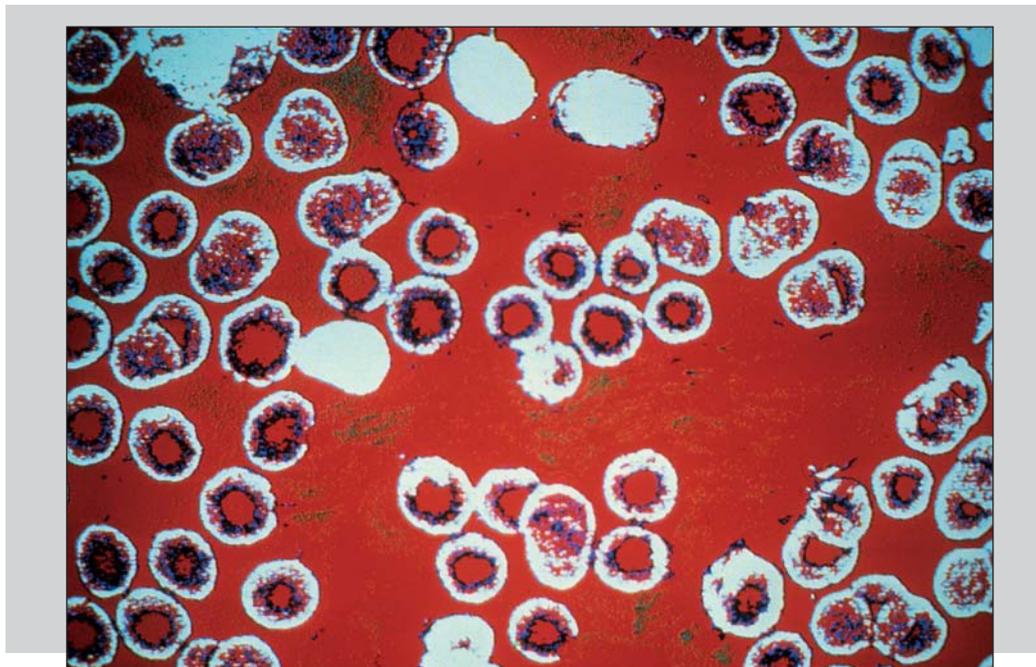


# Leucemias agudas

JOSÉ ANTONIO LOZANO

Farmacéutico comunitario. Máster en Información y Consejo Sanitario en la Oficina de Farmacia.



La leucemia es un cáncer de la sangre que se caracteriza por el aumento permanente, anormal y desordenado del número de leucocitos, lo que da lugar a una invasión de la médula ósea e impide a su vez el desarrollo normal de las células progenitoras de la sangre, y consecuentemente falta de glóbulos rojos y plaquetas. Esta situación provoca que el cuerpo del afectado quede expuesto a un gran número de enfermedades sin posibilidad de que el organismo pueda luchar contra ellas por la carencia de defensas.

Se pueden distinguir diversos tipos de leucemias, según el tipo de células clonadas anormalmente, como pueden ser:

- Leucemia aguda linfoblástica.
- Leucemia aguda mieloblástica.
- Leucemia mieloide crónica.
- Leucemia linfática crónica.

En este artículo se desarrollarán las leucemias agudas. Estas formas de leucemia, en general rápidamente progresivas, se caracterizan por la sustitución de la médula ósea normal por células blásticas de una clona originada en la trans-

formación maligna de una célula madre hematopoyética. La clasificación del tipo celular es crítica (leucemia linfoblástica aguda «LLA» en oposición a la leucemia no linfoblástica aguda «LNLA») en cuanto a tratamiento y pronóstico. En ocasiones se emplean otros términos para la LLA (leucemia linfocítica aguda) y LNLA (mielocítica aguda, mielógena, mieloblástica, mielomonoblástica).

La LLA es principalmente una enfermedad pediátrica, cuya incidencia máxima se halla entre los 3-5 años de edad. Es la enfermedad maligna más frecuente de la infancia,

presentándose también durante la adolescencia y, con menos frecuencia, en los adultos.

La LNLA aparece en todas las edades y es la leucemia aguda más frecuente entre los adultos; es la forma que se asocia generalmente con la irradiación como agente causal y se considera la segunda enfermedad maligna consecutiva a quimioterapia anticancerosa.

## Etiopatogenia

Aunque la causa o las causas de las leucemias agudas no se conocen

con precisión, se sabe que hay diversos factores que predisponen a sufrir estas hemopatías. Entre ellos destacan los genéticos, las inmunodeficiencias, ciertos factores ambientales y los virus.

Varios hechos apoyan la participación de factores genéticos en el desarrollo de las leucemias agudas. En primer lugar, la probabilidad de que un gemelo sufra esta enfermedad es superior a la de la población sana, sobre todo si aquella ocurre durante el primer año de la vida. En segundo lugar, las leucemias agudas son más frecuentes en pacientes afectados de cromosomopatías, tanto numéricas como estructurales. Entre ellas destacan los síndromes de Down, Klinefelter, Bloom y de Fanconi. Por último, también se registra una mayor propensión a presentar una leucemia aguda en enfermedades que cursan con inmunodeficiencia, entre las que destacan la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la agammaglobulinemia y el síndrome de Schwachman.

No hay duda de que ciertos factores ambientales influyen en la génesis de las leucemias agudas. Entre ellos cabe citar las radiaciones ionizantes en la leucemogénesis. El más claro es la mayor frecuencia de leucemias agudas registradas después de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki o tras los accidentes nucleares como el de Chernobyl. Otras evidencias adecuadas son su mayor frecuencia en pacientes con espondiloartritis anquilopoyética que recibieron irradiación cervical, en niños a los que se irradió el timo o la región amigdalara o en individuos con neoplasias a las que se efectuó irradiación de campo amplio que abarcaba gran cantidad de médula ósea, especialmente si ésta se asociaba a quimioterapia con agentes alquilantes. Está en discusión si las radiaciones no ionizantes, como las electromagnéticas, predisponen a sufrir leucemia aguda.

Diversos fármacos o sustancias químicas se han implicado en la génesis de estos trastornos. Los más importantes son el benzol y sus derivados, otros compuestos orgánicos como los pesticidas, los fármacos inmunodepresores y los citostáticos, en especial los agentes

alquilantes (sobre todo la mostaza nitrogenada, melfalán y clorambucilo). Recientemente también se ha observado una mayor frecuencia de leucemias agudas en pacientes que han recibido etopósido o tenipósido, las cuales tienen unas características citológicas y citogenéticas peculiares (translocación y reordenamientos que afectan a 11q23 y 21q22).

Aunque el proceso  
de la leucemogénesis  
no está aclarado por  
completo, en los últimos  
años se han efectuado  
grandes avances  
en el conocimiento  
de los mecanismos  
que determinan la  
transformación maligna  
de las células precursoras  
de la hematopoyesis

Existen evidencias incontestables de que los virus causan leucemias y linfomas en los animales, e incluso se dispone de modelos experimentales de leucemias inducidas por virus. Aunque no hay pruebas definitivas de que ello también ocurra en la especie humana, el hecho de que no existan otras hemopatías malignas de causa viral, como el linfoma de Burkitt africano (causado por el virus de Epstein-Barr), los linfomas que se dan en situaciones de inmunodepresión (muchos de ellos también relacionados con el citado virus) o la leucemia-linfoma T del adulto (originada por el virus HTLV-I) apoya firmemente la suposición de que los virus, especialmente los retrovirus, contribuyen de una forma sustancial al desarrollo de las leucemias agudas.

Aunque el proceso de la leucemogénesis no está aclarado por completo, en los últimos años se han efectuado grandes avances en el conocimiento de los mecanismos que determinan la transformación maligna de las células precursoras de la hematopoyesis. En lo que res-

pecta a las leucemias agudas, el hallazgo de alteraciones cromosómicas específicas y las contribuciones de las técnicas de biología molecular han permitido descubrir que un mecanismo fundamental de la leucemogénesis es la alteración de los protooncogenes. Cuando existe una lesión de estos genes, se alteran el crecimiento y la diferenciación celulares, lo que constituye la transformación neoplásica de una clona celular, en este caso de precursores inmaduros de la hematopoyesis.

Son varios los mecanismos por los que se puede alterar la actividad de los protooncogenes y convertirlos en oncogenes. Los principales son la transducción, las mutaciones puntuales, la inserción y la translocación cromosómica. Ejemplos de ello son la translocación t(8;14) o las t(8;22) o t(2;8) que ocurren en el linfoma de Burkitt y en la leucemia aguda linfoblástica de fenotipo B maduro.

La traslación y activación de protooncogenes no es el único mecanismo de leucemogénesis. También pueden ocurrir alteraciones estructurales de estos genes. Tal sería el caso de los protooncogenes de la familia ras (N-ras, K-ras y H-ras), cuyas mutaciones puntuales se han encontrado en los casos de leucemias mielomonocíticas crónicas y otros síndromes mielodisplásicos, así como en LNLA.

Otro mecanismo de leucemogénesis sería la alteración de los genes supresores o antioncogenes. En condiciones normales, estos genes regulan la actividad de los protooncogenes. Por tanto, ya sea por mutación, traslación u otros trastornos, la lesión de los genes supresores determinaría una actividad incontrolada de los protooncogenes, lo que se traduciría en la transformación neoplásica de una clona celular. El gen supresor más conocido es el p53, cuyas alteraciones se han detectado en pacientes con leucemia aguda, leucemia mielóide crónica y leucemia linfocítica crónica, entre otras neoplasias.

Aunque quede mucho por conocer sobre los mecanismos de la leucemogénesis, hoy día se cree que para el desarrollo de una leucemia aguda se requieren una serie de pasos. Bien sea por las lesiones cromosómicas citadas anteriormente o

**Tabla 1. Clasificación FAB de las leucemias agudas**

<i>Leucemia linfoblástica aguda (LLA)</i>	
L <sub>1</sub>	Blastos pequeños con escaso citoplasma y poca variación de tamaño y forma de célula a célula. El núcleo es redondo y habitualmente con un único nucléolo pequeño.
L <sub>2</sub>	Células blásticas más grandes y con citoplasma más abundante que en la L <sub>1</sub> . Tamaño y forma de las células muy heterogéneos. El núcleo puede tener una forma irregular y con frecuencia tiene múltiples nucléolos.
L <sub>3</sub>	Células grandes con citoplasma intensamente basófilo y con frecuencia vacuolado. Núcleo redondo de cromatina fina y nucléolo basófilo a menudo múltiple. Esta morfología es común a la leucemia asociada al linfoma de Burkitt.
<i>Leucemia no linfoblástica aguda (LNLA)</i>	
M <sub>0</sub>	Leucemia mieloblástica aguda con mínima diferenciación mieloide. Células indiferenciadas. Su diagnóstico se establece con citoquímica ultraestructural o marcadores inmunológicos.
M <sub>1</sub>	Leucemia mieloblástica aguda con pobre diferenciación mieloide. Células indiferenciadas con sólo alguna granulación citoplasmática esporádica.
M <sub>2</sub>	Leucemia mieloblástica aguda con diferenciación mieloide. Predominio de células con granulación citoplasmática. Diferenciación hasta estadio de promielocito. Puede observarse alguna célula de hábito monocitoide y alguna con bastones de Auer.
M <sub>3</sub>	Leucemia promielocítica aguda típica o hipergranular. Predominio de promielocitos hipergranulares con granulación azurófila que puede ocultar la basofilia citoplasmática y abundantes bastones de Auer.
M <sub>3v</sub>	Leucemia promielocítica aguda microgranular o M <sub>3</sub> variante.
M <sub>4</sub>	Leucemia mielomonocítica aguda. Semejante a las M <sub>1</sub> y M <sub>2</sub> pero con más del 20% de promonocitos y monocitos.
M <sub>4E</sub>	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia. Semejante a M <sub>4</sub> pero con una significativa proporción de eosinófilos jóvenes con fina granulación eosinófila y gruesa granulación basófila.
M <sub>5A</sub>	Leucemia monoblastica aguda. Monoblastos grandes con citoplasma vacuolado y basófilo.
M <sub>5B</sub>	Leucemia monocítica aguda. Algo más diferenciada que la M <sub>5A</sub> con núcleo de morfología muy irregular.
M <sub>6</sub>	Eritroleucemia. Predominio de precursores eritroblásticos con rasgos megaloblásticos y frecuente multinuclearidad, junto a mieloblastos.
M <sub>7</sub>	Leucemia megacariocítica. Morfología variable con rasgos que pueden pasar inadvertidos con microscopía óptica convencional. Habitualmente diagnosticada por marcadores inmunológicos.

por la acción de radiaciones ionizantes, fármacos o sustancias mielotóxicas o ciertos virus, ocurrirían trastornos de la actividad de los protooncogenes o de los genes supresores. Ello haría que se codificara (a través de diversas vías metabólicas sólo parcialmente conocidas) la síntesis de sustancias que determinarían la proliferación incontrolada de una clona de precursores inmaduros de la hematopoyesis o blastos. Cuando su cantidad y su actividad proliferativa superan los mecanismos de inmunovigilancia del individuo, ocurriría una leucemia aguda. Estos blastos competirían con ventaja con las células hematopoyéticas normales e inhibirían su crecimiento. El resultado de ello sería la proliferación y acumulación de blastos y la desaparición prácticamente total de las

células hematopoyéticas normales, lo que causaría el síndrome anémico, las infecciones y las hemorragias, hechos que son característicos de las leucemias agudas en el momento de su diagnóstico.

### Clasificación

La clasificación de las leucemias agudas, basada en el examen morfológico de las células de la sangre y de la médula ósea con la ayuda de las técnicas histoquímicas, permite el reconocimiento de dos grandes grupos: las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) y las leucemias mieloblásticas o leucemias no linfoblásticas agudas (LNLA). Quizás el término mieloblástica resulte restrictivo para denominar a un grupo de leucemias en el que

se incluyen formas de predominio monoblastico, eritroide o megacariocítico, por lo que cada vez se emplea más el término LNLA. La incorporación de métodos de inmunofenotificación, análisis cromosómico y técnicas de biología molecular permite una caracterización más precisa de la célula leucémica y, por lo tanto, una subclasificación más ajustada de las leucemias agudas. De las muchas clasificaciones propuestas, la clasificación FAB es en la actualidad la de más amplia aceptación (tabla 1), en particular en las LNLA, mientras que en la LLA suele emplearse más comúnmente la clasificación inmunológica (tabla 2). A pesar de que la clasificación FAB, propuesta en 1976 por un grupo de expertos citólogos franceses, americanos y británicos, ha sido revisada y actualizada en diversas ocasiones, algunas leucemias todavía resultan inclasificables en este esquema.

### Sintomatología

Los síntomas de presentación en las leucemias agudas generalmente representan la consecuencia del fracaso de la hematopoyesis normal con hemorragia, palidez y fiebre. Habitualmente la hemorragia se manifiesta por petequias, equimosis y hemorragias en las mucosas. La afección inicial del SNC puede asociarse a cefaleas, vómitos e irritabilidad. En ocasiones, el dolor óseo y articular puede ser el síntoma predominante. La granulocitopenia puede originar una infección bacteriana fácil de identificar, aunque muchas veces no puede encontrarse la causa de la fiebre. En ocasiones la enfermedad tiene una instauración insidiosa, con debilidad, letargia y palidez progresiva.

### Diagnóstico

El diagnóstico se establece por los hallazgos de laboratorio. Casi siempre se encuentra cierto grado de anemia y trombocitopenia. El recuento leucocitario total puede estar disminuido, normal o aumentado. Inevitablemente, se encuentran células blásticas en la extensión sanguínea,

a menos que el recuento leucocitario esté notablemente disminuido. Aunque habitualmente puede llegarse al diagnóstico por la extensión sanguínea, siempre debe confirmarse por un examen de la médula ósea. En ocasiones, en el aspirado medular se obtienen un espécimen tan hipocelular que se requiere una biopsia con aguja. El examen de la biopsia medular debe incluir el estudio citológico de las improntas y de las secciones para la celularidad. Debe incluirse la anemia aplásica en el diagnóstico diferencial de las pancitopenias graves, pero la biopsia de médula ósea debe ser definitiva. Por otra parte, un observador experimentado no confundirá los linfocitos atípicos de la mononucleosis infecciosa con las células leucémicas. Es importante diferenciar los blastos de la LLA de los de la LNLA. Además de las extensiones con las tinciones habituales, frecuentemente es útil el empleo de las tinciones histoquímicas siguientes: ácido paraaminosalicílico (PAS), mieloperoxidasa, negro Sudán B y esterasas inespecíficas.

### Pronóstico

Antes de que se dispusiera de tratamiento el paciente sobrevivía como promedio unos 4 meses tras el diagnóstico. Es importante señalar que el objetivo terapéutico en la LLA y en la LNLA debe ser la curación.

Varias características contribuyen a predecir el pronóstico de los pacientes con LLA. Entre los factores favorables destacan: de 3 a 7 años de edad, recuento leucocitario total menor a 25.000/μl, morfología FAB-1, cariotipo de las células leucémicas con más de 50 cromosomas y ausencia de invasión del SNC en el momento del diagnóstico. Los factores desfavorables incluyen: recuento leucocitario total superior a 25.000/μl, cariotipo de las células leucémicas con un número normal de cromosomas pero de morfología anormal (seudodiploides), tener más de 20 años de edad y existencia de células blásticas leucémicas con Ig citoplasmática.

Independientemente de los factores de riesgo, la probabilidad de remisión inicial es más o menos del 90% en

**Tabla 2. Clasificación inmunológica de la leucemia linfoblástica aguda (LLA)**

Marcadores de superficie	Infantil (%)	Adultos (%)
LLA-C	75-80	48-63
LLA-T	10-15	10-33
LLA-nula	5-10	8-38
LLA-B	2	2-7

los pacientes con LLA. El 50% de los niños deberán tener una supervivencia libre de enfermedad de 5 años. Dependiendo de la presencia de los factores de riesgo previamente mencionados, las expectativas pueden ser mejores o peores. En la mayoría de los regímenes se seleccionan pacientes con factores de alto riesgo para una mayor intensidad de tratamiento, con la comprensión de que al mayor riesgo del mismo se compensan por el mayor riesgo de fracaso de estos casos.

En los pacientes con LNLA, las tasas de inducción de la remisión comunicados oscilan entre el 50 y el 85%. La incapacidad de alcanzar la remisión podría relacionarse con la resistencia farmacológica o la muerte por infección o por hemorragia durante el período de hipoplasia. La clasificación FAB no ha demostrado ser útil en la predicción de riesgo de fracaso. La característica clínica pronóstica más importante es la edad, los pacientes mayores de 50 años tienen menos posibilidades de alcanzar la remisión.

En recientes ensayos con quimioterapia se ha comunicado un intervalo libre de enfermedad a largo plazo en el 20-40% de pacientes. Se ha comunicado que el trasplante de médula ósea resulta en un intervalo libre de enfermedad a largo plazo del 40-50%. Los pacientes que desarrollan LNLA tras quimioterapia e irradiación son los que tienen peor pronóstico. Está claro que algunos pacientes con LNLA pueden alcanzar una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo y probablemente la curación, que debe ser el objetivo terapéutico en todos los pacientes.

### Tratamiento

#### *Leucemia linfoblástica aguda*

El diagnóstico y la evaluación de los detalles clínicos y analíticos,

que determinan la correcta elección de las medidas terapéuticas en un paciente con leucemia aguda, debe hacerse en unidades especializadas, con prontitud y mediante una acción sincronizada entre las medidas de soporte y el tratamiento citotóxico antileucémico.

La transfusión de concentrados de hematíes debe procurar mantener unas cifras de hemoglobina superiores a 10 g/dl. La transfusión de concentrados de plaquetas se recomienda habitualmente cuando los recuentos son inferiores a  $20 \times 10^9/l$  y se asocian otros factores de riesgo: mínimas manifestaciones hemorrágicas, infección concomitante, uremia, trastornos de la coagulación, etc. El tratamiento transfusional sustitutivo de algunos factores plasmáticos es necesario en algunos pacientes con LLA. Así, el descenso de fibrinógeno, comúnmente observado cuando se administra L-asparaginasa, precisa reposición cuando se alcanzan niveles de 80 mg/dl o infusiones. El riesgo hemorrágico que confiere el descenso de otros factores de la coagulación, e incluso el riesgo tromboembólico potencial que genera el descenso de anti-trombina III observado en ocasiones en estos pacientes, deben tratarse mediante la administración de plasma fresco congelado.

Los criterios de actuación para la prevención y el tratamiento de las infecciones en los pacientes con LLA son los mismos que para los restantes pacientes neutropénicos. Entre todas las opciones disponibles, la instauración inmediata de una terapia empírica con antibióticos de amplio espectro cuando se presenta un síndrome febril es obligada y de universal aceptación. La administración de hormonas hematopoyéticas (G-CSF, GM-CSF, etc.) ha demostrado acortar los períodos de neutropenia posqui-

mioterapia. Sin embargo, el impacto de estos factores de crecimiento en la morbilidad y la mortalidad infecciosas, en la tasa de remisiones completas y su relación coste-beneficio es aún controvertido.

El riesgo de nefropatía hiperuricémica tras la rápida destrucción celular que se produce con la quimioterapia se debe prevenir mediante la rápida y temprana hiperhidratación (al menos 100 ml/h), la alcalinización urinaria y la administración de un inhibidor de la xantina oxidasa (alopurinol 10 mg/kg de peso/día). Algunos pacientes con LLA presentan una insuficiencia renal aguda ya instaurada con altos niveles de ácido úrico, antes de la quimioterapia. Tales casos, además de alopurinol, deben beneficiarse de la administración de acetazolamida (250 mg cada 6-8 h) para provocar una diuresis alcalina y, si la uremia alcanza niveles importantes, se debe recurrir a la diálisis. La hiperuricemia junto con hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia suelen ser las alteraciones metabólicas que se presentan en el denominado síndrome de lisis tumoral que, aunque se observa con mayor frecuencia en LLA-T y LLA-B, también puede asociarse con las formas hiperleucocitarias de LLA no T no B. Para evitar una rápida y masiva lisis tumoral, se ha preconizado la administración de un pretratamiento con la combinación a dosis bajas de prednisona y vincristina o prednisona y ciclofosfamida (en la LLA-B). Sólo en casos excepcionales de LLA hiperleucocitarias, por ejemplo durante el embarazo, es necesario recurrir a leucoféresis antes de iniciar el tratamiento de inducción convencional más intensivo.

La implantación de un catéter venoso semipermanente tipo Hickman o similar se ha convertido en un procedimiento fundamental en el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda, ya que están concebidos para un uso prolongado y permiten la administración de quimioterapia, nutrición parenteral, hemoderivados, antibioterapia así como la fácil obtención de muestras para hemocultivos y demás determinaciones analíticas.

Para controlar la emesis secundaria a la quimioterapia, la metoclo-

pramida en dosis altas (2-3 mg/kg) es altamente eficaz en la mayoría de los pacientes, aunque la posibilidad de reacciones distónicas no la hacen idónea para los niños o los adolescentes. Otras alternativas eficaces son: corticoides a altas dosis (dexametasona, metilprednisolona), fenotiazidas (clorpromazina), butirofenonas (haloperidol, droperidol) y bloqueadores de los receptores 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrona, granisetrona). A menudo se emplea lorazepam para reducir la ansiedad como tratamiento coadyuvante de la metoclopramida.

Aunque los protocolos terapéuticos en la LLA son diversos, en el diseño de la mayoría de ellos se reconocen las siguientes fases: inducción a la remisión y tratamiento posremisión o de continuación. Este último por lo general consta de consolidación, mantenimiento, profilaxis del SNC y tratamiento de intensificación que, eventualmente, puede apoyarse en un rescate mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

### Los síntomas de presentación en las leucemias agudas generalmente representan la consecuencia del fracaso de la hematopoyesis normal con hemorragia, palidez y fiebre

#### *Leucemia aguda no linfoblástica*

El primer objetivo es la desaparición de toda evidencia de enfermedad. Debido a la intensidad y toxicidad de la quimioterapia, no se puede administrar a los pacientes de edad muy avanzada o cuando existe una alteración grave de las funciones vitales, ya que provocaría una mortalidad muy elevada. En estos casos hay que recurrir a la monoquimioterapia, con fines paliativos. Una vez alcanzada la desaparición de la enfermedad se aplican medidas destinadas a evitar las recaídas leucémicas. Éstas

consisten en la administración de quimioterapia o en la práctica de un trasplante de médula ósea.

El tratamiento de inducción consiste en la combinación de varios fármacos con actividad antileucémica demostrada. Las pautas que incluyen un antraciclínico, que se administra 3 días, y Ara-C durante una semana, permiten obtener la remisión completa en el 60-85% de los pacientes. La daunorubicina y la doxorubicina (adriamicina) son igualmente útiles. Sus dosis oscilan entre 30 y 60 mg/m<sup>2</sup>. En varios trabajos se recomienda la administración de Ara-C en perfusión continua de 24 h en dosis de 100 o 200 mg/m<sup>2</sup>. No procede prolongar la perfusión más de 7 días, ya que el posible aumento de eficacia antileucémica es contrarrestada por la mayor mortalidad debida a toxicidad. La sustitución del antraciclínico por m-Amsa (100-150 mg/m<sup>2</sup> durante 3-5 días) o mitoxantrona (10-12 mg/m<sup>2</sup> durante 3-5 días) proporciona resultados similares a los de las pautas descritas. La administración de Ara-C en dosis elevadas (hasta 3 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas durante 4-6 días), sólo o con otros citostáticos, también permite alcanzar la remisión completa en una proporción elevada de pacientes.

Recientemente se ha introducido un nuevo citostático, la idarubicina, que asociada a Ara-C parece proporcionar mejores resultados que la pauta daunorubicina y Ara-C. Así, en estudios aleatorios la proporción de remisiones completas con daunorubicina y Ara-C fue del 58%, mientras que con la asociación de idarubicina y Ara-C osciló entre el 70 y el 80%.

#### *Tratamiento con trasplante de médula ósea (TMO)*

El TMO alogénico realizado en la primera remisión completa constituye la mejor alternativa terapéutica en pacientes con LNLA menores de 40 años con un hermano HLA idéntico. En tal situación, el 40-60% de los enfermos alcanza largas supervivencias libres de enfermedad (probables curaciones). Algunos autores atribuyen los mejores resultados del TMO frente a la quimioterapia a una selección favorable de los casos trasplantados. Sin embar-

go, es conveniente destacar que, si bien los resultados de la quimioterapia son dispares entre diferentes grupos (10-40%), los resultados del TMO alogénico se reproducen con homogeneidad en la mayoría de los estudios (40-60%).

Cuando en pacientes con LNLA tratados con quimioterapia se produce una recaída se puede conseguir una segunda remisión en la mitad de los pacientes pero menos del 10% de los casos la mantienen a largo plazo. En este caso, el TMO alogénico consigue alrededor de 20-40% de largas supervivencias y es una indicación no discutida. Algunos grupos prefieren trasplantar estos casos sin inducir una segunda remisión. En pacientes con enfermedad más avanzada (tercera remisión o resistencia), el TMO alogénico consigue largas supervivencias en el 10-20% de los casos.

El 25-45% de los pacientes trasplantados en primera remisión recaen, casi siempre en los primeros 24 meses posTMO. Este porcentaje se eleva hasta un 45-80% en los trasplantados en segunda remisión, con enfermedad activa y/o refractaria.

Por otra parte, cuando se consideran todos los pacientes diagnosticados, es evidente que sólo una minoría llega a ser sometida a un TMO alogénico, debido a las limitaciones de edad y a la necesidad de disponer de un donante HLA idéntico. Estos datos destacan la necesidad de mantener una actitud abierta a nuevas aportaciones en el tratamiento de la LNLA.

En este contexto se sitúa el TMO autólogo, que es actualmente la mayor alternativa terapéutica para pacientes jóvenes con LNLA en primera remisión que carecen de un donante adecuado o para los mayores de 40 años. Este procedimiento consigue alrededor de un 20-55% de largas supervivencias libres de enfermedad y, aunque sus resultados son más heterogéneos que los del TMO alogénico, son también superiores a los de la quimioterapia. Cifras similares se consiguen con el TMO singénico (TMO alogénico entre gemelos).

La probabilidad de recaída tras el TMO autólogo es mayor que con el TMO alogénico. En pacientes en primera remisión oscila entre el 40-60%. Si el TMO autólogo se realiza en segunda remisión o en enfermedad más avanzada los porcentajes de supervivencia libre de enfermedad disminuyen de forma progresiva y la tasa de recaídas se incrementa.

La utilidad del purgado medular (eliminación de células blásticas de la médula ósea perfundida) es discutible. Datos recientes, que implican la contaminación medular como causa de recaídas posteriores, abogan a su favor. El purgado medular se realiza mediante fármacos citostáticos con acción preferente sobre las células blásticas (mafosfamida) o con anticuerpos monoclonales.

La realización de un TMO alogénico no emparentado histocompatible (médula ósea de donantes no familiares, procedentes de bancos internacionales) o de un TMO alogénico parcialmente compatible (fenotípicamente idéntico o con una disparidad HLA) de donante familiar es otra alternativa en los casos de LNLA con alto riesgo de recaída en los que el TMO autólogo estándar no ofrezca expectativas de curación. □