

Entrevista a la Dra. Maribel Tirado

Leucemias:

La importancia de un diagnóstico preciso para definir el mejor tratamiento

Especial para *Galenus* – Revista para los médicos de Puerto Rico |

La Dra. Maribel Tirado Gómez es una destacada hematóloga-oncóloga en Puerto Rico, investigadora de Medicina del Cáncer en el Centro Comprensivo de Cáncer, catedrática y Directora del Programa de Adiestramiento en Hematología y Oncología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico. En esta entrevista, comparte sus opiniones, experiencias y avances sobre el tratamiento de las leucemias. Nos explica también la importancia de la investigación y del compromiso con los pacientes.

¿Cuáles son las características y signos clínicos principales de las leucemias?

La principal característica de las leucemias es la anormalidad en los contajes de las células hemáticas, o sea las células blancas, las células rojas y/o las plaquetas. Por otro lado, los síntomas pueden ser muy variados, destacando en especial la debilidad, las fiebres, los escalofríos, las sudoraciones, los dolores osteoarticulares, la disnea, la pérdida de peso y, a veces, las adenomegalias o la esplenomegalia, entre otros.

¿Cómo se clasifican las leucemias?

Se clasifican de acuerdo a dos factores principales: por el tipo de células pueden ser mieloides o linfoides y, de acuerdo con la presentación y evolución clínica, ser agudas o crónicas. Además, es importante considerar el aspecto genético.



El primer punto hace referencia a la morfología celular; las **leucemias mieloides** están formadas por células que, en condiciones normales, dan origen a las células rojas, plaquetas y algunos tipos de células blancas como los monocitos, los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos; las leucemias **linfoides** están formadas por linfocitos, o sea las células blancas cuya función principal es la de producir anticuerpos y mediar la respuesta inmunológica del cuerpo.

Las leucemias **agudas** tienen una progresión clínica rápida y destaca la presencia de células inmaduras o blastos. En contraste, las leucemias **crónicas** tienen una progresión clínica más indolente y las células que la componen poseen una morfología característica de células maduras.

Adicionalmente, es importante considerar el **aspecto genético y las mutaciones**. Por eso, en los últimos años, la clasificación de las leucemias incluye el reconocimiento de mutaciones como las anomalías cromosómicas y las mutaciones en genes y proteínas. Esto último ha creado unos subtipos dentro de la clasificación de las leucemias, lo cual permite definir mejor el pronóstico y el uso de terapias personalizadas, como veremos a continuación.

¿Cómo se diagnostica una leucemia?

Para el diagnóstico de una leucemia, se debe obtener una muestra de **sangre periférica** y un **aspirado y biopsia de médula ósea**. En algunos casos, se puede requerir una punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo y determinar la presencia de células de leucemia en el sistema nervioso central.

Para definir el estado de maduración o de diferenciación, así como para determinar la célula de origen (mieloide o linfoide), se hace al inicio una evaluación morfológica y de inmunohistoquímica.

También se pueden realizar otras pruebas como los **estudios citogenéticos** para identificar cambios o anomalías en los cromosomas; los **estudios de citometría de flujo** para identificar las células que originan la leucemia (linfoides o mieloides, por ejemplo); y los **estudios moleculares**, como el PCR (*polymerase chain*

reaction) para identificar otras mutaciones que pueden definir la evolución de la enfermedad y ayudar a escoger el mejor tratamiento.

¿Cuál es la leucemia más común en adultos?

La más común en adultos es la **leucemia linfocítica crónica (CLL)**, siendo la edad promedio de los pacientes, al momento del diagnóstico, los 72 años. Es más común en hombres que en mujeres y puede presentarse con anomalías en los contajes sanguíneos y adenomegalias, así como con hepatoesplenomegalia.

¿Cómo se define el pronóstico en CLL?

Para definir el pronóstico y el tratamiento, es útil el perfil citogenético. Por ejemplo, los pacientes con borramiento o delección del cromosoma 17p tienen una tasa baja de respuesta a regímenes de quimio-inmunoterapia, como la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. Pero no todos los pacientes con diagnóstico de CLL deben ser tratados al momento del diagnóstico, ya que un paciente con linfocitosis, pero sin linfadenopatías, citopenia o visceromegalia no se beneficia del tratamiento. En estos casos, los estudios no han demostrado un aumento de supervivencia cuando se trata a estos pacientes con pocas manifestaciones clínicas.

Por otro lado, hay síntomas clínicos que pueden indicar que se requiere un tratamiento, como fatiga, astenia, fiebre, sudoraciones, linfadenopatías, visceromegalia, anemia o trombocitopenia. También es importante tomar en cuenta la edad y las comorbilidades, ya que estas pueden afectar la tolerancia al tratamiento.

¿En la actualidad, qué opciones de tratamiento hay para la CLL?

Se han utilizado históricamente varias quimioterapias en el manejo de CLL, como los antimetabolitos (cladribina *-Leustatin-*, fludarabina *-Fludara-* y pentostatina *-Nipent-*), los agentes alquilantes, la bendamustina *-Treanda-* y clorambucil *-Leukeran-*, así como otros agentes como ciclofosfamida y los esteroides.

Sin embargo, con el tiempo se han desarrollado nuevas terapias gracias a la identificación de proteínas

responsables del avance de esta enfermedad. Así se desarrollaron los anticuerpos monoclonales, que son moléculas de laboratorio que se unen a antígenos o proteínas específicas de las células de leucemia. Bajo esta categoría, se aprobaron los anticuerpos contra el CD52 como el alemtuzumab (*Campath*), así como varios anticuerpos contra el CD20 como el obinutuzumab (*Gazyva*), el ofatumumab (*Arzerra*), el rituximab (*Rituxan*) y el rituximab con hialuronidasa humana (*Rituxan Hycela*). También se utilizan para la CLL los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, la cual tiene un rol en los procesos de maduración de los linfocitos B que están afectados en esta leucemia. Entre estos, están ibrutinib (*Imbruvica*) y acalabrutinib (*Calquence*). Además, están los inhibidores de la fosfoinositida 3-quinasa que se encuentra presente en los linfocitos causantes de esta enfermedad. A estos pertenecen idelalisib (*Zydelig*) y duvelisib (*Copiktra*).

Finalmente, para la CLL se ha aprobado el venetoclax (*Venclexta*), que es un inhibidor de la proteína BCL-2, la cual se relaciona con la prevención de la muerte celular programada o apoptosis.

Toda esta gran evolución y variedad de terapias lleva a que en la actualidad la gran mayoría de los pacientes con CLL ya no reciban al inicio ninguna de las quimioterapias convencionales. El grueso de los pacientes que necesitan ser tratados reciben inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, sola o en combinación con anticuerpos monoclonales. Gracias a esto, se ha logrado disminuir la toxicidad y la mortalidad en el manejo de esta enfermedad.

¿La otra presentación crónica, la leucemia mielógena crónica (CML) es rara?

La **leucemia mielógena crónica (CML)** representa cerca del 15% de todos los casos nuevos de leucemia, siendo la edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico de unos 64 años. Se caracteriza por la translocación entre los cromosomas 9 y 22, la que crea una proteína llamada tirosina quinasa BCR-ABL. Esta proteína les confiere a las células de leucemia la capacidad de replicarse sin control y de no sufrir muerte celular programada (apoptosis).

¿Qué opciones de tratamiento hay para la CML?

Es importante destacar que el descubrimiento de la translocación descrita y la tirosina quinasa anormal dio paso al desarrollo de una de las primeras terapias dirigidas en cáncer: el imatinib (*Gleevec*), que es un fármaco oral que se incorpora al interior de la tirosina quinasa BCR-ABL y que ocasiona un cambio en su estructura e inactiva la proteína.

Después, se han desarrollado otras generaciones de inhibidores de la tirosina quinasa, como el dasatinib (*Sprycel*), el nilotinib (*Tasigna*) y el bosutinib (*Bosulif*). Para la selección del medicamento a usarse, se debe tomar en cuenta la edad del paciente, sus comorbilidades y su capacidad para tolerar la terapia.

A raíz del tema genético, se ha descrito que uno de los mecanismos de progresión de la enfermedad por desarrollo de resistencia a los medicamentos de primera línea es la aparición de mutaciones de punto al interior de la tirosina quinasa BCR-ABL. Una de estas mutaciones es la T315I, la cual se asocia con resistencia a todos los medicamentos descritos anteriormente. Para estos pacientes, se ha desarrollado ponatinib (*Iclusig*), que inhibe no solo la tirosina quinasa, sino también otros receptores de la célula, tales como el receptor del factor de crecimiento endotelial (*VEGF*).

Otro medicamento disponible para esta leucemia e indicado para pacientes que hayan fallado a varias líneas de tratamiento es el mepesuccinato de omacetaxina (*Synribo*), que es un inhibidor de la síntesis de proteínas.

Una nueva generación de medicamentos se ha diseñado para afectar otras partes de la **proteína ABL**, que está afectada en esta enfermedad. El grueso de los medicamentos para la CML se une al bolsillo ATP de la proteína ABL. La droga asciminib (*Scemblix*), se pega al bolsillo miristoilo de la proteína ABL. Esta droga está aprobada para pacientes con CML que hayan fallado al menos a dos líneas de tratamiento y es efectiva en pacientes con la mutación T315I.

En menor grado, el trasplante alogénico de médula ósea continúa siendo una opción de tratamiento para

aquellos pacientes que no hayan tenido una respuesta clínica adecuada a los tratamientos antes descritos.

¿Cuán importante es la leucemia mielógena aguda (AML) en adultos mayores?

La **leucemia mielógena aguda (AML)** es una de las leucemias más comunes en adultos, siendo la edad promedio de 68 años al momento del diagnóstico. Se trata de un grupo sumamente heterogéneo de leucemias. Al inicio, es importante evaluar el estado funcional del paciente y sus otras condiciones de salud para determinar su tolerancia a la variedad de intensidad de las terapias disponibles. Por otro lado, es imperativo describir las anomalías cromosómicas, los hallazgos de la citometría de flujo y las mutaciones (FLT3, IDH1/2, c-Kit, entre otras) para así poder diseñar una terapia personalizada para cada caso, tomando en cuenta las cualidades específicas de cada presentación.

Una translocación entre los cromosomas 15 y 17 es diagnóstica de leucemia promielocítica aguda en la que la presentación clínica puede incluir el desarrollo de coagulación intravascular diseminada, que puede ser fatal. Sin embargo, esta forma de AML tiene una alta tasa de curación con no quimioterapéuticos, como los agentes de diferenciación (ácido transretinoico, el trióxido de arsénico y el gemtuzumab ozogamicina). Los dos primeros son agentes de diferenciación, que ayudan a los blastos (células inmaduras) a madurar hasta convertirse en glóbulos blancos normales; por ende, no son propiamente agentes citotóxicos como las quimioterapias. El tercero, el gemtuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal que se adhiere a la proteína CD33 de las células de leucemia. Este anticuerpo está unido a la toxina calicheamicina. Al unirse al CD33, la célula internaliza la calicheamicina (toxina que se deriva de la bacteria *Micromonospora echinospora*) y se destruye.

¿Existen otras alternativas de tratamiento para la AML?

Los pacientes con otros tipos de AML en buen estado funcional suelen recibir una combinación de quimioterapia que llamamos en forma coloquial “3 + 7”, en

la que se administra 3 días una antraciclina y 7 días citosina arabinosa.

Sin embargo, en los últimos años, hay varios otros medicamentos que se han unido al armamentario para combatir la AML. Una de estas nuevas drogas es CPX-371 (*Vyxeos*), que es una formulación liposomal con una cantidad fija de la combinación de citarabina y daunorubicina, la cual está indicada en pacientes con un historial previo de malignidades hematológicas (síndromes mielodisplásicos) o en aquellos que desarrollan leucemia luego de exponerse a quimioterapias por diagnóstico previo de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama).

Para pacientes con mutaciones en la proteína FLT3, se administran inhibidores de FLT3 como midostaurina (*Rydapt*) u otros inhibidores de FLT3 que se utilizan en escenarios de recaída, tales como el gilteritinib (*Xospata*).

Otras mutaciones que se deben evaluar y que están presentes en un 20% de AML son las de IDH1 y IDH2. Las moléculas de IDH son responsables de silenciar la expresión de genes a través de mecanismos epigenéticos. Existen dos medicamentos aprobados para pacientes con estas mutaciones: enasidenib (*Idhifa*), que es un inhibidor selectivo de IDH2, e ivosidenib (*Tibsoso*), un inhibidor selectivo de IDH1.

Otra aprobación importante es la de venetoclax (*Venclexta*), un inhibidor de BCL-2 en combinación con agentes demetilantes (decitabina, azacitidina) para pacientes con AML que no estén aptos para recibir quimioterapias intensas.

En la AML por mutaciones en la vía de Hedgehog, el glasdegib (*Daurismo*) actúa sobre una proteína en esta vía y se puede utilizar con quimioterapia en personas con AML que están recién diagnosticadas, que tienen 75 años o más, o que no están lo suficientemente sanas para tolerar la quimioterapia fuerte.

¿Cuál es la leucemia más común en niños?

La **leucemia linfoblástica aguda (ALL)** es la forma más común de leucemia en niños y, en los adultos, su

incidencia aumenta a medida en que aumenta la edad y se asocia a mutaciones que le confieren una alta probabilidad de recaídas; tiene afinidad por infiltrar el sistema nervioso central, lo que en ocasiones causa convulsiones y déficits de los nervios craneales.

¿Cómo es el tratamiento para la ALL?

El tratamiento para la ALL consta de 3 fases: la inducción, la consolidación y el mantenimiento. En la etapa de inducción, se da quimioterapia con la finalidad de alcanzar una remisión o la eliminación de las células de leucemia de la médula. Luego, en la consolidación, se utilizan algunas drogas en dosis mayores y se dan tratamientos intratecales a través de una punción lumbar para eliminar o evitar la infiltración leucémica del sistema nervioso central. En la tercera etapa –de mantenimiento– se utilizan drogas en dosis menores con la finalidad de disminuir las posibilidades de recaída de la enfermedad.

Históricamente, para la ALL se ha utilizado una combinación de agentes quimioterapéuticos, tales como metotrexato, citarabina, vincristina, vincristina liposomal, clofarabina, nelarabina, ciclofosfamida, asparaginasa y 6-mercaptopurina. Sin embargo, en años recientes se han desarrollado nuevos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad.

En cerca del 25% de los adultos con ALL hay una translocación en las células leucémicas entre los cromosomas 9 y 22 o el cromosoma Filadelfia. En estos pacientes, los inhibidores de la tirosina quinasa de BCR-ABL (imatinib, dasatinib) han mostrado una disminución en la tasa de recaídas. Otros productos aprobados para la ALL son blinatumomab (*Blinicyto*), que es un anticuerpo acoplador biespecífico de células T (BiTE) que actúa al dirigir las células T del organismo para atacar y destruir las células que tiene la proteína CD19 en su superficie (como en las leucemias de células B); y también inotuzumab ozogamicin (*Besponsa*), formado por un anticuerpo contra CD22 combinado con calicheamicina, que actúa afectando la unión de la doble hélice del DNA en la célula de leucemia y, por ende, la elimina.

En los últimos años, se aprobó el uso de “CAR-T” o “chimeric antigen receptor” en pacientes con ALL

que han recaído luego de al menos 2 líneas de tratamiento. Este tratamiento consiste en remover los linfocitos T del paciente y modificarlos genéticamente a fin de que puedan reconocer los antígenos de las células de cáncer –en este caso de leucemia– e iniciar una respuesta inmunológica más fuerte y efectiva destruyendo las células malignas. En Puerto Rico, se viene implementando esta opción de tratamiento dentro del programa de programa de trasplante del hospital Auxilio Mutuo.

¿Cómo vislumbra el futuro del tratamiento de las leucemias?

Muchos años de investigación científica han logrado identificar anomalías en estas células leucémicas. Este conocimiento, a su vez, ha permitido el desarrollo de medicamentos dirigidos a estas dianas terapéuticas, lo que permite ofrecer ahora varias alternativas de tratamiento para los pacientes de leucemia.

De cara al futuro, se debe continuar fomentando y promoviendo la realización y participación en estudios clínicos para acelerar el desarrollo de mejores tratamientos para las leucemias. 