

Hematología, un futuro ligado a la inmunoterapia, la terapia génica y la Medicina Personalizada

Publicado el: 27-02-2018

Frente a la idea más tradicional de la Hematología casi como mera hematimetría, la SEHH, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, centra sus esfuerzos de gestión en intentar que la especialidad abarque sus múltiples campos dentro de una unidad funcional reconocida, con especialistas específicos y con el objetivo primordial de dar la mejor atención al paciente hematológico

Con la idea clave “Avanzando en el cuidado del paciente hematológico”, bajo el lema “La Hematología, pionera en innovación”, la SEHH pretende mostrar a la opinión pública los principales avances en terapias hemato-oncológicas y acelerar la traslación a la práctica clínica. La meta final es lograr que las técnicas innovadoras sean incluidas cuanto antes en las prestaciones del SNS.

Para superar el riesgo de enclaustrar la Hematología casi como mera hematimetría, la SEHH-Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia centra su actividad en que los múltiples campos de la especialidad (oncología hematológica, inmunoterapia, riesgos cardiovasculares, transfusiones de sangre y trasplantes de médula ósea, anticoagulantes ACOD, conseguir sangre artificial...) no se disgreguen ni diluyan en otras áreas de atención sanitaria, sino que la atención prestada al paciente hematológico sea la mejor posible dentro de una unidad funcional donde se cuente con acceso a los avances médicos, se fomente la investigación y se disponga de especialistas bien formados y cualificados en el tratamiento de las enfermedades hematológicas.

Precisamente con la idea clave “Avanzando en el cuidado del paciente hematológico”, este año bajo el lema “la Hematología, pionera en innovación”, se quiere destacar que los hematólogos marcan posición de liderazgo en la aplicación clínica de la inmunoterapia en la lucha contra los diferentes cánceres hematológicos. El objetivo de la SEHH es precisamente mostrar a la opinión pública los principales avances que están ya utilizando o investigando para trasladar con rapidez a la clínica, especialmente en el tratamiento de las hemopatías malignas (cánceres hematológicos), pero también del déficit de hierro y anemias, de la administración de Anticoagulantes Orales de Acción Directa-ACOD, de los trasplantes de médula ósea y, a largo plazo, las investigaciones centradas en la obtención de sangre artificial. Con el objetivo final de que los gestores sanitarios incluyan cuanto antes estas técnicas en las prestaciones sanitarias del SNS.

Leucemia linfoblástica aguda-LLA, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, mieloma múltiple asintomático, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, síndromes mielodisplásicos... son algunas de las patologías severas de la sangre donde los hematólogos combinan la prevención y el diagnóstico con la esperanza de un pronóstico cada día más halagüeño en calidad de vida y de supervivencia. “En el progreso del tratamiento de estas hemopatías malignas destacan por un lado la terapia de precisión dirigida a dianas moleculares, bien aislada bien en combinación con fármacos tradicionales, y por otro, los avances en inmunoterapia”, remarca el doctor Jorge Sierra, presidente de la SEHH.

Prevención, diagnóstico y tratamiento

Aunque el “mejor prevenir que curar” sea también el deseo de los hematólogos, la prevención en este campo es precisamente un reto pendiente. “Los cánceres sanguíneos son, en general, consecuencia de mutaciones o reordenamiento génicos adquiridos que no dominamos por ahora”, señala el doctor Sierra. “Aunque sí se han descubierto algunas características genéticas en células germinales hematopoyéticas que predisponen al desarrollo de algunas leucemias, por ejemplo en la leucemia mieloide aguda”, tal y como explica el doctor Pau Montesinos, del Grupo Español de Leucemia Aguda Mieloblástica. Cambios genéticos que también se han ligado a muchas neoplasias hematológicas y a su desarrollo cuando se combinan con eventos moleculares específicos. “Algunos de estos aspectos de la etiología genética se están poniendo de manifiesto al aplicar técnicas innovadoras como la secuenciación masiva de nueva generación–NGS”, se abre a la esperanza el doctor Sierra.

En lo que atañe al diagnóstico, los rápidos avances en genómica hacen que lo más reseñable sea la nueva clasificación de las neoplasias mieloides y linfoides que ha publicado la OMS. En ella, al socaire de esos avances, se reconocen síndromes específicos nuevos y otros frontera con diferentes patologías, como sería el caso de las neoplasias mielo-proliferativas crónicas.

Acerca del pronóstico de estas patologías oncológicas lo más reseñable es el reciente descubrimiento de marcadores moleculares, “como por ejemplo el TARC o CCL17 que regulan la actividad celular T en el linfoma de Hodgkin”, según señala el doctor Ramón García Sanz, que ayudan a predecir la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Así mismo, en muchas de estas enfermedades hemato-oncológicas resulta clave, en la predicción del pronóstico del paciente, la enfermedad mínima residual medida por secuenciación masiva, como por ejemplo en la leucemia aguda linfoblástica en la que, según los estudios del Dr. Josep M. Ribera, “la alteración del gen IKZF1 o Ikaros comporta un pronóstico desfavorable”; o por citometría multiparamétrica en el mieloma múltiple, donde, como añade el doctor Juan José Lahuerta, puede ser decisiva, no sólo como pronóstico sino como herramienta terapéutica; o por técnicas PET-TC que resultan clave en la predicción del pronóstico del paciente de linfoma de Hodgkin, en especial tras terminar el tratamiento de quimioterapia.

A la hora de hablar de los tratamientos, en la batería de terapias se da un importante aumento en fármacos más eficaces y con menos efectos secundarios. Son parte de la terapia de precisión dirigida a dianas moleculares, bien sola o bien en combinación con fármacos tradicionales. Se han descubierto y aplicado nuevos y mucho más eficaces inhibidores de la tirosina quinasa como el ponatinib contra la LLA o ibrutinib contra la leucemia linfocítica crónica LLC y la Macroglobulinemia de Waldenström o la leucemia mieloide aguda (LMA) o la incorporación de bosutinib y ponatinib al arsenal terapéutico contra la leucemia mielode crónica (LMC), o nivolumab y pembrolizumab que permite que sean las propias células inmunitarias del paciente las que eliminen las células linfomatosas en el linfoma de Hodgkin, que también puede ser tratado con brentuximab que además sirve para prevenir su aparición.

Son ejemplos de avances que van más lentos de lo deseado. “A veces por razones puramente administrativas, pues mientras el bosutinib ya ha conseguido precio de autorización en el Estado español, el ponatinib sigue en espera, haciendo de España el único país de Europa donde continúa siendo de uso compasivo”, se queja el doctor Juan Luis Steegmann, del grupo LMC. De todos modos, en este campo el propio doctor Steegmann muestra su esperanza porque estos quimioterápicos nuevos son mucho más eficaces que los antiguos citostáticos, por lo que “parece evidente que la discontinuación de inhibidores de la tirosina quinasa en pacientes con respuesta molecular completa prolongada puede ser una opción rutinaria en un futuro muy próximo”.

Esperanza en la que va más allá el doctor Lahuerta, que señala que “los nuevos fármacos con singulares mecanismos de acción más eficaces que la quimioterapia convencional permiten una drástica mejoría en los períodos libres de enfermedad y en consecuencia de supervivencia; hasta el punto de ser lícito asegurar que algunos o muchos de los pacientes tratados en la actualidad alcanzarán su curación”. Otra vía farmacológica es la de los inhibidores de proteínas antiapoptóticas, caso de la BCL2 eficaz contra la LLC.

Pero quizá el campo de avance que parece más prometedor sea el de los tratamientos de inmunoterapia, en el que están encontrándose muchos nuevos anticuerpos monoclonales inhibidores de la inmunotolerancia celular linfocitaria al tumor. Rituximab, inotuzumab, ozogamicina o blinatumomab son anticuerpos monoclonales investigados para enfrentarse a la LLA. “Con esta batería inmunológica se está impulsando la terapia celular con células NK y T, en las que los resultados con linfocitos T CAR están siendo espectaculares, especialmente en niños y jóvenes con leucemia linfoblástica de línea B que habían resistido a tratamientos previos”, explica el presidente de la SEHH, añadiendo: “puedo afirmar que el tratamiento con linfocitos T CAR es prometedor y su desarrollo está garantizado en este mismo año”.

Terapia CAR

“El uso de la terapia CAR en el tratamiento de neoplasias refractarias es un hito de la especialidad en 2017-2018”, resaltaba José Ángel Hernández, del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Infanta Leonor, de Madrid. “La Hematología debe ocupar una posición de liderazgo en la aplicación clínica de la terapia CAR, Chimeric Antigen Receptor, contra los cánceres de sangre, cuyo primer tratamiento (CAR-CD 19) acaba de ser aprobado en Estados Unidos para utilizar en los enfermos de LLA”, señala, por su parte, el doctor Álvaro Urbano Ispizua, director del Instituto de Hematología y Oncología del Hospital Clínic de Barcelona y coordinador del Grupo Español CAR. Este grupo, creado con vocación multidisciplinar, lidera a los hematólogos en el desarrollo de esta inmunoterapia basada en la modificación genética de los linfocitos T del propio paciente para que destruyan las células malignas. “En el Hospital Clínic de Barcelona ya hemos iniciado el ensayo clínico con el CAR-CD 19, preparado íntegramente en este hospital junto con la Universidad de Barcelona, tanto para el tratamiento de la LLA como de linfoma no-Hodgkin”. Se está a la espera de que en breve publiquen los resultados “que por el momento son muy prometedores”, señala el Dr. Urbano.

El Grupo Español CAR se erige como la mejor plataforma para programar, desarrollar e implementar este innovador tratamiento en España, “y ahora, además, tenemos la responsabilidad clínica asistencial de que la terapia CAR en sus diferentes modalidades esté cuanto antes a disposición de los pacientes y de que sea incluida en los servicios del SNS en la medida que se vaya confirmando sus eficacia”, señala el experto.

HARMONY, red europea de excelencia

Fármacos novedosos, terapias dirigidas de precisión, anticuerpos monoclonales, inmunoterapia, terapia CAR... con estos avances en la mano, la SEHH aboga decididamente por acelerar el acceso a ellas de los pacientes hemato-oncológicos, y este es uno de los objetivos de HARMONY, enmarcado en el Programa H2020 de la UE que se está desarrollando con la coordinación del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAI) y bajo la dirección de dos hematólogos: su coordinador Jesús M^a Hernández Rivas, del Servicio de Hematología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, y Guillermo Sanz, hematólogo del Hospital Universitario La Fe de Valencia. “HARMONY es un proyecto ambicioso que quiere desarrollar el mapa del cáncer hematológico en Europa para identificar nuevos tratamientos más eficaces”, remarca el doctor Hernández Rivas. Con HARMONY se pretende reunir, integrar y analizar la

máxima cantidad de datos de pacientes de una serie de fuentes de alta calidad.

Para tan ambicioso plan se utiliza la tecnología “big data”, capaz de analizar grandes cantidades de datos, discriminando además los que son valiosos de los que no lo son. “Aplicada al ámbito sanitario, será un paso decisivo hacia la Medicina Personalizada, favorecerá la investigación y desarrollo de fármacos más eficaces, acortará el tiempo de traslación de las investigaciones a clínica/paciente y marcará las necesidades reales de cada uno de los fármacos específicos a cada hemato-oncopatología”, indica el experto, remarcando la enorme dimensión del proyecto: “reuniremos y analizaremos los datos de los pacientes de más de 70.000 enfermedades de 20 países e incluiremos a todos los interlocutores que forman parte del proceso sanitario”.

Porque, aunque los hematólogos sean los líderes de este proyecto, en él se engloba a pacientes, personal de enfermería, agencias reguladoras del medicamento, expertos en ética, economistas de la salud, estadísticos, informáticos, comunicadores de salud... Ya que la plataforma de este proyecto pretende “facilitar la toma de decisiones de los responsables administrativos y clínicos, ayudándoles a elegir en cada momento el tratamiento más adecuado para cada paciente”.

El déficit de hierro

Aunque la inmunoterapia y las terapias de precisión son los fulgores más candentes de la Hematología en el ámbito del “Avanzando en el cuidado del paciente hematológico”, la ferropenia o déficit de hierro (DH) es “la alteración nutricional más prevalente en el mundo y principal causa de anemia que afecta a todos los estamentos sociales y grupos de edad”, como señala el doctor J. Antonio García Erce, director del Banco de Sangre y Tejidos de Navarra, y no pueden pasar sin atención a sus novedades. La falta de hierro es un factor de riesgo y signo de alerta de muchas otras patologías, por lo que en los últimos años “ha sido reconocido como objetivo terapéutico, ya que afecta a la calidad de vida de pacientes con patologías inflamatorias crónicas, como a la de millones de mujeres, en quienes su prevalencia a partir de los 50 años es de 14,8 por ciento, frente al 1,1 en varones”, apunta el experto.

Otro aspecto importante es el tratamiento adecuado del DH, “con el objetivo de reducir el consumo de recursos sanguíneos y mejorar el pronóstico de cualquier paciente de cirugía, pues la ferropenia en estos pacientes aumenta el riesgo de infección”, ya que es la principal causa de transfusión sanguínea tanto evitable, “el 50 por ciento de las transfusiones podrían haber sido evitadas”, como inadecuada, “porque no deben programarse cirugías con anemia, sino primero tratar esta”. Además, el déficit de hierro es el principal motivo de rechazo de donantes potenciales de sangre por su elevada prevalencia, “lo que resulta preocupante”, se lamenta el experto del territorio con mayor índice de donantes de Europa y seguramente del mundo.

¿Cuándo llegarán los ACOD al SNS?

Otro asunto importante en el ámbito de la Hematología es el de los nuevos anticoagulantes. Frente a los tradicionales antagonistas de la vitamina K como la warfarina, unos nuevos Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD) que inhiben la trombina o directamente el factor Xa, como edoxabán, están demostrando igual o mayor eficacia, pero sobre todo menos riesgo y mayor facilidad de uso para los pacientes. Por eso, esta pregunta implícita de extrañeza que se hace el doctor Ramón Lecumberri, del Servicio de Hematología y Hemoterapia de la Clínica de la Universidad de Navarra, ya que al analizar los ACOD ve en ellos un importantísimo avance en el tratamiento contra la trombosis en pacientes con fibrilación auricular o tromboembolismo, por un lado por su eficacia probada, pero “sobre toda por su seguridad, porque inducen una notable reducción de complicaciones hemorrágicas graves”, explica el doctor Lecumberri. Por esto mismo, las principales guías médicas incluyen los ACOD como primera

opción terapéutica, “algo que en España no sucede, existiendo fuertes restricciones administrativas a su uso, con significativas diferencias entre autonomías, lo que genera inequidad en el acceso a estos fármacos”, critica el experto, añadiendo que “lo más doloroso es que estas barreras tienen un trasfondo económico no justificado”. Ni los posicionamientos de las asociaciones de pacientes ni la SEHH han tenido hasta ahora respuesta positiva del SNS.

En general, y a la hora de hablar de costes de los tratamientos, el doctor Urbano Ispizua apunta que “vivimos en una burbuja del coste de los fármacos, porque cuando se fija un precio habría que indicar con detalle cuáles son los costes antes de llegar a ese precio”. Y aboga para que participen en ello no solo las autoridades, sino también las farmacéuticas y las asociaciones científicas y de pacientes, para comprobar que el precio final es lo que ha costado ponerlo a disposición del paciente.

Las expectativas de curación impulsan los avances, pero hace falta dinero y los costes de investigación son elevados. “Las enfermedades malignas de la sangre demandan más de doce mil millones de euros anuales en la Unión Europea, y las no malignas, once mil millones”, indica el doctor Sierra. Aunque el cáncer y la Hematología solo supongan una pequeña proporción del gasto farmacéutico sí cree que se pueden hacer cosas para mejorar la financiación. “Mayor facilidad para acceder a los ensayos clínicos, reducir las limitaciones a las fórmulas aprobadas por la EMA, y sobre todo agilizar la disponibilidad clínica de los fármacos una vez son aprobados”, resalta el presidente de la SEHH. A los que habría que añadir “una adecuada financiación, eliminar trabas burocráticas y favorecer la equidad en el acceso”, como pide el doctor Lecumberri para disponer de los ACOD.

Relacionado con este punto, la coordinadora del Grupo Español de Linfomas (GELTAMO) propone una serie de buenas prácticas en favor de una mayor calidad en la investigación clínica de calidad. “En los últimos años ha ido aumentando el malestar entre los hematólogos por la creciente burocratización en los ensayos clínicos y por un crecimiento enorme y sin sentido del papeleo que no tiene nada que ver con la monitorización del proceso”. Se trataría de crear un consenso europeo para rehacer algunas directrices de buena práctica clínica que ahora ven excesivamente burocratizadas.

Mirando hacia el futuro

Mirar al futuro es alimentar esperanzas, pero conviene tener los pies en el suelo para que los sueños evolucionen a realidad y no se queden en quimeras. Como refiere el doctor Urbano, “los tratamientos de este siglo XXI son más eficaces, menos dañinos y con menos efectos secundarios, más fáciles de administrar pero mucho más costosos”. Podríamos poner como ejemplo los 475.000 dólares por paciente y año que cuesta en Estados Unidos la terapia CAR.

En investigación de laboratorio los pasos de la Hematología se dirigen por tres caminos novedosos: la aplicación de las técnicas de secuenciación masiva en toda la práctica clínica, la edición genética mediante CRISPR-Cas9 y, como algo más lejano pero no quimérico, las investigaciones dirigidas a obtener sangre artificial. En dos años se iniciarán investigaciones y para el 2023-2025 se esperan resultados.

En el ámbito clínico hematológico el incremento de la utilización de inmunoterapia y la terapia CAR-CD19 en el tratamiento de neoplasias refractarias son hitos que se van logrando, en opinión del doctor Hernández Rivas. Destacan otras novedades, como las terapias dirigidas y esquemas libres de quimioterapia, los tratamientos de vida media prolongada en el abordaje de la hemofilia, la terapia génica y su aplicación contra la degranulación, la seguridad en las transfusiones de sangre y en los trasplantes de médula ósea, la Medicina de Precisión en Hematología y, como un

nexo de todo ello, la utilización del “big data” para acercarse a una Medicina más personalizada, más eficiente y con menos riesgos, especialmente en el tratamiento de los tumores hematológicos.

El futuro ya es hoy si todos estos tratamientos llegan con fluidez y prontitud al paciente)

Donación de médula ósea

Cuando las terapias fallan o directamente no existen, el trasplante alóctono de médula ósea se presenta como una buena solución. Desde que en 2013 se pusiera en marcha el Plan Nacional de Médula Ósea, hay más de 340.000 voluntarios registrados y las donaciones han aumentado un 216 por ciento. “La solidaridad, las campañas de concienciación, el esfuerzo económico de las administraciones y la colaboración de las sociedades científicas como la SEHH son factores sumatorios que explican este incremento”, según el doctor Eduardo Martín, de los Servicios Médicos de la ONT-Organización Nacional de Trasplantes.

Pero al mismo tiempo alertan sobre las campañas espontáneas, porque propician una donación emocional, frente a los donantes más racionales y mejor informados que es lo que más se necesita, porque permiten realizar una previsión de su impacto, preparar los recursos adecuados y modular la demanda a la respuesta del Plan Nacional de Médula Ósea. “Es como el riego: mejor por goteo, sus efectos son paulatinos y se notan a medio-largo plazo”.

Fuente: <https://netsaluti.com>