



Leucemia Aguda Mieloide en la RANME

19 de noviembre de 2018

La Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME) despliega una actividad febril en lo que concierne a la organización de cursos, jornadas y conferencias. El pasado jueves 15 de noviembre asistí a una de esas actividades, una mesa redonda con cuatro ponentes de lujo que están, unos en primera línea investigando los misterios citológicos, genéticos y moleculares de la leucemia aguda mieloide (LAM), y otros tratando, con conocimiento de causa, a los pacientes que la sufren.

Presidida por la académica hematóloga profesora Ana Villegas Martínez, que hizo una breve introducción al tema, la sesión dio comienzo con la intervención del profesor Joaquín Martínez López quien, en el madrileño Hospital 12 de Octubre, hace estudios de secuenciación masiva y domina las técnicas diagnósticas ayudándose de tecnologías punteras, por ejemplo, la citometría de flujo con marcadores específicos para establecer el fenotipo leucémico, la citogenética, que tiene un importante valor pronóstico, o el cariotipo molecular. Además, mencionó los nuevos tests *in vitro* para determinar la sensibilidad a fármacos que con

ayuda de la bioinformática, perfilan el tratamiento más adecuado para los subtipos de LAM.

El profesor Miguel Ángel Sanz, un patólogo del valenciano Hospital La Fe, inició su charla destacando el hecho de que en los últimos 40 años se haya tratado a los pacientes con LAM a base de quimioterapia (régimen 3+7 con daunorrubicina y citarabina) y trasplante de células progenitoras. Dicho esto, refirió también los cambios positivos de los últimos años que han logrado una mayor supervivencia de los pacientes debido a aproximaciones terapéuticas adaptadas al riesgo, según la edad, comorbilidades y la vulnerabilidad de los pacientes a la toxicidad quimioterápica. Mencionó las nuevas aportaciones farmacológicas, caso de la novedosa formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina, CPX-351, ya disponible en la clínica. También hizo comentarios sobre subgrupos genéticos y mutaciones (hasta 23 de ellas, agrupadas en familias) que ayudaban a perfilar el pronóstico y mejorar el tratamiento dirigido a una mutación específica, caso de la midostaurina en la mutación FLT3⁺-IDD.



La profesora Ángela Figuera Álvarez, que siempre ha estado en primera línea en la atención médica de los pacientes leucémicos, en el madrileño Hospital de La Princesa, expuso con su natural entusiasmo la difícil papeleta que le plantean los pacientes de LAM que, una vez tratados y estabilizados, recaen. Mencionó que la supervivencia mejora solo en los pacientes más jóvenes, menores de 60 años, y que los fracasos son frecuentes dado el carácter multiclinal de la LAM. Abundó en la causa de las recaídas, debidas al hecho de que los tratamientos intensivos seleccionan los clones celulares más resistentes y mencionó también el fármaco CPX-351 (Vixeos), aprobado con la indicación de las recaídas en LAM. Resaltó la eficacia de los fármacos hipometilantes tipo decitabina y de algunos novedosos anticuerpos monoclonales como el anti-CD33 gentuzumab, sin olvidar la conveniencia de un segundo trasplante.

Cerró el turno de intervenciones el profesor José María Fernández Rañada quien en el Hospital de La Princesa fuera un adelantado del trasplante de células progenitoras en las leucemias y ahora continua activo en el Hospital Quirón de Madrid. Mencionó la evolución histórica de medio siglo de que solo un 25% de los pacientes de LAM tengan una supervivencia a 5

años. Se refirió a la clasificación de los pacientes según su índice de comorbilidades y al hecho de que, lógicamente, sobreviven más los que presentan un índice más bajo. También comentó que en los EE.UU. los pacientes de LAM se trataban más con quimioterapia mientras que en Europa se recurre más al trasplante; curiosamente, dijo que el trasplante autólogo también era una opción. Los donantes no emparentados de trasplantes de médula ósea son numerosos (hay 5 millones en todo el mundo) y, según la urgencia, no es difícil encontrar un donante adecuado aunque el ideal es tener un donante emparentado, preferiblemente un hermano. También habló del trasplante de células del cordón umbilical y de las complicaciones del trasplante (neoplasia secundaria, leucemia en células donantes, enfermedad linfo-proliferativa postrasplante, microangiopatía trombótica, enfermedad injerto contra huésped o infección por citomegalovirus).

Las cuatro excelentes presentaciones se siguieron de un animado coloquio. En conjunto, la interesante sesión, que rozó en todo momento la frontera del conocimiento diagnóstico, terapéutico y pronóstico, me inspira algunas reflexiones. La terapia dirigida a una determinada mutación es hoy un tema que no se puede ignorar



en cualquier conferencia sobre cáncer. Pero esta vistosa idea ¿es tan eficaz como parece? También salieron a colación los inhibidores de tirosina cinasa, que están en el candelero farmacoterápico en el moderno tratamiento de tumores sólidos y leucemias desde que, al iniciarse el siglo XXI, el imatinib irrumpiera con fuerza en la clínica, pues revolucionó el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). Los tinib (nombre genérico de esos inhibidores) se han multiplicado y hoy disponemos de muchos otros que afectan a una o más tirosina cinasas. Aunque curan la LMC, porque es una enfermedad monoclonal más fácil de combatir, no lo es tanto en el caso de una enfermedad policlonal, caso de la LMA, comentó la doctora Figuera.

Me pregunto si a la combinación de dos de los clásicos quimioterápicos que, todavía hoy, son la base del tratamiento de la LMA (junto con el trasplante) se le añadiera uno de los nuevos fármacos antes mencionados, podríamos alargar la supervivencia de los pacientes de LMA. Algunos ensayos clínicos así lo sugieren; sin embargo, la supervivencia solo se prolonga unos meses y, por ello, las agencias reguladoras no dan su visto bueno a esas nuevas medicaciones.

Aquella tarde-noche otoñal salí de la Academia con la sensación de haber aprendido nuevos conceptos en el complicado mundo de las leucemias, la enfermedad mínima residual, la respuesta molecular completa, las leucemias monoclonales y monogenéticas versus las policlonales multigenéticas. Gracias profesores Joaquín Martínez, Miguel Ángel Sanz, Ángela Figuera y José María Fernández Rañada por sus enseñanzas. Al pasar por delante del Monasterio e Iglesia de la Encarnación, saludé a don Félix Lope de Vega y Carpio con sus afamados versos, pronunciados por el Alcalde de Zalamea en su inmortal obra teatral:

«Al rey, la hacienda
y la vida le has de dar.

Pero el honor es patrimonio del alma,
y el alma solo es de Dios».

Antonio G. García
Catedrático Emérito de Farmacología
Universidad Autónoma de Madrid
Presidente de la Fundación Teófilo Hernando