

Avanzando en el cuidado del paciente hematológico



La aparición continuada de nuevos fármacos diana específicos que mejoran los anteriores y se sobrepone a los mecanismos de resistencia, y el impresionante desarrollo de la inmunoterapia, tanto humoral como celular, y su aplicación, marcan los últimos avances en la especialidad.

La hematología como especialidad abarca todos los aspectos relacionados con la fisiología de la sangre y los órganos hematopoyéticos, el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades benignas y malignas de la sangre, el estudio del sistema de hemostasia y coagulación, y todos los aspectos relacionados con la medicina transfusional, incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos y las terapias celulares. La función profesional del hematólogo cubre todas las vertientes del ejercicio de la especialidad.

La Hematología y Hemoterapia es una de las disciplinas médicas que más ha progresado en conocimiento y tecnología en las últimas décadas debido a, por una parte, los avances en los conocimientos clínicos y biológicos, que han permitido una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, facilitando el desarrollo de pautas más adecuadas de actuación clínica; y, por otra, a los continuos avances que ha generado la incorporación de conocimientos, tanto de conceptos básicos como de técnicas de laboratorio. Esto ha incrementado de manera sustancial el cuerpo de doctrina de la especialidad, incorporando nuevas áreas, como la citometría, la citogenética y la biología molecular. Asimismo, se han desarrollado técnicas terapéuticas muy complejas, como el trasplante de médula ósea, en todas sus variedades.

Donación de médula ósea

A pesar de la pandemia, 30.631 personas se incorporaron al Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO) en 2020, alcanzándose la cifra de 431.703 donantes disponibles en España, lo que supone un 6% más respecto a 2019. El REDMO realizó 1.034 activaciones de búsqueda de donantes para pacientes españoles, superándose por primera vez las 1.000 búsquedas en un año, lo que supone un 6% más en comparación con el ejercicio anterior. El 93% de los donantes han sido localizados antes de dos meses, con una mediana de 26 días de búsqueda.

Según la memoria del REDMO y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en 2020 se realizaron 3.375 TPH. De ellos, 2.049 eran autólogos o del propio paciente, mientras que 1.326 fueron alo-

génicos (459 de donantes no emparentados). Aunque estas cifras suponen un leve descenso con respecto a 2019, los hematólogos se sienten orgullosos de haber mantenido la actividad trasplantadora de progenitores hematopoyéticos a pesar de la pandemia.

En el mundo ya hay más de 38 millones de donantes registrados (431.703 en España) y Europa sigue siendo el continente con mayor cultura de donación de progenitores hematopoyéticos. En números absolutos, España se mantiene en el quinto puesto del ranking europeo en donantes de médula ósea registrados, por detrás de Alemania, Polonia, Reino Unido e Italia.

Asimismo, España dispone de 64.638 unidades de sangre de cordón umbilical (SCU), un 8% de todas las almacenadas en el mundo (800.000), siendo el mayor registro de Europa y el tercero del mundo, por detrás de Estados Unidos y Taiwán.

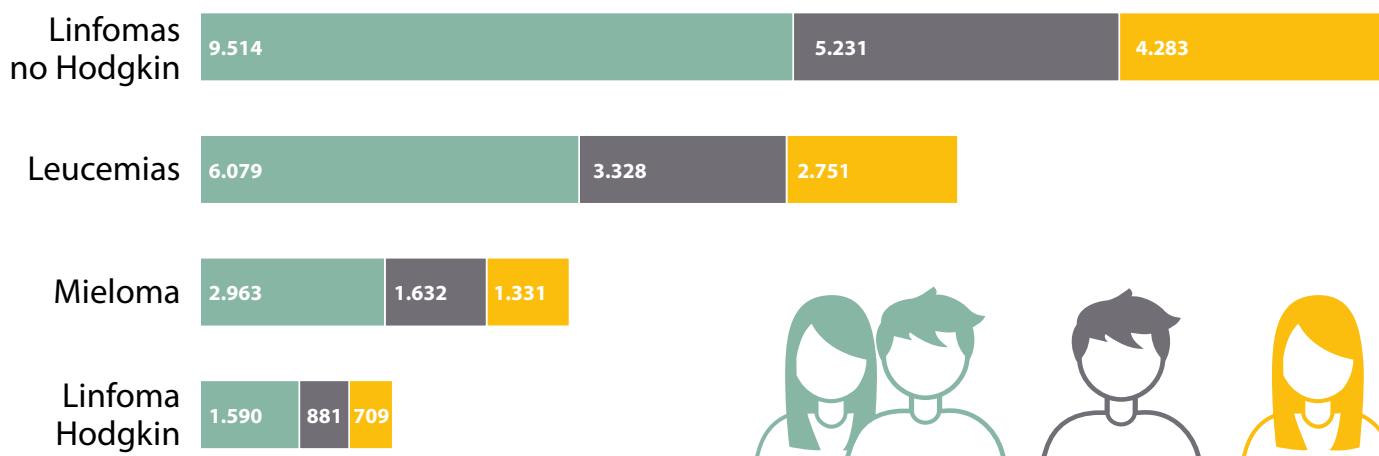
Linfoma y Covid-19

El linfoma es un tipo de cáncer hematológico producido por la proliferación maligna de linfocitos, que se inicia generalmente en los ganglios linfáticos. Aunque en España no hay análisis epidemiológicos reglados, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estima que cada año son diagnosticados 10.000 nuevos casos de linfoma, convirtiéndose en el cáncer de la sangre más frecuente. La mejora de la supervivencia global de los pacientes con linfoma ha incrementado la prevalencia de esta enfermedad hasta los 23.000 pacientes.

En el último congreso de la Asociación Americana de Hematología (ASH en sus siglas inglesas), el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH), de la Sociedad Española de Hematología

Los expertos han presentado en el último año avances muy significativos, sobre todo en el campo de la hemofilia

ESTIMACIÓN Nº NUEVOS CASOS CÁNCER. ESPAÑA 2022



Fuente: Las cifras del cáncer en España 2022. SEOM. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). GLOBOCAN 2018
Elaboración: Departamento de Diseño: IM Médico

FALLECIMIENTO POR TUMORES. ESPAÑA 2020

Población general	Número de casos
Tumores malignos del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines, excepto leucemia	5.011
Leucemia	3.363

Fuente: Las cifras del cáncer en España 2022. SEOM. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). GLOBOCAN 2018

TUMORES MÁS FRECUENTEMENTE DIAGNOSTICADOS EN EL MUNDO Estimación para 2020

Linfomas no Hodgkin	544.352	3%
Leucemia	474.519	2,6%
Total	18.094.716	100%

Fuente: Las cifras del cáncer en España 2022. SEOM. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). GLOBOCAN 2018

y Hemoterapia (SEHH), presentó un estudio que mostraba una mortalidad del 35% en pacientes hematológicos con neumonía Covid. Esta cifra se incrementaba en aquellos pacientes que tenían enfermedad activa en el momento de la infección. En el caso concreto de los linfomas, el Grupo Español de Linfomas (GELTAMO) tiene en marcha un estudio propio cuyos primeros resultados fueron presentados en la última Conferencia Internacional sobre Linfoma Maligno. Se presentaron datos de más de 200 pacientes que confirman la gravedad de esta infección en este colectivo y, por tanto, la necesidad de prevenirla con seguridad ambiental y vacunas, así como un retraso en el diagnóstico y tratamiento de nuevos casos. La situación española es similar a la de los países de su entorno.

España lidera una gran actividad investigadora en leucemia aguda linfoblástica (LAL) como destacan desde el PETHEMA

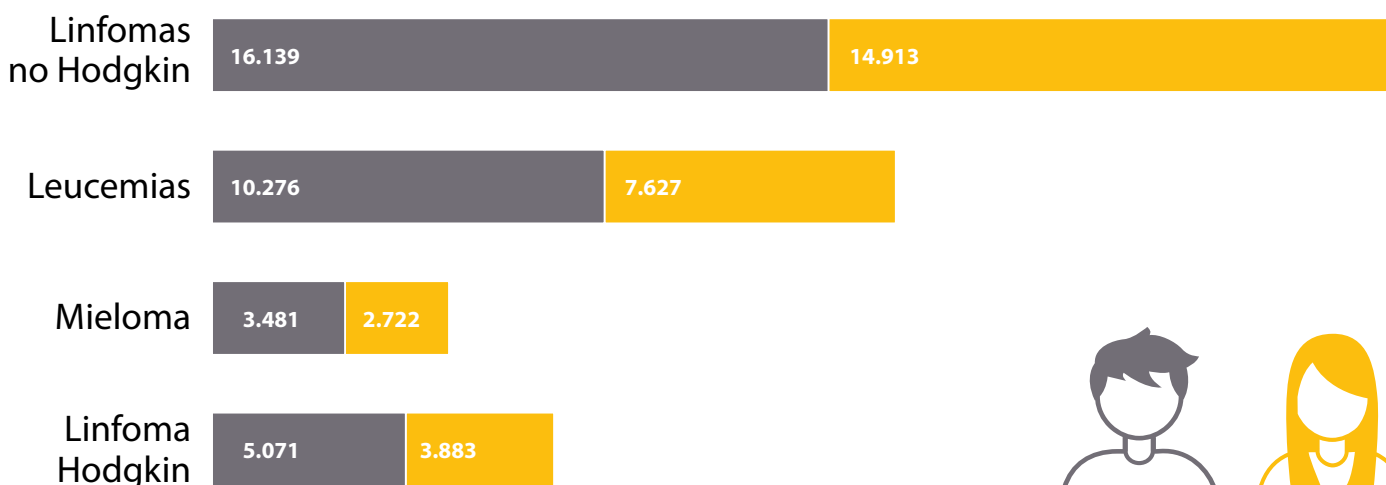
En la SEHH se está estudiando la efectividad de la vacunación en cerca de 400 pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y/o de células CAR-T, algunos de ellos con linfoma. Esta investigación muestra cómo los pacientes con linfoma que han recibido terapia CAR-T parecen tener peor respuesta a la vacuna que otros enfermos hematológicos. Aunque estos datos tienen que confirmarse, son un punto de partida importante.

Información genética

El cáncer hematológico se caracteriza por presentar una gran heterogeneidad genética originada por diversos mecanismos, entre los que se encuentran las alteraciones cromosómicas, principalmente deleciones, inversiones, duplicaciones o amplificaciones y translocaciones, que conducen a la activación de protooncogenes (genes que promueven el crecimiento y la división celular) o a la inactivación de genes supresores de tumores que generan inestabilidad genómica. Muchas de estas alteraciones cromosómicas se utilizan en la práctica clínica diaria como biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento, y clásicamente las principales técnicas citogenómicas que se usan para detectarlas son la citogenética con bandas G, la hibridación 'in situ' fluorescente (FISH en sus siglas inglesas) y los 'microarrays' genómicos.

Con el objetivo de consensuar unas recomendaciones para la adecuada aplicación de las técnicas citogenómicas, el Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH),

ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE TUMORES EN ESPAÑA PARA 2020 PREVALENCIA A LOS 5 AÑOS



Fuente: Las cifras del cáncer en España 2022. SEOM. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). GLOBOCAN 2018
Elaboración: Departamento de Diseño: IM Médico

de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Comisión de Genética Oncohematológica de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) y el Grupo de Trabajo de Citogenética Hematológica de la Asociación Catalana de Ciencias del Laboratorio Clínico (ACCLC) han elaborado y publicado la guía *'Análisis citogenómicos aplicados a neoplasias hematológicas: recomendaciones preanalíticas, analíticas y postanalíticas'*.

Las nuevas metodologías citogenéticas y moleculares, como el mapeo óptico del genoma o la *Whole Genome Sequencing* (WGS), están incrementando el conocimiento de la fisiopatología del cáncer hematológico. Esto plantea dos importantes retos: la detección de anomalías en estadios más precoces y la integración de dicha información citogenética y molecular con otras variables clínico-analíticas del paciente. Además, el Big Data y las bases de datos genéticos del cáncer hematológico permitirán sacar el máximo rendimiento a toda esa información, permitiendo seleccionar la alternativa terapéutica más adecuada en cada caso. La biopsia líquida para el estudio de células tumorales se viene utilizando desde hace muchos años en tumores hematológicos de expresión en sangre. Las nuevas técnicas de biopsia líquida, que permiten detectar fragmentos de ADN presentes en el plasma del paciente, permitirán complementar el estudio de pacientes con tumores de

presentación sólida, como linfomas o mielomas, aunque están todavía en experimentación. Estos procedimientos se irán utilizando en distintos tipos de cáncer hematológico, pero serán especialmente útiles en tumores de presentación sólida, donde será decisiva la incorporación de nuevas técnicas citogenéticas y moleculares.

Terapias CAR-T

En cuanto a la efectividad actual de las células CAR-T en el tratamiento de algunos cánceres hematológicos, en las últimas ediciones de los congresos de la Asociación Americana de Oncología (ASCO por sus siglas inglesas) y de la Asociación Europea de Hematología (EHA por sus siglas inglesas), los datos presentados indican que la respuesta de los pacientes (generalmente, con enfermedad avanzada), con un seguimiento superior a dos años, es excelente, aunque variable según el tipo de cáncer. En el caso de la leucemia linfática aguda, se observa una respuesta inicial muy elevada (en torno al 80% de los pacientes de alto riesgo), y más de la mitad de los pacientes que alcanzan remisión completa la mantienen a largo plazo.

En el linfoma no Hodgkin, la tasa inicial de respuestas completas se sitúa en torno al 50% y la respuesta completa continuada sin progresión a largo plazo se alcanza en un tercio de los pacientes. En el linfoma de Hodgkin hay datos preliminares esperanzadores, pero se requieren más estudios, a los que están contribuyendo un ensayo clínico de CAR académico español. Sin embargo, la respuesta a los CAR-T BCMA en el mieloma múltiple con enfermedad muy avanzada es casi del 90%, aunque la respuesta es de corta duración en la mayoría de los pacientes, por lo que se están planteando nuevos diseños de CAR y/o terapias combinadas.

Por otra parte, la Agencia Americana del Medicamento (FDA por sus siglas inglesas) y la Agencia Europea del Medicamento ya han aprobado nuevas indicaciones de CAR-T para el tratamiento del linfoma de células del manto y está en estudio la indicación para el linfoma folicular. Asimismo, ya se están conociendo datos preliminares de los ensayos clínicos en marcha en los que se comparan la terapia CAR-T con las terapias convencionales o el trasplante de progenitores hematopoyéticos en segunda, e incluso, primera línea de tratamiento, por lo que cabe esperar que, en un futuro próximo, esta terapia llegue a indicarse en situaciones menos avanzadas de la enfermedad, lo que aumentará su seguridad y eficacia.

En cuanto a la medicina transfusional, a las dificultades habituales con las que se enfrenta, que se agravan especialmente en la compleja atención del paciente hematológico, se unen ahora, entre otros, los retos que impone la pandemia de coronavirus.

En primer lugar, y debido a la complejidad del paciente hematológico, el soporte transfusional en este caso tiene una doble dimensión. Por un lado, está relacionado con la realización de una práctica racional en el uso en términos de umbrales restrictivos, cantidad a administrar, etc. Por otra parte, es muy importante tener en cuenta los aspectos cualitativos para la transfusión en estos pacientes. Muchos necesitan productos con un tratamiento especial, bien irradiados o fenotipos idénticos. +

CAR-T del Hospital Sant Pau

El primer ensayo con un medicamento de inmunoterapia CAR-T producido en Sant Pau, pionero en Europa, para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico y linfoma no-Hodgkin T CD30+ en recidiva o refractario, ha finalizado su fase I con éxito. El proyecto está liderado por el Dr. Javier Briones, jefe de la Unidad de Hematología Clínica del Servicio de Hematología del Hospital de Sant Pau y director del Grupo de Investigación de Inmunoterapia Celular y Terapia Génica del Instituto de Investigación del Hospital de Sant Pau - IIB-Sant Pau. En la fase I del ensayo, aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), han participado 10 pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma T, refractarios a todos los tratamientos convencionales aprobados. Los pacientes tratados provienen de diferentes comunidades autónomas y de otros países europeos (Italia, Austria y Polonia). Los resultados de la fase I del estudio de Sant Pau se presentaron en el Congreso de la Sociedad Europea de Hematología.

Las células T de memoria CAR30 (HSP-CAR30) poseen un excelente perfil de seguridad y los datos preliminares muestran una altísima eficacia, ya que un 50% de los pacientes tuvieron una respuesta completa al tratamiento con desaparición del linfoma. Estos resultados son la base para el estudio de fase II, cuyos pacientes ya han comenzado a recibir el tratamiento en el Hospital de Sant Pau.