

Las Mejores Opciones Terapéuticas en Leucemia Mieloblástica Aguda

Jorge Cortes, M.D.



CONFERENCIA

Department of Leukemia, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center

HEMATOLOGIA, Vol. 11 N° 2: 45-46
Mayo - Octubre, 2007

El manejo de la leucemia mieloblástica aguda ha cambiado poco en décadas recientes.

La citarabina ha sido la base del tratamiento y es sin duda el agente más importante para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, la dosis y forma de administración ideales de citarabina varían considerablemente y no existe aún consenso sobre estos aspectos a pesar de haber consumido buena parte de los esfuerzos en la investigación clínica en LMA. La mayor parte de la evidencia sugiere que dosis altas de citarabina son necesarias para optimizar el pronóstico de los pacientes con LMA.

Junto a la citarabina, en la mayoría de los esquemas terapéuticos es utilizado uno de los muchos antracíclicos disponibles. También aquí no existe consenso sobre cual de ellos es el más adecuado, ya sea por su eficacia o por su tolerancia y seguridad. Sin embargo, todo parece indicar que la elección de antracíclico marca poca diferencia en el pronóstico de los pacientes. Ha habido muchos intentos para destronar a la citarabina como la droga de elección en LMA, promovidos por la frustración de los resultados poco satisfactorios para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, prácticamente todos los intentos de reemplazar la citarabina con agentes varios han sido infructuosos, particularmente para los pacientes más jóvenes en quienes las perspectivas de curación, aunque sub-óptimas, son reales.

Igualmente, se han hecho muchos intentos por agregar otras drogas con diferentes mecanismos de acción al esquema clásico de citarabina más un antracíclico. Si bien muchas de estas combinaciones parecen frecuentemente prometedoras en estudios iniciales, pocas estrategias han demostrado una ventaja real sobre el tratamiento estándar. Los análogos de nucleósidos

(fludarabina, cladribina) son una de las opciones favoritas para dichas combinaciones basadas en la habilidad para optimizar la fosforilación de la citarabina, potencialmente haciéndola más efectiva. Estudios randomizados recientes sugieren que combinaciones que incluyen estos agentes podrían ser más beneficiosas, al menos para un subgrupo de pacientes.

El gemtuzumab ozogamicin es un anticuerpo monoclonal dirigido a CD33 combinado con una potente toxina (calichamicin) que ha demostrado efectividad clínica en pacientes que han recaído. Esta droga se ha combinado también con quimioterapia convencional y resultados preliminares de estudios randomizados sugieren un beneficio.

El enfoque, sin embargo está encaminándose cada vez más a incorporar terapias dirigidas en el tratamiento de la LMA. Muchas dianas terapéuticas se han identificado y diversos medicamentos se han desarrollado dirigidas contra ellas. El principal problema en LMA es la falta de una alteración molecular común a todos los pacientes. Entre las alteraciones más comunes, tal vez las mutaciones de FLT3 han promovido el mayor desarrollo de tratamientos específicos. Si bien estas drogas tienen clara actividad clínica, ésta es frecuentemente modesta y transitoria cuando se usan como agentes únicos. El foco ahora es usar estos agentes en combinación con quimioterapia. Sin embargo existen muchas preguntas sobre la combinación ideal, la forma de combinar con quimioterapia y muchas más.

Tal vez la mayor deficiencia en el manejo de la LMA es el tratamiento de mantenimiento, dado que el porcentaje de pacientes en los que se logra una remisión completa es mucho mayor que el de pacientes que son eventualmente curados. Los pocos esfuerzos para

usar quimioterapia de mantenimiento han sido poco efectivos, y ahora se exploran otras opciones incluyendo inmunomodulación y uso de terapias dirigidas.

Ante la falla de mantener la remisión con los tratamientos disponibles actualmente, el trasplante de médula ósea se ha propuesto como una posible solución. Si bien el trasplante puede lograr remisiones duraderas en un número importante de pacientes, lo cierto es que es el pronóstico de aquellos con criterios de más alto riesgo (por ejemplo, de acuerdo a alteraciones citogenéticas) tienen un mal pronóstico aún después de trasplante. Además, la selección estricta que se requiere para la realización de un trasplante frecuentemente excluye a la mayoría de los pacientes que se podrían potencialmente beneficiar de esta alternativa.

Una área de especial necesidad es el manejo de pacientes de edad avanzada, dado que ellos constituyen un porcentaje mayoritario en LMA. Estos pacientes

frecuentemente no se consideran candidatos a quimioterapia convencional ya que los riesgos son excesivos. Nuevas formas de manejar a estos enfermos están surgiendo, algunas con resultados bastante prometedores. Aún el uso de dosis bajas de citarabina es suficiente para ofrecer una mejor sobrevida. Sin embargo, drogas nuevas como la clofarabina (sola o combinada con citarabina), cloretazina, azacitidina, decitabina, y otras han logrado resultados que hacen cada vez más real la posibilidad de mejorar el pronóstico de todos los pacientes.

Aún así, el camino por recorrer en la investigación en LMA es largo. La esperanza es que con mejor conocimiento de las alteraciones moleculares y la habilidad para convertir estos conocimientos en medicamentos específicos, se pueda llegar pronto a tratamientos más efectivos y mejor tolerados. Tal vez sea posible incluso destronar a la citarabina.