



Reunión familiar de la Organización Alemana de Padres de Niños con LMC 2019

- Cornelia Borowzack - (Traducción de Toni Montserrat)

Del 31/05/2019 – 02/06/2019 los miembros de la Organización Alemana de Padres para Niños con LMC se reunieron en Dortmund. 20 familias siguieron la invitación del primer presidente Ullrich Duckstein y su esposa. Para muchos de ellos fue una reunión, pero para 3 familias fue el primer contacto personal con otros padres afectados después del diagnóstico de LMC de su hijo.

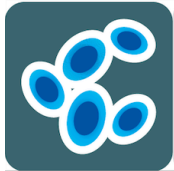
Sólo para niños

Después de una cena conjunta, los jóvenes pacientes de LMC y sus hermanos se reunieron con los oradores. En una mesa redonda sin sus padres, tuvieron la oportunidad de hacer preguntas y hablar sobre sus preocupaciones y necesidades. Pero también el Prof. Meinolf Suttorp, experto en LMC, (recientemente jubilado) para niños y adolescentes de la Universidad Hospital de Dresde, Alemania, el Prof. Markus Metzler y Verena Hildebrand, director del estudio y médico del estudio del Hospital Universitario de Erlangen, Alemania, aprovecharon la oportunidad para aprender de las experiencias de los niños y adolescentes. Los efectos secundarios, las interacciones de los TKI con estimulantes, la interrupción de la terapia y el cumplimiento son temas que preocupan a los pacientes jóvenes con LMC.

Diversión e intercambio de conocimientos el sábado

El sábado por la mañana temprano, los niños y niñas se dirigieron al Movie Park en Bottrop, donde disfrutaron de paseos salvajes en montaña rusa y atracciones espeluznantes. Los pequeños pasaron el día soleado con Claudia Duckstein en el Westfalenpark.

Para los padres, la formación continua estaba en la agenda. El Prof. Suttorp explicó los fundamentos de la LMC y las diferencias entre la LMC de un niño y la de un adulto. La LMC en niños menores de 18 años es muy rara y representa menos del 10% de todas las enfermedades de LMC y menos del 3% de todas las leucemias pediátricas. Es extremadamente raro en niños menores de 1 año, 0.07 de 100,000 casos nuevos por año en niños menores de 14 años y 0.12 en adultos jóvenes. La edad media de diagnóstico es de 11 años y hay más niños que niñas afectados. Mientras que el 90-95% de los adultos son diagnosticados en fase crónica, es del 85% para niños y adolescentes, el 15% ya están en crisis de aceleración o explosión. Los pacientes jóvenes muestran un mayor número de leucocitos y trombocitos que los adultos, también el bazo está más agrandado.



El principio del fin: cuándo y cómo interrumpir la terapia TKI

Si la LMC ya no es detectable bajo la terapia TKI, se denomina curación funcional. Los pacientes que interrumpen la terapia se encuentran en remisión sin terapia (TFR). Debido a los fuertes efectos secundarios de los medicamentos y a la falta de experiencia a largo plazo después de décadas de uso, también es el objetivo de los pacientes jóvenes detener la terapia después de un período de tiempo definido. Las experiencias en este punto surgieron de los estudios de parada de adultos demuestran la viabilidad de una interrupción segura después de alcanzar una remisión molecular profunda.

La duración mínima recomendada de la terapia difiere para los diferentes TKIs, de modo que, de forma conservadora se recomiendan criterios formulados para la discontinuación fuera de los estudios clínicos.

La disponibilidad de una PCR cuantitativa precisa, sensible y estandarizada internacionalmente, la disponibilidad rápida y la evaluación inmediata de los resultados de la PCR, la implementación de la PCR cada 4-6 semanas y los planes estructurados de intervención y la reanudación de la terapia debido a un aumento de los valores de BCR-ABL son los prerrequisitos institucionales para una interrupción de la terapia. El Prof. Metzler mencionó los criterios de apoyo para decidir un intento de discontinuación:

1. se cumplen los requisitos institucionales
2. el paciente no fue asignado a un grupo de alto riesgo en el momento del diagnóstico
3. transcripciones típicas de b2a2 o b3a2 BCR-ABL o transcripciones atípicas que pueden ser cuantificadas en 4,5 pasos de registro
4. fase crónica de la LMC
5. respuesta óptima a la terapia de primera línea
6. duración de la terapia TKI por más de 5 años
7. MR4.5 ha sido alcanzado
8. remisión molecular profunda y sostenida (MR4 o MR4,5) durante más de 2 años, determinada en un laboratorio normalizado certificado

También mencionó aspectos que deberían considerarse en la práctica, por ejemplo, la terapia de mantenimiento con interferón después de la interrupción de la TKI podría ser una forma de mejorar la estabilidad de la remisión después de la interrupción. El hecho de que alrededor del 30% de los pacientes puedan desarrollar un síndrome de abstinencia, que es un síndrome inflamatorio agudo en el que el dolor muscular y articular son los principales síntomas, debe ser comunicado. En la mayoría de los casos, la gravedad del síndrome disminuye en unas pocas semanas. Se pueden administrar medicamentos antiinflamatorios y/o corticoesteroides para tratar los síntomas.

Detener el tratamiento trae ventajas, pero también desventajas. El aspecto más importante es la perspectiva de una remisión libre de drogas sostenida, otro es la prevención de eventos adversos. Las desventajas son la incertidumbre sobre el éxito esperado. Si se pierde la remisión hematológica, la terapia se reanuda desde el principio.

Tanto el síndrome de abstinencia como los controles estrictos pueden ser muy estresantes para el paciente y sus familiares. Cada interrupción de la terapia es una decisión individual en la que hay que sopesar cuidadosamente los "Pro's y Con's".



A pesar de que una interrupción de la terapia es ahora un objetivo que tanto médicos como pacientes buscan, el Prof. Metzler enfatizó que, de cada 100 pacientes, sólo el 50% logra una remisión molecular profunda y que se puede considerar la posibilidad de una interrupción. Sólo 10 de cada 100 pacientes dejan de tomar medicamentos. El número es aún menor en el caso de los niños y adolescentes. En el estudio Paed-II, 7 de cada 140 pacientes pudieron dejar el tratamiento con TKIs, y 5 de ellos tuvieron que comenzar la terapia de nuevo. El tiempo de seguimiento de los dos pacientes que pueden dejar el tratamiento con éxito es de 6 y 4 años y medio. Hasta ahora sólo el 28% de los pacientes jóvenes han podido dejar el tratamiento con éxito, mientras que el 45% de los adultos siguen sin terapia (estudio EURO-SKI).

Las recurrencias ocurren generalmente dentro de los primeros 6 meses, pero también se han observado después de más de dos años. Todavía no se pudo demostrar si el TKI prescrito (imatinib, nilotinib o dasatinib) juega un papel en el éxito de la interrupción. Las comparaciones directas con la interrupción después de diferentes pre terapias todavía están en curso. Hasta ahora, no hay evidencia de que sea importante debido a que se logra una remisión molecular profunda de TKI.

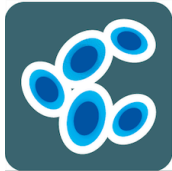
Después de reiniciar la terapia, todos los pacientes volvieron a responder al tratamiento. La interrupción del tratamiento, incluso más de una vez, es segura, pero deben cumplirse los criterios mencionados anteriormente, así como un seguimiento minucioso. No existe una certeza absoluta sobre la seguridad de la interrupción durante décadas. Lo mismo se aplica a los posibles efectos secundarios a largo plazo de una terapia de por vida.

Si se considera una interrupción de la terapia, es importante determinar antes de la interrupción qué estrategia se debe seguir si se debe reanudar la terapia.

Fatiga - no sólo después del almuerzo

Para los niños y adolescentes con cáncer, la fatiga disminuye cada vez más las fuerzas del paciente y se sienten cada vez más exhaustos. Estos cambios pueden ser diversos, dependiendo del carácter del niño, el tipo de enfermedad y tratamiento, el entorno local y social y la cultura familiar. La fatiga puede ocurrir durante un corto período de tiempo (aguda), en fases o convertirse en sostenida (crónica). A veces los pacientes también pueden mostrar cambios de personalidad en el curso de un proceso de fatiga. La fatiga crónica es un síntoma y no debe confundirse con el síndrome de fatiga crónica (SFC) o la encefalomiélitis miálgica. Existen factores predictivos para que los niños y adolescentes con cáncer desarrollen fatiga:

1. Factores ambientales como la falta de rutina diaria, el malestar familiar, los tiempos de espera para las consultas médicas, las conversaciones agotadoras y las decisiones difíciles.
2. Situación personal (por ejemplo, durante la hospitalización, entornos desconocidos, ansiedad, depresión, aburrimiento)
3. Antecedentes familiares y cultura (en relación con el manejo de la enfermedad, el dolor, la debilidad, etc.)
4. Factores de estrés relacionados con el tratamiento (terapias intensivas y agotadoras y sus efectos secundarios, trastornos nutricionales/pérdida de peso, anemia, cambios metabólicos).



La fatiga puede aparecer con todos los TKI. Casi no hay enfermedad y no se deja de observar fatiga por medicamentos. La fatiga generalmente mejora, pero puede persistir. En cualquier caso, las causas médicas como la anemia o la disfunción tiroidea deben ser excluidas y tratadas en consecuencia. El tipo y la intensidad del tratamiento de la fatiga deben decidirse de forma individual. Una consulta personal, el manejo del estrés, la meditación y el yoga pueden ser útiles. El tratamiento farmacológico sólo puede aplicarse en caso de causas apropiadas (ansiedad, depresión, trastornos nutricionales, complicaciones hemorrágicas). Aunque los psicoestimulantes tendrían un efecto estimulante, pero también tendrían fuertes efectos secundarios como nerviosismo, insomnio, dolores de cabeza y náuseas.

El uso a corto plazo de esteroides tendría un efecto antiinflamatorio y puede reducir la fatiga, pero hasta ahora no se ha demostrado ningún beneficio real. El profesor Metzler es bastante crítico con los suplementos dietéticos. Las terapias no farmacológicas incluyen una rutina diaria regular (con horas fijas de descanso y sueño, comidas regulares, fases regulares de actividades adaptadas a los puntos fuertes y capacidades del niño y contacto regular con hermanos, parientes, amigos y otros cuidadores), apoyo psicosocial y actividad física.

La calidad de vida también puede verse afectada por otros eventos adversos, que varían de TKI a TKI. Los pacientes deben ser informados sobre las ventajas y desventajas de los diferentes medicamentos. La selección de la ICP preferida individualmente se basaría en la eficacia y la gama de efectos secundarios, teniendo en cuenta los factores de riesgo individuales. En particular, los pacientes mayores con factores de riesgo cardiovascular pueden tener ventajas sobre el dasatinib o el nilotinib, los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas pueden tener ventajas sobre el dasatinib y los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica pueden tener ventajas sobre el bosutinib.

Imatinib:

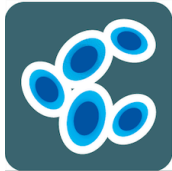
- se asocia con efectos secundarios a largo plazo de leves a moderados que pueden afectar significativamente la calidad de vida. Estos incluyen calambres musculares, diarrea, aumento de peso, fatiga, edema periférico y periorbitario, dolor de huesos y articulaciones, náuseas y otros.

Dasatinib:

- se asocia con el riesgo de derrame pleural y, por lo tanto, debe evitarse en caso de insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar e hipertensión arterial no tratada.
- tiene la rara complicación de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), por lo que los pacientes con HAP preordenados deben recibir una terapia TKI alternativa.
- El dasatinib inhibe la función plaquetaria, por lo que los pacientes con anticoagulación oral tienen un mayor riesgo de hemorragia.

Nilotinib:

- indica hiperglucemia en pacientes de alto riesgo, por lo que se recomienda precaución en casos de diabetes mellitus mal controlada.
- debe tomarse con el estómago vacío debido a una absorción más rápida con alimentos ricos en grasa.
- Se ha asociado con efectos secundarios vaso constrictivos y vasculares obstructivos como la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares y las enfermedades obstructivas arteriales y se debe utilizar después de una reducción significativa de los factores de riesgo (tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus).



Bosutinib:

- se asocia con un aumento de la toxicidad hepática y una mayor tasa de diarrea, especialmente durante la fase inicial de la terapia.
- Los pacientes con trastornos preexistentes del sistema de órganos deben ser tratados con precaución.
- Los pacientes deben estar bien informados sobre la gravedad y la cinética de estos efectos secundarios y se deben seguir los regímenes de ajuste de dosis establecidos.

Retraso del crecimiento bajo tratamiento de TKIs - un tema difícil

Cada 7 años, todo el esqueleto humano se renueva completamente mediante procesos de construcción ósea y degeneración. Estos procesos están en equilibrio. Bajo la terapia TKI, se observó en niños un retraso en el crecimiento causado por la influencia del medicamento en el metabolismo óseo. Todavía no se ha aclarado por qué estas retardaciones del crecimiento son mucho más pronunciadas en algunos niños que en otros.

Una cuarta parte de los niños tienen trastornos de crecimiento particularmente graves. Especialmente en familias con gemelos idénticos, las diferencias en el crecimiento son muy notables y a menudo se convierten en una carga psicológica para los niños. La edad ósea es a menudo inferior a la edad biológica, lo que da esperanzas de mejorar el crecimiento durante la pubertad.

En el modelo de ratón, se demostró que la densidad ósea también se ve afectada por la TKI. Por lo tanto, el Prof. Suttrop recomienda que los niños hagan mucho ejercicio para aumentar la masa ósea y acumular reservas en una etapa posterior.

En el modelo de ratón, el bosutinib muestra un menor impacto en el crecimiento óseo y parece tener un menor impacto en el metabolismo óseo.

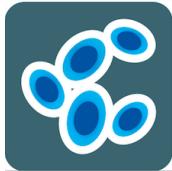
Medicamentos genéricos - ¿más baratos y de igual calidad?

Los medicamentos genéricos son medicamentos subsecuentes que salen al mercado después de que se termina la protección de la patente. Ambos, genéricos y originales, se basan en el mismo ingrediente activo en la misma cantidad y forma de dosificación, pero pueden diferir en términos de excipientes y su aspecto.

Los medicamentos genéricos se ofrecen a un costo mucho menor porque se elimina el enorme esfuerzo que implica el desarrollo de medicamentos. El profesor Suttrop señala, sin embargo, que la normativa europea tolera una fluctuación del 10% en el contenido de ingredientes activos, lo que puede causar problemas, especialmente en los niños, donde la dosis se calcula en función de la superficie corporal.

Para 400 mg de imatinib, una variación del 10% significa un rango tolerado de 360 mg (90% de sustancia activa) a 440 mg (110%). Es concebible que un ingrediente menos activo lleve a una respuesta peor. Si la cantidad de ingrediente activo aumenta, puede provocar efectos secundarios más fuertes.

Otras diferencias entre el preparado original y el genérico se encuentran en el principio activo (isoformas cristalinas, gránulos amorfos, microencapsulación), por impurezas, diferentes excipientes,



la presión de prensado durante la producción, la cáscara de la tableta, el material de la cápsula y la divisibilidad.

Sin embargo, los genéricos fabricados en Alemania no diferirían de la preparación original. Sin embargo, el Prof. Suttorp recomienda no cambiar un genérico más de una vez al año (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pbc.27431>).

Fibrosis de la médula ósea en la LMC: ¿con qué frecuencia y cómo examinarla?

Es una proliferación patológica del tejido conectivo (fibrosis) en la médula ósea. Se diagnostica con la ayuda de un punzón de hueso, una punción de médula ósea no es suficiente. Este examen debe realizarse con un diagnóstico. Si se ha diagnosticado fibrosis, el examen debe repetirse después de 6 meses, posiblemente una tercera vez después de 12 meses. Durante la terapia con TKI's debe ser suprimido y ya no detectable.

Discapacidad severa

Se afirma repetidamente que el grado de discapacidad severa con LMC se decide de forma muy arbitraria. El Prof. Suttorp y la Asociación de Padres no están de acuerdo con esta acción de las autoridades. Quieren desarrollar una carta de posicionamiento que será escrita por los expertos en LMC pediátrica porque la clasificación de los pacientes jóvenes con LMC se basa actualmente en criterios completamente erróneos. Esta carta se presentará en la próxima revisión de la Ordenanza sobre asistencia médica (VersMedV). Esta ordenanza contiene como anexo los "Principios de Atención Médica", en base a los cuales se determina el grado de invalidez (GdB) y el grado de las consecuencias de los daños (GdS). Se espera que la carta conduzca a una clasificación más justa y uniforme de los niños y adolescentes.

Estructura y posibilidades de los ensayos de LMC en niños

Verena Hildebrand dio una visión completa del trabajo con el registro PAED II, que incluye aproximadamente a 230 pacientes alemanes. Para garantizar un diagnóstico y tratamiento óptimos, es muy importante recopilar los datos clínicos de todos los casos que ocurren en Alemania en un registro, evaluarlos y ponerlos a disposición de los hematólogos pediátricos. El centro de estudios, por ejemplo, puede dar recomendaciones sobre la terapia, la dosis de la medicación, un cambio necesario de medicación o el momento adecuado para interrumpir la terapia. La participación en el registro es voluntaria y puede interrumpirse en cualquier momento. Los datos también deben transmitirse al centro de estudios después de los 18 años.

Reflexiones finales

La reunión de padres de este año fue una vez más un evento exitoso, después de que todos los participantes pudieron regresar a una vida familiar normal fortalecida. Los niños y jóvenes experimentaron horas de despreocupación, olvidando sus preocupaciones por un corto tiempo. Al mismo tiempo, tuvieron la oportunidad de intercambiar ideas con otros jóvenes afectados y con los expertos. En las conferencias, los padres fueron informados sobre los últimos hallazgos en el manejo de la LMC y la terapia actual. Durante las dos tardes y las pausas, se intercambiaron experiencias. Las conversaciones dan valor y esperanza.

La reunión familiar de este año fue posible gracias al apoyo financiero de la asociación "Löwenkinder" y de la empresa Novartis. Muchas gracias por ello.