento se gestiona, principalmente, en el hogar; el rol enfermero se transforma.

Capacitación familiar y manejo seguro de citostáticos en el hogar

Ayuno crítico

La 6-Mercaptopurina debe tomarse por la noche y separada un mínimo de 2 horas antes y 1 hora después de las comidas.

No se puede administrar con lácteos, ya que contiene xantino oxidasa.

Manipulación segura

No fraccionar ni machacar las pastillas en la cocina. Usar guantes si es necesario manipular el comprimido y mantener higiene de manos estricta.

Desmitificación de la reducción de dosis

Cuando a un niño metabolizador intermedio o lento se le pauta una dosis muy baja de QT, los padres suelen tener angustia y miedo al infratratamiento.

Explicar la metáfora de la receta personalizada para evitar que los padres aumenten la dosis por su cuenta de forma negligente.

Cribado de toxicidades crónicas

En cada revisión ambulatoria, se deben valorar signos sutiles de toxicidad hepática (ictericia, transaminasas) y mielosupresión (anemia, trombopenia y picos febriles domésticos).



3

NUEVOS TRATAMIENTOS

BLINATUMOMAB (BLINCYTO®),

Es un anticuerpo biespecífico acoplador de células T (BiTE).

Actúa como puente: por un lado se une al antígeno CD19 de la célula leucémica y por otro lado al CD3 de los linfocitos T del niño, forzando a estos a destruir el blasto.

Vida media: corta en sangre (< 2 horas)

Forma de administración: infusión continua intravenosa ininterrumpida durante 28 días.



BLINATUMOMAB

PREPARACIÓN

Alta tendencia a adherirse a las paredes de plástico de las bolsas de solución y los sistemas de infusión.

Hay que preparar la bolsa con un estabilizador de solución compuesto por albúmina humana.

Durante los cambios de bolsa (c/24h, 48h o 96h) **nunca** se debe realizar un bolo de lavado de la línea.

MONITORIZACIÓN DE TOXICIDADES INMUNOLÓGICAS ESPECIALES

El inicio de la infusión se suele realizar durante la hospitalización por el riesgo de sobreestimulación del sistema inmunitario.

Síndrome de Liberación de Citocinas (SLC)

Liberación masiva de sustancias inflamatorias al activarse los linfocitos T.

- Vigilancia de constantes vitales.
- Rescate con Tocilizumab y corticoides.

Síndrome de Neurotoxicidad (ICANS)

Al penetrar en el sistema nervioso central.

- Valoración neurológica
- Cambio en la grafía o incapacidad para trazar letras es el primer signo de alerta de neurotoxicidad.

TRANSICIÓN AL MODELO AMBULATORIO Y DOMICILIARIO

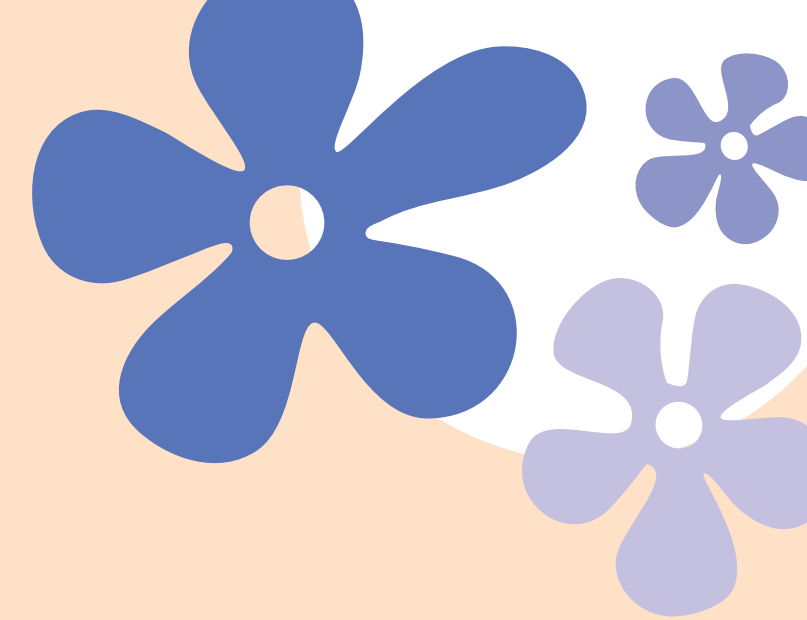
Educación sobre el infusor portátil

Prevención de acodamientos de las líneas de accesos vasculares





NUEVOS TRATAMIENTOS



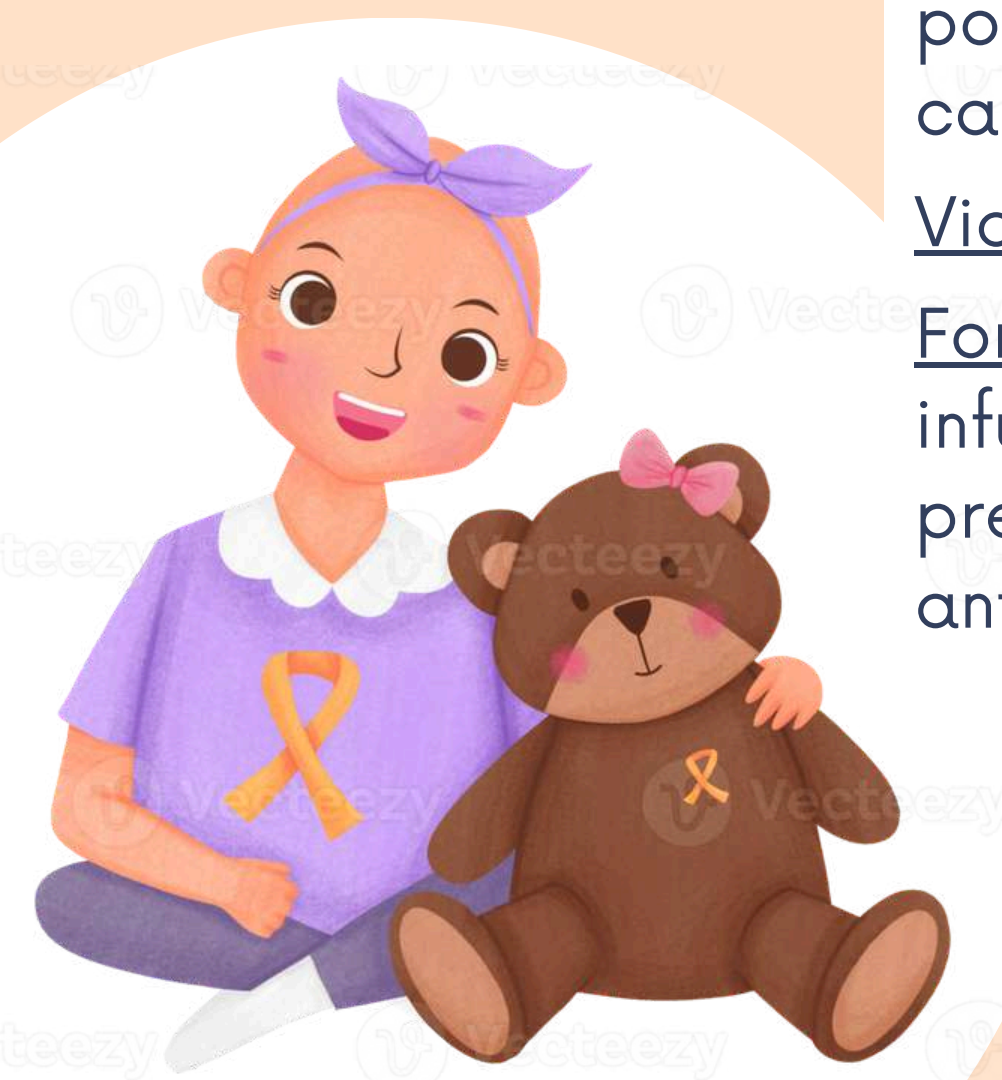
INOTUZUMAB OZOGAMICINA (BESPOSA®),

Es un anticuerpo conjugado dirigido contra el antígeno CD22.

Actúa como un “caballo de Troya”: se une al CD22 de la superficie de la célula tumoral y, una vez dentro, libera una potente toxina citotóxica (calicheamicina) que rompe las cadenas de ADN y destruye el blasto desde su interior.

Vida media: 12,3 días.

Forma de administración: ciclos de 3 a 4 semanas en infusión intravenosa lenta (1,5h) con sistema fotoprotector, premedicado con corticoide + antipirético + antihistamínico.



INOTUZUMAB OZOGAMICINA

SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS/VOD)

La calicheamicina tiene afinidad por las células sinusoidales del hígado.

Destrucción

→ Obstrucción microcirculación hepática

→ Congestión venosa

→ Necrosis celular

El riesgo de desarrollar este sdme aumenta exponencialmente si el niño va a ser sometido a un Transplante de Progenitores Hematopoyéticos.

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMERÍA

- Control ponderal Ganancia de peso rápida (superior 5%) por retención de líquido intraabdominal
- Perímetro abdominal Incremento progresivo indica ascitis
- Sintomatología Dolor o sensibilidad en hipocondrio derecho (hepatomegalia dolorosa)
- Analítica Elevación de la bilirrubina total y caída de las plaquetas (secuestro esplénico)

Ante la sospecha de SOS (cumplimiento de 2 o mas criterios), es fundamental notificarlo de inmediato para administrar tratamiento de soporte con Defibrotide y restricción de fluidos intravenosos.





HUMANIZACIÓN Y EDUCACIÓN FAMILIAR



El debut de una leucemia infantil y la posterior transición de los diferentes bloques de tratamiento representan una de las vivencias más traumáticas y disruptivas para el núcleo familiar.

Enfermera pediátrica → Referente de seguridad y canal de información continuo para la familia

Focos de angustia

Disonancia informativa

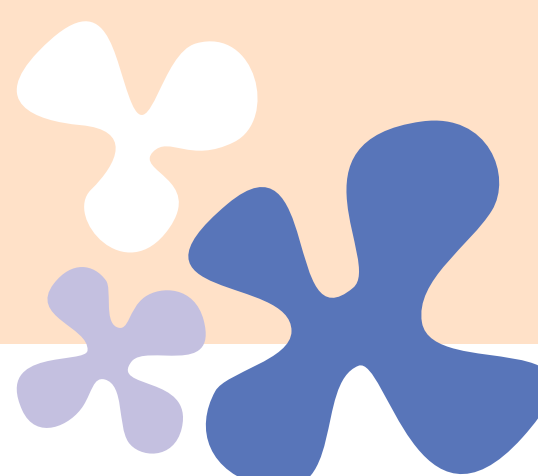
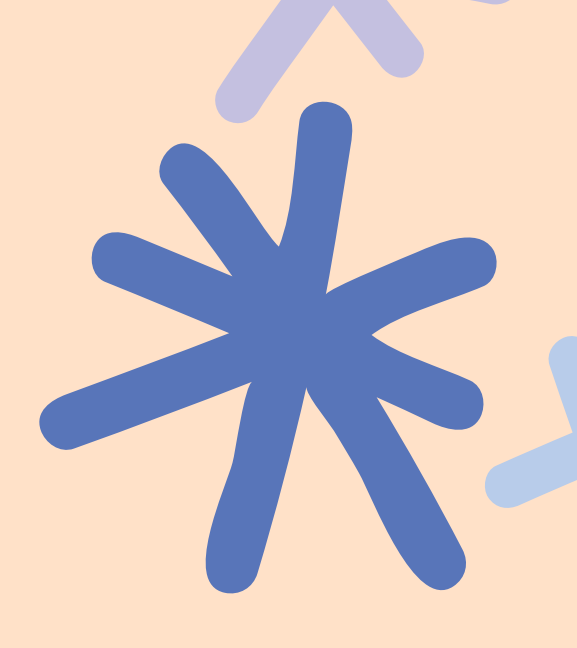
Fundamental, unificar el discurso:

- Saber explicar por qué se retrasa un resultado de ERM
- Explicar lo que es una terapia dirigida
- Explicar el por qué se reduce la quimioterapia en un niño sin que suponga un peligro

Impacto psicológico

El síndrome de Cushing iatrogénico debido a la corticoterapia intensiva es vivido por las familias como una agresión a la identidad de su hijo.

- Adelantarse al cambio físico antes de que aparezca
- Explicar que las modificaciones son temporales y reversibles y un indicador de que el tratamiento está haciendo su efecto protector



5

CONCLUSIONES

1. Transición del modelo de cuidados

De un modelo reactivo a un rol proactivo y de precisión.

2. Seguridad y rigor técnico con los nuevos tratamientos

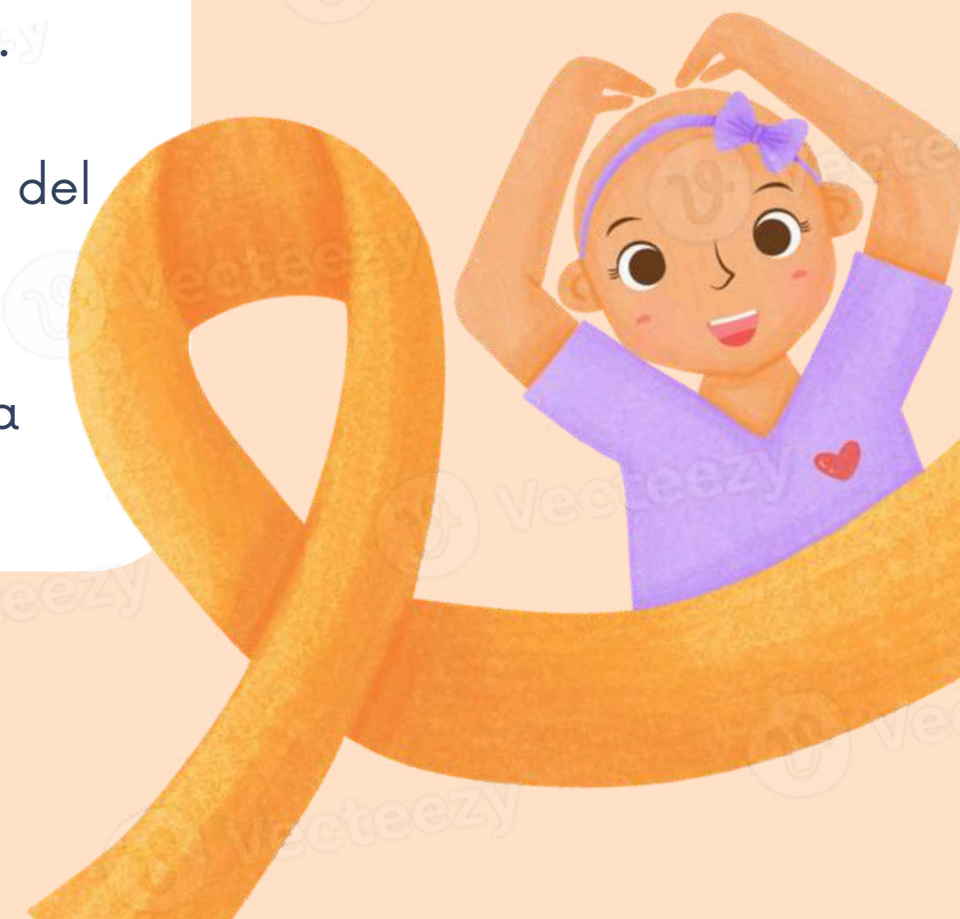
Blinatumomab y sus indicaciones específicas de purgado y preparación.

3. Liderazgo en el soporte y educación familiar

Desescalada terapéutica en pacientes de bajo riesgo y externalización del tratamiento mediante infusores continuos de 28 días.

4. Atención integral al impacto del tratamiento

Abordar las toxicidades y cambios psicológicos del niño derivadas de la intensificación de la corticoterapia.



6 BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Protocolo de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños de riesgo estándar y de riesgo alto (SEHOP-PETHEMA LLA-2013) [Internet]. Madrid: SEHOP; 2014 [consultado el 2 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.sehop.org/>
2. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Albert M, et al. AllTogether1: International study for treatment of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in children and young adults [Internet]. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2020 [consultado el 5 de junio de 2026]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04307576>
3. Vora A, Goulden N. Modern risk stratification and treatment principles in pediatric acute lymphoblastic leukemia: The European AllTogether perspective. Br J Haematol [Internet]. 2021 [consultado el 9 de junio de 2026];194(3):489-502. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.17482>
4. Theunissen P, Cloos J, Lhermitte L, et al. Next-generation flow cytometry for highly sensitive minimal residual disease detection in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood [Internet]. 2022 [consultado el 12 de junio de 2026];140(12):1365-1377. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015678>
5. Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. Risk-directed de-escalation of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: Early results from the European AllTogether-1 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2021 [consultado el 15 de junio de 2026];22(11):1533-1544. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00492-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00492-2)
6. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Guía de consenso para el manejo del Síndrome de Lisis Tumoral en el debut de la leucemia pediátrica bajo el protocolo AllTogether [Internet]. Madrid: SEHOP; 2023 [consultado el 18 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.sehop.org/>
7. Nielsen MS, Radoor S, Adamsen L, et al. Corticosteroid-induced behavioral side effects in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective, nationwide study within the NOPHO/AllTogether framework. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2022 [consultado el 22 de junio de 2026];69(4):e29512. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.29512>
8. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: Comparison of prednisone and dexamethasone and management of toxicities. Pediatr Drugs [Internet]. 2021 [consultado el 25 de junio de 2026];23(5):441-455. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00465-1>

6 BIBLIOGRAFÍA

9. Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses. Evidence-based clinical practice guidelines for nursing management of steroid-induced toxicities in pediatric oncology [Internet]. Chicago: APHON; 2024 [consultado el 28 de junio de 2026]. Disponible en: <https://aphon.org/>
10. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, et al. Targeted immunotherapies in pediatric ALL: Conjugates and bispecifics within the contemporary international collaborative protocols. J Clin Oncol [Internet]. 2024 [consultado el 1 de julio de 2026];42(4):412-425. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01234>
11. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: Long-term follow-up and nursing implications for continuous infusion management. Blood [Internet]. 2022 [consultado el 3 de julio de 2026];139(10):1481-1492. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2021013456>
12. European Society for Blood and Marrow Transplantation; Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Consenso nacional para la monitorización clínica de toxicidades inmunológicas (CRS e ICANS) en la administración de terapias dirigidas pediátricas [Internet]. Barcelona: EBMT-SEHOP; 2023 [consultado el 5 de julio de 2026]. Disponible en: <https://www.ebmt.org/>
13. Richter G, Vora A, Schmiegelow K, et al. Omission of cranial irradiation in contemporary protocols for pediatric acute lymphoblastic leukemia: Results and safety analysis from the European network. J Clin Oncol [Internet]. 2022 [consultado el 6 de julio de 2026];40(24):2710-2721. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02345>
14. Howard SC, Pui CH, Metzger ML, et al. Preventing neurocognitive sequelae in pediatric leukemia: The shift from cranial radiation to intensified systemic and intrathecal chemotherapy. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2021 [consultado el 8 de julio de 2026];68(5):e28945. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.28945>
15. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Manual de procedimientos de enfermería para la administración segura y monitorización de Metotrexato a Altas Dosis en el protocolo AllTogether [Internet]. Valencia: SEHOP; 2024 [consultado el 10 de julio de 2026]. Disponible en: <https://www.sehop.org/>
16. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Albert M, et al. High-dose methotrexate therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: Impact of urinary alkalinization and leucovorin rescue timing on systemic toxicity profiles. Blood [Internet]. 2023 [consultado el 11 de julio de 2026];141(15):1822-1834. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018900>

6 BIBLIOGRAFÍA

17. Kielsen K, Tulstrup M, Billups R, et al. Pharmacogenetic-guided dosing of 6-mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia: Implementing TPMT and NUDT15 genotyping within the AllTogether-1 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2023 [consultado el 12 de julio de 2026];10(4):e260-e271. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00012-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00012-3)
18. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de julio de 2026];105(5):1095-1105. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpt.1304>
19. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Albert M, et al. Maintenance therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia: Contemporary adherence strategies and metabolic monitoring. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2022 [consultado el 14 de julio de 2026];69(9):e29740. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.29740>
20. Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses. Pediatric oncology outpatient maintenance phase: A comprehensive guide for nursing education and family support [Internet]. Chicago: APHON; 2025 [consultado el 15 de julio de 2026]. Disponible en: <https://aphon.org/>
21. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al. Diagnosis and management of sinusoidal obstruction syndrome in children and adolescents treated with Inotuzumab Ozogamicina: An international expert consensus statement. *Lancet Haematol* [Internet]. 2021 [consultado el 16 de julio de 2026];8(9):e664-e676. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00190-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00190-2)
22. Landier W, McCarthy K, Taylor M, et al. Family-centered care in pediatric oncology: Joint position statement from the Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses and the Children's Oncology Group. *J Pediatr Oncol Nurs* [Internet]. 2021 [consultado el 17 de julio de 2026];38(4):214-222. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/10434542211010321>
23. Li WH, Ho KY, Lam KK, et al. Effectiveness of therapeutic play in reducing anxiety and physical symptoms in children undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs* [Internet]. 2022 [consultado el 18 de julio de 2026];57:102103. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102103>
24. Sansom-Daly UM, Toubourou JW, McGill BC, et al. Communicating clinical complexity and uncertainty to parents in pediatric oncology: Best-practice guidelines for nursing and medical staff. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2023 [consultado el 19 de julio de 2026];70(2):e30112. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.30112>
25. Hospital General Universitario de Alicante. Guía interna de humanización y adaptación del entorno pediátrico en la unidad de oncología y trasplante hematopoyético [Internet]. Alicante: HGUA; 2024 [consultado el 20 de julio de 2026].



**¡MUCHAS
GRACÍAS!**