

Comentarios y conclusiones de la mesa sobre Leucemia Mieloide Crónica y Trombocitemia Esencial.

Dragosky MO (Coordinadora), Bengió R (Secretaria),
Garate G, Molinas F, Musso AM, Murro H,
Pejco E, Ríos Part M y Robinson A.

*Primera Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Hematología
Realizada en colaboración con E.S.O.-Buenos Aires, 26 de marzo de 1998.*



ARTICULO
ESPECIAL

HEMATOLOGIA, Vol. 2 N° 2: 70-72
Mayo - Agosto

1) El Interferón (IFN) en el tratamiento de la LMC:

El IFN está indicado como primera opción terapéutica en la LMC en fase crónica (FC). Los pacientes menores de 40 años con LMC en FC, que tengan un donante histoidéntico relacionado, deberían ser sometidos a trasplante alogeneico de células progenitoras hemopoyéticas en forma precoz sin haber recibido IFN.

No hay acuerdo en lo que respecta a las dosis de IFN a utilizar. En la bibliografía se mencionan dosis de hasta 6.000.000 U/m² administradas diariamente, pero también se han comunicado buenos resultados con dosis menores. Se considera conveniente comenzar con una dosis baja y aumentarla en forma gradual hasta alcanzar la máxima dosis tolerada, sin superar la mencionada anteriormente. Esta conducta favorecería la tolerancia y reduciría los efectos secundarios del IFN.

La duración del tratamiento, si bien no está establecida, debe relacionarse con la respuesta de cada paciente. La respuesta hematológica suele evaluarse a los 3 meses de iniciado el tratamiento. La respuesta citogenética se investiga, en la mayoría de los centros, a partir del sexto mes y cada 6 meses. La respuesta molecular puede demorar más tiempo, si es que se logra. En los pacientes con respuestas citogenéticas mayores (parciales y completas), el tratamiento podría prolongarse indefinidamente mientras no haya signos de progresión. Las limitaciones están dadas por la tolerancia y por el costo del tratamiento.

La toxicidad neurológica y la aparición súbita de intolerancia en un paciente que antes no la presentaba, son factores decisivos para la suspensión del tratamiento.

En general, se acepta que alrededor del 5% de los pacientes alcanza respuesta citogenética completa, y

respuesta mayor aproximadamente el 30%.

La asociación con Hidroxiurea se emplea para obtener una rápida citorreducción, en los pacientes con leucocitosis importante. (> 50.000/ μ l).

Recientemente se ha comunicado que la asociación de IFN con dosis bajas de Ara-C (10 mg/día, en forma sostenida, ó 20 mg/m²/día durante 10 días al mes), permite obtener mayor número de remisiones hematológicas y citogenéticas, así como prolongar las mismas. Este tratamiento estaría especialmente indicado en pacientes con pronóstico desfavorable (esplenomegalia y trombocitosis importantes).

La 6-mercaptopurina es otra medicación a tener en cuenta en los pacientes con mal pronóstico.

Es aconsejable que la cifra de leucocitos en sangre periférica se mantenga entre 2000 y 4000/ μ l durante el tratamiento. La cantidad de neutrófilos no debería ser inferior a 1500/ μ l.

En los pacientes añosos, con buen "performance status", se puede intentar el tratamiento con IFN. Si hubiera intolerancia al mismo se utilizaría Hidroxiurea.

2) Indicaciones de la esplenectomía en LMC:

La esplenectomía en la LMC debería ser considerada en el contexto de una emergencia clínicoquirúrgica, para aliviar la sintomatología compresiva y severamente dolorosa, con el objeto de brindar confort al paciente, y en casos de citopenias severas.

En etapas tempranas de la enfermedad no aporta mayores beneficios y, en cambio, es causa de mayor morbimortalidad relacionada con el acto operatorio y con el compromiso inmunológico subsecuente.

En etapas avanzadas, en pacientes con citopenias

importantes, se ha practicado tanto en FC como en fase acelerada (FA) y crisis blástica (CB), lográndose mejorar las citopenias sin que la sobrevida se prolongue.

Pacientes sometidos a trasplante alogéneo, en los que el injerto era tardío, respondieron a la esplenectomía con recuperación de las citopenias.

En pacientes esplenectomizados antes del trasplante alogéneo, se observó el desarrollo de GvHD crónica con evolución favorable y curación de la LMC.

3) Trasplante de Células Progenitoras Hemopoyéticas (TCPH) en LMC:

El límite de edad para el trasplante alogéneo se ha extendido hasta los 55 años, si el estado general del paciente lo permite. Existe una relación directa entre la edad y la tasa de mortalidad asociada al trasplante. Además de la edad, deben tomarse en consideración el "performance status" del paciente y su reactividad serológica frente al CMV.

La edad del donante también es un factor a considerar y no debe exceder de 60 años. El sexo del donante tiene importancia en relación con GvHD severa, siendo en grado decreciente: femenino a masculino, masculino a femenino, e igualdad de sexos.

Los pacientes menores de 40 años en FC deben ser transplantados dentro del año de diagnóstico, si tienen un donante histoiéntico relacionado.

La tasa de mortalidad del trasplante alogéneo de donante relacionado es del 15 al 18%, con sobrevidas libres de enfermedad del 70% al año y del 50% a los 5 años.

En los pacientes menores de 40 años en FC, sin donante relacionado, el procedimiento tiene una tasa de mortalidad del 27%, pero la probabilidad de curación es elevada y las recaídas se observan en menos del 5% de los casos.

En los pacientes que recaen luego del TCPH alogéneo, la conducta terapéutica se basa en diversos métodos de manipulación inmunológica. Las transfusiones de linfocitos del donante, para provocar GvHD y GvL, son lo indicado. Pueden realizarse con diferentes técnicas, como transfusiones masivas (con buena respuesta pero con alto riesgo) o como pequeñas transfusiones repetidas y en dosis progresivas.

En los pacientes con recaída citogenética solamente, el IFN puede lograr la remisión.

En pacientes con recaída hematológica, la realización de un segundo trasplante se asocia a una mortalidad alta y a un elevado riesgo de neoplasias secundarias.

4) El autotrasplante de CPH en la LMC:

Se trata de un procedimiento aún en etapa experimental y debe realizarse en el contexto de un "protocolo de estudio controlado", en pacientes en FC temprana (dentro del año de diagnóstico).

Los pacientes que ingresen a este protocolo deben carecer de donante histoiéntico relacionado y deberían

haber agotado los medios para encontrar un donante histoiéntico no relacionado. El límite de edad propuesto supera los 50 años. Se tiene en cuenta el "performance status" del paciente y su serología para CMV. En las experiencias comunicadas hasta ahora, el prolongado tiempo de evolución de la LMC, así como los tratamientos previos con diversos agentes citorreductores y/o IFN, son considerados factores de mal pronóstico.

El procedimiento propuesto por Carella y col. consiste en la administración de "mini-ICE" y, cuando se produce la recuperación de la aplasia entre los días 12 y 16 postquimioterapia, con cifras de leucocitos en sangre periférica entre 800 y 1200/ μ l, se procede a la recolección de células progenitoras de sangre periférica procurando obtener células CD34+ y Ph1 negativas. Con estas células se hace el autotrasplante luego del tratamiento mieloablativo.

Actualmente, se están realizando estudios controlados con estos protocolos tanto en Génova (Italia) como en Houston (Texas, USA). Es aconsejable esperar los resultados de estas investigaciones.

También se ha intentado este procedimiento en pacientes en remisión citogenética completa luego de tratamiento con IFN. En estos casos se aconseja suspender la administración del IFN 30 días antes de la recolección de las células para el autotrasplante. En algunos casos, las células progenitoras obtenidas han sido criopreservadas hasta que el paciente evidenció una progresión de la LMC.

5) Tratamiento con Anagrelide en la Trombocitemia Esencial (TE):

No existen criterios definidos para decidir el momento en que se debe iniciar el tratamiento de un paciente con TE. En general, se acepta que debe comenzar cuando el paciente tiene plaquetas en número mayor a 900.000/ μ l, con o sin manifestaciones clínicas (tromboembólicas, vasomotoras, etc.) o más de 600.000/ μ l con manifestaciones clínicas.

En diversas publicaciones se propone comenzar el tratamiento en forma precoz, dado que pueden presentarse complicaciones trombóticas severas en pacientes con cifras de plaquetas menores de 600.000/ μ l. Esto indicaría que no existe una relación entre el recuento de plaquetas y el desarrollo de manifestaciones clínicas.

Los tratamientos aceptados para la TE son: Hidroxiurea, IFN y Anagrelide. No se debe utilizar el 32 P u otros agentes potencialmente leucemogénicos u oncogénicos, ya que se trata de una enfermedad que afecta a jóvenes y tiene buen pronóstico.

Con Anagrelide no se observaron efectos teratogénicos en animales de experimentación, a pesar de lo cual se desaconseja su uso durante el embarazo.

El tratamiento con Anagrelide debe ser continuo y la dosis ajustada en forma individual, comenzando con 3 a 3,5 mg diarios. La respuesta es rápida y las plaquetas

descienden a menos de 500.000/ μ l entre la primera y la segunda semana de tratamiento. La dosis de mantenimiento se ajusta con controles semanales al comienzo del tratamiento y mensuales posteriormente.

La tasa de respuesta es del 80 al 90%, con un pequeño porcentaje de casos refractario al tratamiento.

No se han descrito efectos acumulativos ni deletéreos sobre el ADN. Los efectos secundarios inmediatos son causados por vasodilatación: cefaleas, mareos, aumento de la permeabilidad vascular, edemas; y por su efecto inotrópico (palpitaciones). El antecedente de IAM no lo

contraindica. Otros efectos secundarios a nivel digestivo son: meteorismo, diarrea, intolerancia a la lactosa (excipiente). Estas manifestaciones suelen ser de corta duración y no son causa de interrupción del tratamiento.

Como efecto tardío, a mediano o largo plazo, se presenta anemia en el 30 a 50% de los casos. La causa de la misma aún no se conoce.

Son contraindicaciones para el uso de Anagrelide: embarazo, lactancia, insuficiencia cardíaca, arritmias, insuficiencia hepática o renal.