

Avances en el tratamiento de las Leucemias Agudas

Las Leucemias se encuentran dentro de las enfermedades onco-hematológicas de mayor frecuencia e impacto, particularmente en el caso de las Leucemias Agudas.

Un equipo de médicos de Paraguay, liderados por el Dr. José Zarza se encuentra participando del "Consortio Internacional de Leucemias Agudas", una red internacional cuyo objetivo es mejorar el cuidado de los pacientes con esta enfermedad. Se trata de una iniciativa que tiene un fuerte apoyo de la American Society of Hematology (ASH) y en la que participan activamente especialistas de Europa, Estados Unidos y Latinoamérica.

No escapa a la labor de este grupo la necesidad de hacer accesible a toda la población estos tratamientos, por lo cual se priorizan pautas terapéuticas que utilizan fármacos de probada eficacia, pero que a su vez se encuentran disponibles en el país a costos razonables.

La redacción de **Tendencias en Medicina** ha entendido muy oportuno compartir un diálogo con el Dr. Zarza, quien en futuras ediciones de nuestra revista compartirá mayores conclusiones a partir de la difusión de los resultados de los estudios internacionales en curso.

¿Cuál es la importancia y la incidencia de las Leucemias y de las Leucemias Agudas en Paraguay?

Dr. Zarza: Mi actividad profesional se centra en los pacientes adultos entre quienes son más frecuentes las Leucemias Mieloides Agudas (LMA). No existen en Paraguay estadísticas oficiales que nos permitan conocer la epidemiología en este grupo etario. Nuestro grupo está trabajando para conocer estos datos con más precisión y los resultados serán difundidos en breve.

E-mail: jjzarza@yahoo.es



Dr. José Zarza
Especialista en Hematología

Teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes son atendidos en el Hospital de Clínicas y en el Hospital del Instituto de Previsión Social, los hematólogos de ambos centros estamos trabajando conjuntamente. En un estudio piloto realizado durante el 2014, encontramos un total de 73 casos de Leucemia Aguda en adultos en estos dos hospitales, de los cuales 42 pacientes eran portadores de LMA (57,5% de las Leucemias en adultos). Entre los pacientes con LMA, la distribución fue igual entre varones y mujeres. La mediana de edad de los pacientes con LMA fue de 45 años (rango 19-83 años).

Un total de 8 pacientes (19% de las LMA) fueron diagnosticados como portadores de Leucemia Mieloide Aguda Promielocítica (LMA-M3) convirtiendo a esta variedad en la más frecuente de las mieloides.

Se trata de datos preliminares y de un corto período de tiempo, pero es una primera aproximación a la realidad de las Leucemias Agudas en Paraguay.

¿Cuáles son las limitaciones que encuentran los pacientes para recibir actualmente un tratamiento adecuado de su Leucemia?

Existen varias limitaciones:

1. El desconocimiento de esta enfermedad que hace que el diagnóstico se retrase. Este problema es crítico y puede condicionar la supervivencia de los pacientes
2. La falta de especialistas, sobre todo en el interior del país
3. El costo de la medicación, que no siempre es cubierto por los sistemas de salud pública y la seguridad social
4. El costo elevado de los estudios diagnósticos: inmunofenotipo, citogenética y biología molecular
5. La falta de adherencia al tratamiento

¿En qué consiste el protocolo para LMA-M3 que actualmente lleva adelante el Consorcio Internacional de Leucemias Agudas?

Empiezo con poco de historia: En 2010 un grupo de hematólogos de la Sociedad Paraguaya de Hematología tomó conocimiento de la existencia del Consorcio Internacional de Leucemias Agudas, en el cuál ya participaban varios países de Latinoamérica (Brasil, Uruguay, Chile y Perú) y decidimos dar los pasos para alcanzar los requerimientos mínimos para ser miembros plenos de dicho grupo.

La primera variedad de Leucemia incluida en el Consorcio fue la Leucemia Promielocítica Aguda (LMA-M3), pues tenía la ventaja de ser frecuente, de tener un diagnóstico genético y molecular bien estandariza-

El Dr. José Zarza es Médico, Especialista en Hematología, graduado en la Universidad Nacional de Asunción (1998) y con estudios en la Universidad de Navarra (España): Programa de Especialización en Hematología y Hemoterapia (2003) y Doctorado en Medicina, Ph.D. (2003).

Actualmente se desempeña como Profesor Adjunto de Patología Médica en la carrera de Medicina de la Universidad Nacional de Asunción y como Médico Especialista del Servicio de Hematología del Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción. Es además Investigador Escalafonado de Grado I del CONACYT. Desarrolla también su actividad profesional en el Centro Médico La Costa de Asunción.

do y un tratamiento eficaz adaptado al riesgo de los pacientes.

En el mundo desarrollado, el tratamiento se basa en un ciclo de inducción consistente en la combinación de Ácido Trans Retinóico (ATRA) con un antraciclínico (Idarrubicina). Luego se hacen 3 consolidaciones adaptadas al riesgo del paciente con antraciclínicos y ATRA y finalmente un tratamiento de mantenimiento con mercaptopurina, metotrexato y ATRA. Con este tratamiento, un alto porcentaje de pacientes alcanza la remisión completa y una supervivencia global prolongada.

La idea del Consorcio era reproducir esta experiencia exitosa en países en desarrollo con contextos sociales difíciles. En relación al tratamiento, una dificultad era el costo elevado de la Idarrubicina, por lo que se decidió reemplazarla por un antraciclínico más económico llamado Daunorrubicina. Por otro lado, esta red internacional permitió un mejor cuidado de los pacientes proporcionando guías precisas para tratar las infecciones y los trastornos de coagulación que se asocian a la LMA M3.

Otra dificultad, sobre todo en nuestro país era la falta de personal entrenado y de recursos económicos para realizar los estudios genéticos y moleculares requeridos para realizar el seguimiento de los pacientes.

En primer lugar, conformamos una red entre los principales hospitales y nos comprometimos a trabajar juntos utilizando el mismo protocolo. Por otro lado y basados en los datos del hemograma del diagnóstico, los pacientes fueron clasificados en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. Esta categorización permitió dar tratamientos quimioterápicos ajustados al riesgo.

En lo referente al laboratorio, se realizaron gestiones que permitieron obtener fondos para comprar reactivos a través de una beca de la Universidad Nacional de Asunción. Dos laboratorios del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud se comprometieron a participar activamente: el laboratorio de Citogenética y el Laboratorio de Genética Molecular.

La ASH ayudó a miembros de estos laboratorios a capacitarse en las técnicas a través de estancias formativas en centros de Brasil financiadas por medio del Visitor Training Program, un programa de formación para países en vías de desarrollo.

Gracias a esta capacitación, estuvimos en condiciones de realizar el diagnóstico genético y molecular y el seguimiento de nuestros pacientes.

En Junio de 2012 fuimos aceptados como miembros plenos del Consorcio y en febrero de 2013, una vez

obtenidas las aprobaciones de los Comités de Ética, estuvimos en condiciones de empezar a enrolar los primeros pacientes paraguayos.

Los resultados ya publicados del Consorcio han demostrado que esta estrategia ha sido exitosa. Concretamente, los resultados de remisión completa y supervivencia global han sido comparables a los de Europa y Estados Unidos.

¿Cuál considera que será el aporte de estudio que actualmente lleva adelante el Consorcio Internacional de Leucemias Agudas?

Gracias a este Consorcio, varios países en vías de desarrollo están trabajando juntos y ofreciendo a los pacientes con Leucemia el acceso a los métodos diagnósticos y a la terapéutica más avanzada. Los resultados son esperanzadores, ya que los datos preliminares de supervivencia son comparables a los obtenidos en centros europeos y norteamericanos.

A nivel nacional, es un gran paso que los centros principales trabajen conjuntamente y utilicen los mismos protocolos y también hemos insistido mucho en la capacitación del personal que atiende a estos pacientes, es decir en el aspecto educativo.

Quiero destacar que hasta hace pocos años, no se disponía en Paraguay de los medios para realizar el diagnóstico genético y molecular de las LMA.

El diagnóstico y tratamiento de estas patologías, que incluye técnicas de laboratorio muy especializado y terapias de alto costo corresponde a los Especialistas en Hematología, y los resultados de su tratamiento mejoran cuando se realizan en Centros de Referencia especializados, que concentran y optimizan los recursos específicos y cuentan con medidas de soporte adecuado para el paciente. Sin perjuicio de ello, es importante para la mejora de los resultados sanitarios, que todo el cuerpo médico, y en especial los Médicos Generalistas y de Familia, así como los Médicos Internistas, tengan un buen conocimiento de esta patología y un adecuado nivel de sospecha clínica, para detectar precozmente signos y síntomas de la misma, que coadyuven a lograr un diagnóstico precoz.

Actualmente nuestros laboratorios, son capaces de realizar el panel completo básico de las LMA y estamos en vías de incorporar nuevos estudios moleculares que refinarán aún más nuestro diagnóstico. Recibimos ayuda internacional para poder realizar el control de calidad de nuestros resultados laboratoriales.

El Consorcio Internacional de Leucemias Agudas es muy activo y se están poniendo en marcha dos nuevos estudios sobre LMA en los que participaremos.

Si bien sabemos que a los estudios cooperativos internacionales se desarrollan con gran rigor e insumen periodos prolongados antes de divulgar sus resultados, ¿Cuál es su impresión preliminar de los resultados que se podrán obtener del estudio? ¿Es posible adelantar algunas conclusiones al respecto?

Los resultados preliminares de nuestro trabajo han sido presentados en el reciente Congreso Paraguayo de Hematología y Medicina Transfusional realizado en Julio de 2016. Explico a continuación un resumen de nuestro trabajo: En el período comprendido entre febrero de 2013 y febrero de 2016, fueron enrolados 23 pacientes paraguayos con LMA-M3. En lo referente a la edad, la mediana fue de 40 años (rango 18-68 años). Según el riesgo, 5 pacientes fueron de riesgo bajo, 11 de riesgo intermedio y 7 de riesgo alto.

En 21 pacientes (91%) se alcanzó la Remisión Completa Hematológica al finalizar el ciclo de Inducción. Solamente 2 pacientes fallecieron: uno debido a un cuadro séptico y otro por hemorragia del sistema nervioso central.

Las complicaciones que suelen resultar fatales como la coagulación intravascular diseminada y el síndrome de diferenciación debido al ATRA fueron tratadas con éxito y no causaron la muerte de ninguno de nuestros pacientes.

Los ciclos de quimioterapia de consolidación fueron realizados con éxito. Todos los pacientes alcanzaron la remisión molecular al finalizar los ciclos de consolidación, es decir se constató la desaparición del oncogen PML-RARA responsable de la enfermedad.

Dos pacientes del grupo de riesgo intermedio recayeron durante el mantenimiento. Hasta el momento tres pacientes han finalizado el tratamiento y se encuentran en seguimiento por consultorio.

La gran mayoría de los pacientes han tenido una buena tolerancia al tratamiento y se han reincorporado a sus actividades laborales al terminar los ciclos de consolidación,

Se trata de pocos pacientes y hace falta un mayor seguimiento pero lo que observamos resulta muy alentador.

Para finalizar, Dr. Zarza, lo invitamos a transmitir su mensaje a los colegas en relación con el avance de la onco-hematología.

La onco-hematología es una de las ramas de la Medicina que ha experimentado un mayor avance en los últimos años, gracias a esto, estamos en condiciones de tratar con éxito y ofrecer posibilidades ciertas de curación a pacientes que hasta hace pocos años estaban desahuciados. El gran desafío que tenemos en Latinoamérica, es procurar que los avances lleguen a nuestros pacientes y participar activamente en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas que permitan un progreso aún mayor.

Finalmente, animo a mis colegas a participar activamente en grupos colaborativos internacionales de investigación. La participación en el Consorcio Internacional de Leucemias Agudas ha supuesto un beneficio para nuestros pacientes, para la Sociedad Paraguaya de Hematología y sus integrantes y nos ha permitido incorporar técnicas diagnósticas que eran inaccesibles hasta hace pocos años.