

Programa Integral de Formación Continuada en Atención Primaria

TEMA 1

Algunos avances en hematología

J. Juncà Piera

Laboratorio de Hematología. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)



Temas disponibles en:
www.sietediasmedicos.com

Evaluación y diplomas en:
www.aulamayo.com

Cada tema está acreditado por el
Consell Català de Formació Continuada
de les Professions Sanitàries-
Comisión de Formación Continuada del
Sistema Nacional de Salud con
5,5 créditos



El médico de atención primaria como hematólogo

Coordinador: Dr. Jordi Juncà

Servicio de Hematología. Institut Català
d'Oncologia. Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

1. Algunos avances en hematología

SÓLO DISPONIBLES EN

www.sietediasmedicos.com

- Enfoque diagnóstico de las anemias
- Alteraciones en las pruebas de coagulación y tratamiento anticoagulante
- Importancia de la fórmula leucocitaria
- La transfusión de componentes sanguíneos
- Caso clínico interactivo

Una vez oí decir a un profesor titular de medicina que lo publicado hoy ya no será válido transcurridos cuatro años, porque nuevos conocimientos y tecnologías harán que quede obsoleto lo que hoy parece inamovible. Ciertamente, hay un punto de exageración en esta opinión, porque mucho de lo dicho permanece. En cualquier caso, es de agradecer que Ediciones Mayo haya decidido que se revise lo que se publicó en la anterior edición de este programa dedicado al médico de atención primaria, antes de que se rebasa el límite de cuatro años que el citado profesor indicaba como fecha de caducidad para casi todo.

Es mucho lo que ha cambiado, desde luego, y no sólo por los nuevos conocimientos, los nuevos fármacos, las nuevas tecnologías, sino también por los nuevos ámbitos en que se va a desarrollar la hematología, hasta hace poco una especialidad eminentemente hospitalaria, como se irá viendo en las páginas siguientes.

Hemostasia

Como se comenta en el tema dedicado a las alteraciones de las pruebas de coagulación y el tratamiento anticoagulante, uno de los avances más notables en los últimos años ha sido la aparición de los nuevos anticoagulantes orales, llamados a sustituir a los

actuales inhibidores de la vitamina K. Sin embargo, a sus ventajas, entre las cuales cabe destacar la falta de necesidad de un control periódico mediante las pruebas de coagulación, se contraponen hoy por hoy un inconveniente importante: su elevado precio. Si se tiene en cuenta que la población que potencialmente puede requerir anticoagulación oral no cesará de aumentar¹, los gastos derivados del empleo generalizado de los nuevos anticoagulantes orales serán de momento inasumibles.

Hablando de anticoagulación oral y de su control, uno de los aspectos que merece la pena comentar es el del control clásico de las antivitaminas K acenocumarol y warfarina. Históricamente, estas pruebas se realizaban en centros especializados, que solían ser los servicios de hematología de los hospitales de segundo y tercer nivel. Quizá por el aumento de la población tratada con estos medicamentos, quizá también por una «desacralización» de los intrínquilos de los procesos de control², la realidad es que poco a poco el control del tratamiento anticoagulante se ha ido derivando desde los hospitales terciarios hacia la asistencia primaria, excepto en aquellos casos en los que el ajuste de dosis puede ser difícil o en los que concurren circunstancias especiales.

Eritropatología

Desde el punto de vista de los estudios de serie roja, uno de los aspectos en que la medicina primaria se ha visto favorecida ha sido en la mejora de los contadores hematológicos, que no se limitan a proporcionar los parámetros habituales (hemoglobina, hematocrito, recuento de hematíes, índices eritrocitarios clásicos, amplitud de distribución eritrocitaria), sino que han ampliado sus prestaciones automáticas proporcionando de forma sistemática la cifra de reticulocitos y sus diversas fracciones y otros parámetros que hasta hace poco eran considerados «investigacionales», como los índices que detectan precozmente estados de ferropenia u otros déficits carenciales.

Uno de los mayores cambios poblacionales que se han dado en nuestro país en los últimos años han sido los movimientos migratorios, procedentes sobre todo de América Latina y del continente africano. Este flujo inmigratorio ha conducido, por un lado, a la emergencia en nuestro entorno de la enfermedad de células falciformes o drepanocitosis y, por otro, al aumento en la prevalencia de los síndromes talasémicos. Además, dado que las mutaciones responsables de los defectos talasémicos varían según el origen étnico del individuo, se ha ampliado considerablemente el abanico de lesiones moleculares respecto al de hace uno años.

La enfermedad de células falciformes puede resultar del estado homocigoto para la hemoglobina S (HbS) o del estado doble compuesto para la heterocigocia de HbS y HbC o de HbS y betatalasemia. Esta última combinación debe tenerse especialmente en cuenta en parejas en las que un miembro proceda de alguna región del área mediterránea, como es el caso de España, y el otro miembro proceda de algún país donde la HbS es prevalente, sobre todo países africanos y América Latina. Dadas las graves consecuencias de esta enfermedad y dados los riesgos potenciales de otras hemoglobinopatías, en varias zonas de nuestro país (Extre-

madura 2002, Madrid 2003, País Vasco 2011 y Comunidad Valenciana 2012) se han puesto en marcha programas de detección neonatal de hemoglobinopatías aprovechando la muestra que ya se viene utilizando para la detección neonatal de algunos trastornos metabólicos. Una de las últimas comunidades que se ha sumado a estos programas ha sido la catalana, tras los resultados obtenidos en una prueba piloto que muestra que la enfermedad de células falciformes es la segunda patología más frecuente de las cribadas en dicha comunidad. Además, estos resultados situarían a Cataluña como la comunidad del estado español con una mayor incidencia tanto de enfermos como de portadores de alguna hemoglobinopatía, con el impacto que esto conlleva en la detección de estas anomalías desde atención primaria.

Paralelamente, desde la Comisión Europea y a través de los programas de salud pública e investigación, se ha promovido el trabajo en red en el ámbito de las enfermedades raras con el objetivo de incrementar su conocimiento científico y concienciación pública. Un ejemplo de estas actividades con coordinación en nuestro país es la Red Europea de Anemias Raras y Congénitas (ENERCA) (www.enerca.org), que ofrece información actualizada sobre centros y profesionales europeos implicados en el diagnóstico y seguimiento clínico de estas enfermedades y realiza diferentes actividades formativas dirigidas a profesionales tanto hospitalarios como de atención primaria.

A escala nacional, otro ejemplo de trabajo en red es la catalana Catglobin (www.catglobin.cat), en la que colaboran 56 profesionales y que ofrece de manera pública los servicios asistenciales disponibles de 15 centros hospitalarios en la comunidad de Cataluña.

Neoplasias hematológicas

¿Qué se puede decir, en general, sobre el diagnóstico de las enfermedades malignas hematológicas desde el pun-

to de vista de la asistencia primaria? Aunque parezca que expresarlo así sea una banalidad, la verdad es que el diagnóstico de las entidades se ha complicado; o, mejor dicho, lo que sucede es que estamos asistiendo a un diagnóstico que se basa en un conocimiento cada vez más profundo de las alteraciones moleculares que subyacen a la aparición de una enfermedad concreta. Si retrocedemos un poco en el tiempo, comprobamos que hace apenas unos años un simple microscopio bastaba para diagnosticar la mayoría de enfermedades que hoy se muestran como algo mucho más diverso, proteiforme y complejo de lo que se imaginaba, y probablemente sólo estemos al principio de una nueva manera de diagnosticar unos procesos extraordinariamente complejos desde el punto de vista de las lesiones del ADN de las células que se transformarán en lo que conocemos como leucemias y linfomas. Para ver hasta qué punto el mayor conocimiento de las lesiones moleculares contribuye al diagnóstico, basta con comparar las dos últimas ediciones de la clasificación que ofrece la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores del tejido hematopoyético: el número de entidades definidas por alteraciones citogenéticas o moleculares prácticamente se ha doblado. Como el conocimiento en este campo se ha incrementado de forma exponencial, es de esperar que en una próxima edición la OMS aumente considerablemente el número de entidades definidas por un hallazgo cromosómico o molecular concreto. ¿Qué traducción tiene todo esto en la asistencia primaria? La verdad es que es casa, pero quizá convenga saber que bajo el epígrafe «leucemia aguda» cualquier tratado actual de hematología englobará un número de subentidades impensable no hace tantos años. Hay autores que piensan, no sin razón, que dentro de no mucho tiempo el diagnóstico de estas entidades, y de las neoplasias en general, será personalizado. Es decir, pongamos por caso que un paciente sufre una leucemia aguda linfoblástica: la tecnología permitirá de forma sistemática establecer

cuál es la secuencia de sus ácidos nucleicos y establecerá con exactitud sus lesiones, y por tanto se podrán conocer mucho mejor el pronóstico de la enfermedad en concreto y cuál puede ser su mejor abordaje terapéutico. Al fin y al cabo, la secuenciación del genoma es algo no sólo factible actualmente, sino cada vez más económico.

Pero puestos en el terreno del médico de asistencia primaria, ¿qué puede apreciarse como cambiante o cambiado en relación con la práctica de hace no más de 5 o 6 años? Pues las mejoras en el primer escalón del diagnóstico, es decir, en los hemogramas. Los contadores celulares actuales han incorporado una serie de mejoras tecnológicas que permiten una mayor exactitud en la identificación de procesos que se aparten de la normalidad. Muchos de estos aparatos incorporan recursos técnicos que hasta ahora se habían quedado limitados al campo de la citometría de flujo, un gran complemento en el diagnóstico hematológico integral. Pues bien, existen en el mercado contadores que incorporan la tecnología propia de la citometría de flujo para proporcionar datos exactos y fiables sobre las poblaciones celulares normales y sobre la presencia de elementos anormales, que no deberían aparecer en un recuento leucocitario normal. O incluso para cuantificar la intensidad de expresión de un antígeno determinado (CD64), que se elevaría en los casos de sepsis. Y por otra parte, ya hay en el mercado verdaderos citómetros «de sobremesa», diseñados para analizar de forma automatizada poblaciones linfocitarias, como primera aplicación, pero que acabarán aplicándose a la detección en la sangre periférica de otros elementos celulares relevantes, como las células progenitoras hematopoyéticas o las células inmaduras en general. En cualquier caso, paralelamente al descubrimiento de la gran complejidad molecular que entrañan las neoplasias hematológicas, se ha avanzado y se seguirá avanzando en la mejora de los métodos diagnósticos para ponerlas de mani-fiesto.

De forma marginal, y ya que se habla de diagnóstico de entidades hematológicas, vale la pena remarcar que desde hace unos pocos años venimos asistiendo al incremento en el diagnóstico de una entidad que, de no ser por los medios técnicos actuales, pasaría desapercibida; se trata de la presencia en la sangre periférica de un número aumentado de linfocitos que cumplen con todos los requisitos (morfológicos, fenotípicos, citogenéticos) para ser considerados como propios de la leucemia linfática crónica (la más frecuente de las hemopatías neoplásicas en el mundo occidental) pero que aún no son una leucemia. Este aumento de la cifra de linfocitos de iguales características a los de este tipo de leucemia recibe el nombre de linfocitosis B monoclonal, y la frontera –arbitraria– entre la leucemia linfática crónica y esta entidad se ha situado en torno a los 5.000 linfocitos B patológicos por microlitro³. Es conveniente saber que el diagnóstico de linfocitosis B monoclonal no implica el establecimiento de ningún tipo de medida en especial, excepto su control periódico, ya que hasta un 1% de los casos se transforman anualmente en una verdadera leucemia linfática crónica. La situación es similar a la que se presenta con las gammopatías monoclonales de significado incierto y el mieloma múltiple.

El mayor conocimiento de las lesiones moleculares de las neoplasias hematológicas no se ha quedado en eso, en mero conocimiento, sino que se ha trasladado a la terapéutica. La primera enfermedad en la que el conocimiento de su intrínscu molecular conllevó la aparición de un fármaco eficaz fue una forma de leucemia, la mieloide crónica, que a pesar de su nombre tenía un curso inexorable y una expectativa de vida que pocas veces superaba los 5 años. En cambio, el conocimiento de las alteraciones moleculares permitió crear fármacos realmente eficaces para tratarla, el primero de los cuales fue imatinib, al que han seguido otros «inibs», como nilotinib, dasatinib, ponatinib y bosutinib. Aunque no se pueda hablar de una curación de la enfer-

medad, quizás ahora el término «crónica» gane todo su sentido, aunque existan mutaciones que suponen un nuevo reto. Pues bien, el camino iniciado en el tratamiento de esta forma de leucemia, el de la inhibición de las tirosininasas, ha continuado y actualmente se dispone de un abanico amplio de productos derivados de la bioingeniería y que se aplican a otras muchas enfermedades para las que hasta ahora sólo se disponía de tratamientos más bien poco eficaces.

Y el otro gran campo en el que la terapéutica se ha desarrollado es en el empleo de los anticuerpos monoclonales. El conocimiento de los componentes de la membrana de las células tumorales ha permitido diseñar anticuerpos monoclonales dirigidos precisamente contra estos componentes. En hematología, el primero de estos anticuerpos monoclonales fue el bautizado como rituximab, una molécula dirigida contra un antígeno de la membrana de las células B que conocemos con el nombre de CD20 y que expresan la mayoría de síndromes linfoproliferativos⁴. La introducción hace aproximadamente una década de rituximab en terapéutica, añadido la mayoría de veces a los fármacos antineoplásicos convencionales –los citostáticos–, ha mejorado las expectativas pronósticas en muchos de estos procesos linfoproliferativos. Pero no sólo se dispone de un anticuerpo contra una molécula (rituximab, contra CD20); de hecho, existen algunos más, y es de esperar que el número de anticuerpos monoclonales (los «mab») y su eficacia sigan aumentando. Por el momento, aparte de rituximab, se dispone también de ibritumomab (combinado con un isótopo radiactivo y dirigido también contra neoplasia de células B), ofatumumab (también contra el antígeno CD20 de las neoplasias B), blinatumomab (contra el antígeno CD19), inotuzumab (contra el antígeno CD22 de las neoplasias B), alemtuzumab (contra el antígeno CD52, presente en células T y B) y gentuzumab (contra el antígeno mieloide CD33), entre otros. Esto en lo que se refiere a anticuerpos monoclo-

nales contra neoplasias hematológicas. Existe también un anticuerpo monoclonal dirigido contra la fracción C5 del complemento, eculizumab, anticuerpo que se utiliza en algunos casos de esa rara enfermedad conocida como hemoglobinuria paroxística nocturna.

Los nuevos tratamientos de las hemopatías malignas no se limitan al empleo de anticuerpos contra antígenos de las células tumorales o de inhibidores de diversas tirosincinasas. A pesar de las mejoras terapéuticas y del empleo del trasplante de progenitores hematopoyéticos, un porcentaje elevado de leucemias recaen y acaban con la vida de los pacientes que las sufren. Una de las últimas líneas de tratamiento la constituyen los CAR (acrónimo del inglés *chimeric antigen receptors*). Esta estrategia se basa en la reprogramación de los linfocitos T para dirigir

su acción citotóxica contra las células tumorales, gracias a la introducción en los linfocitos de genes que codifican para receptores de determinados antígenos tumorales. Esta reprogramación genética hace que las células linfoides T efectoras o citotóxicas se dirijan contra los antígenos diana expresados por las células leucémicas, consiguiendo así un efecto selectivo que preserva las células normales. De momento, la principal aplicación de las células T modificadas por los CAR han sido los linfomas y leucemias de fenotipo B, con resultados diversos pero prometedores.

Estas estrategias terapéuticas quedan lejos del ámbito de la asistencia primaria, pero quizá sea necesario conocerlas para saber que es mucho lo que se está moviendo en el ámbito del tratamiento de las hemopatías malignas más allá de las diferentes modalidades

del tratamiento citostático. Probablemente la frontera entre una medicina muy especializada, como la de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos y estas nuevas terapias, y la asistencia primaria tenga que ser mucho más permeable en el futuro, si se tienen en cuenta experiencias como el trasplante «ambulatorio» de progenitores hematopoyéticos. ■

Bibliografía

1. Páramo JA. Nuevos anticoagulantes orales: el dilema de la anticoagulación en el anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141: 346-348.
2. Roncalés J, Juncà J, Orna E, Millá F. Cuando el gato salta de la barca. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126: 118.
3. Marti GE. Monoclonal B-cell lymphocytosis: our evolving perspective of a prevalent biomarker. *Cytometry Part B*. 2010; 78B: Suppl 1.
4. Maloney DG. Anti-CD20 antibody therapy for B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2.008-2.016.
5. Brentjens RJ, Curran KJ. Novel cellular therapies for leukemia: CAR-modified T cells targeted to the CD19 antigen. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2.012: 143-151.