



Leucemia mieloide aguda ¿radioterapia, quimioterapia o trasplante?

Acute myeloid leukemia: radiotherapy, chemotherapy or transplantation?

Ivanis Idael Corría Milán¹

Rolando Javier Álvarez Pérez²

¹ Estudiante de 5to año de la carrera de Medicina. Alumno ayudante de Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma, Cuba.

²Estudiante de 2do año de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas “Celia Sánchez Manduley”. Granma, Cuba.

Autor para la correspondencia: Ivanis Idael Corría Milán correo: oslymm3@gmail.com,
Teléfono: 58014783 / 23489126 ORCID: <https://orcid.org/oooo-0001-9934-2462>

Granma, 2022

“Año 64 de la Revolución”

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide aguda es una enfermedad compleja, pero con diferentes formas clínicas y subtipos, que tienen diferentes pronósticos y respuestas al tratamiento estándar.

Objetivo: Describir las principales líneas de tratamiento para pacientes adultos que padecen leucemia mieloide aguda.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica actualizada, en el periodo del 12 de julio del 2021 al 24 de agosto del 2021. La búsqueda se efectuó a través de la biblioteca virtual de salud de Infomed, y de bases de datos principales como: SciELO, MEDLINE, Ebsco, Medigraphic, Pubmed, y Scopus. Se consultaron publicaciones de prensa y documentos de internet del 2016 al 2021, en español e inglés. Para la selección de los artículos citados se tuvo en cuenta los procedentes de fuentes correspondientes al último decenio.

Desarrollo: Se utilizan cuatro tipos de tratamiento estándar para combatir esta neoplasia: Quimioterapia, que utiliza drogas muy potentes para frenar el crecimiento de las células tumorales, produciendo lisis de éstas o impidiendo su división y crecimiento; Radioterapia, técnica que utiliza rayos de alta energía para destruir las células cancerosas; Quimioterapia con trasplante de células madre, técnica que combina el uso de fármacos con el trasplante de cualquier tipo de célula madre de la sangre. Se se aplica cuando no ha sido posible controlar la dolencia con otra terapia.

Conclusiones: El único tratamiento curativo en la mayoría de las leucemias es la quimioterapia, su aplicabilidad en los pacientes depende de factores como la edad, las comorbilidades y el estado general del paciente.

Palabras clave: Leucemia; Blastocito mieloide; Leucemias no linfocíticas, Trasplante alogénico, Citarabina, célula cancerosa.

INTRODUCCIÓN

En condiciones normales, la médula ósea produce células madre sanguíneas (células inmaduras) que, con el tiempo, se vuelven células sanguíneas maduras. Una célula madre sanguínea se convierte en una célula madre mieloide o una célula madre linfoide. Esta última, a su vez, en un glóbulo blanco (1).

Una célula madre mieloide se transforma en uno de los siguientes tres tipos de células sanguíneas maduras: glóbulos rojos, que transportan oxígeno y otras sustancias a todos los tejidos del cuerpo; glóbulos blancos, que combaten las infecciones y enfermedades o plaquetas, que forman coágulos de sangre para impedir el sangrado (1).

Pero en ciertas enfermedades oncoproliferativas éstas células madres mieloides se suelen transformar en un tipo de glóbulo blanco inmaduro que se hace llamar mieloblasto (o blastocito mieloide). Así sucede en la leucemia mieloide aguda (en lo adelante, LMA), una forma agresiva y rápidamente progresiva del cáncer que afecta a los glóbulos blancos. La condición se puede distinguir más a fondo en dos subtipos, que difieren en los tipos de glóbulos blancos afectados (1).

Las células mieloides son un tipo de glóbulo blanco responsable de proteger la carrocería contra parásitos, de reducir la incidencia del daño al tejido, y de abordar infecciones bacterianas y la leucemia mieloide aguda es el cáncer de este tipo de células (1).

Fue a mediados de 1800 cuando Rudolf Virchow se convertía en el primero en proponer la palabra “leucemia” en tiempos tan modernos, siguiendo la inspección de la sangre contaminada bajo un microscopio. Pero fue Juan Hughes Bennett, patólogo en la enfermería real de Edimburgo, el referido como responsable de descubrir la leucemia debido a su disposición de descripciones completas y científicas. Su descubrimiento de la condición fue hecho después de realizar una autopsia en un paciente con el estado coherente anormal denunciado de la sangre, que fue denunciado más adelante en el gorrón médico y quirúrgico de Edimburgo en 1845 (2).

La descripción clínica de LMA se le atribuye específicamente a menudo a Wilhelm Ebstein. En 1889, Ebstein utilizó el término “leucemia aguda” para describir una enfermedad que avanzaba rápida y progresivamente. Esto sucedía a la par que se documentaba la primera diferenciación clínica hecha entre los subtipos crónicos y agudos de la enfermedad. Semejantemente, el término “mieloide” fue propuesto por Neumann, el primero en observar que la médula sintetizaba a glóbulos blancos (2).

En los tiempos que corren se reporta la LMA como la leucemia aguda más común en adultos, hoy se sabe que es una neoplasia caracterizada por proliferación anormal de células mieloides de origen clonal que infiltran la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos. La acumulación de estas células que se encuentran en distintos estados de maduración incompleta debido a fallas en la diferenciación desplaza a los elementos hematopoyéticos sanos, lo que causa insuficiencia medular e infiltración extramedular en el bazo, el hígado, la piel, las encías y el sistema nervioso central (3).

A pesar de ser uno de los tipos más comunes de leucemia en adultos, la LMA en general es bastante infrecuente, representando sólo 1% de todos los cánceres. Por lo general, la LMA es una enfermedad que afecta a personas de edad avanzada, y es poco común en personas menores de 45 años. Al momento del diagnóstico de la enfermedad, la edad promedio de las personas es de 68 años. No obstante, los niños también pueden padecerla. Este tipo de neoplasia es un poco más común en los hombres que en las mujeres, pero el riesgo promedio durante la vida en ambos sexos es aproximadamente la mitad del 1% (4).

Estadísticas adaptadas de la publicación Cancer Facts & Figures 2021 de la American Cancer Society (del Inglés, Sociedad Americana Contra el Cáncer) y su sitio web predicen cálculos para este cáncer en los Estados Unidos en el presente 2021. Según el sitio se diagnosticarán alrededor de 61,090 nuevos casos de leucemia (todos los tipos) y se estima que ocurran 23,660 muertes a causa de leucemia (todos los tipos). La plataforma alerta que ocurran alrededor de 20,240 nuevos casos de leucemia mieloide aguda y que la mayoría afectará a adultos. Estima además que sucedan alrededor de 11,400 muertes a causa de LMA y que casi todas serán en adultos (4).

El Anuario Estadístico de Salud de Cuba, en su edición 2020, ofrece cifras de los años 2018 y 2019 y ubicaba la leucemia en el decimoquinto puesto (15^o) por mortalidad por tumores malignos según localización, produciéndose 632 y 601 muertes en dichos años respectivamente. En el año 2016 los sistemas de salud evaluaron la incidencia de cáncer en población masculina 30-44 años según principales localizaciones y grupo de edad, se registró así que las leucemias ocuparon el séptimo (7^o) lugar con un total de 32 nuevos casos diagnosticados, dentro de este tipo específico de neoplasias las mieloides agudas fueron las más diagnosticadas. Analizando estos mismos parámetros para el sexo femenino las leucemias ocuparon el noveno (9^o) lugar con un total de 36 nuevos casos diagnosticados, y una vez más la LMA fue el diagnóstico más frecuente (5).

Conforme a lo anteriormente planteado, es importante tener en cuenta que la supervivencia de los pacientes depende de diversos factores, entre ellos, las características biológicas de la enfermedad y, en particular, la edad del paciente. Aunque la LMA es una enfermedad grave, es tratable y, con frecuencia, curable con quimioterapia, con o sin trasplante de médula ósea/células madre(5).

En tal sentido los autores de la presente revisión se plantean como interrogante científica: ¿cuáles son las pautas de tratamiento actuales para pacientes que padecen de LMA?

Y es que las cifras no mienten, no son las más alarmante pero sin dudas no pasan desapercibidas. Este trabajo surge motivado por el desconocimiento que se tiene acerca de cuál es el método idóneo para tratar a los pacientes con dicha patología. La investigación propicia información valiosa resumida del tema, lo que permite un mayor dominio y preparación de la comunidad universitaria perteneciente a las carreras de la salud para afrontar problemáticas de la población que sufre de enfermedades oncohematológicas.

En aras de responder dicha interrogante científica el presente trabajo orienta su objetivo a describir las principales líneas de tratamiento para pacientes adultos que padecen LMA.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de identificar y describir las principales líneas de tratamiento para pacientes adultos que padecen LMA, en el periodo del 12 de julio del 2021 al 24 de agosto del 2021. La búsqueda se efectuó a través de la biblioteca virtual de salud de Infomed, y de bases de datos principales como: SciELO, MEDLINE, Ebsco, Medigraphic, Pubmed, LILACS, Conchrane, y Scopus. Las estrategias de búsqueda incluyeron los términos leucemia, blastocito mieloide, leucemias no linfocíticas, entre otros. Se utilizaron artículos originales revisados por pares, publicaciones de prensa y documentos de internet del 2016 al 2021, en español e inglés. Para la selección de los artículos citados se tuvo en cuenta los procedentes de fuentes correspondientes al último decenio. Se emplearon métodos teóricos como:

- Método histórico – lógico, en el análisis y determinación de los antecedentes y evolución histórica de la enfermedad en cuestión.
- Método de la inducción y la deducción, para transitar de lo particular a lo general, de hechos generales a otros más particulares durante la investigación.
- Método del análisis y la síntesis, para codificar y decodificar la información obtenida, en la interpretación de los referentes revisados.

DESARROLLO

Una vez que se diagnostica la leucemia mieloide aguda, se realizan pruebas para determinar si el cáncer se diseminó a otras partes del cuerpo (6).

Por lo general, el grado o la diseminación del cáncer se describen en términos de estadios. En la LMA en adultos, en lugar de estadios se usan el subtipos y si la enfermedad se diseminó fuera de la sangre y la médula espinal para planificar el tratamiento (6).

Es posible que se usen las siguientes pruebas y procedimientos para determinar si la leucemia se diseminó:

- Punción lumbar: procedimiento para tomar una muestra de líquido cefalorraquídeo (en lo adelante, LCR) de la columna vertebral. Se introduce una aguja entre dos huesos de la columna vertebral hasta llegar al LCR que rodea la médula espinal para extraer una muestra del líquido. La muestra de LCR se examina al microscopio en busca de signos de que las células leucémicas se diseminaron al encéfalo y la médula espinal. Este procedimiento también se llama punción espinal.

- Tomografía computarizada con contraste (TC): procedimiento para el que se toma una serie de imágenes detalladas del abdomen desde ángulos diferentes. Las imágenes se crean con una computadora conectada a una máquina de rayos X. Se inyecta un tinte en una vena o se ingiere a fin de que los órganos o los tejidos se destaquen de forma más clara. Este procedimiento también se llama tomografía axial computarizada (TAC) o exploración por TAC (6).

No hay un sistema de estadificación estándar para la leucemia mieloide aguda en adultos. (6).

Acorde al Instituto Nacional de Cáncer se describe la enfermedad como no tratada, en remisión o recidivante, términos cuyo significado se relacionan a continuación por su importancia:

- a. Leucemia mieloide aguda sin tratamiento previo en adultos

En la LMA sin tratamiento previo en adultos, la enfermedad recién se diagnosticó y no se ha tratado, excepto para aliviar los signos y síntomas como fiebre, sangrado o dolor. Además, se presentan las siguientes situaciones:

- El recuento sanguíneo completo es anormal.
- Por lo menos 20 % de las células en la médula ósea son blastocitos (células leucémicas).
- Hay signos o síntomas de leucemia(6).

b. Leucemia mieloide aguda en remisión en adultos

En la LMA en remisión en adultos, la enfermedad ya se trató y se presentan las siguientes situaciones:

- El recuento sanguíneo completo es normal.
- Menos de 5 % de las células de la médula ósea son blastocitos (células leucémicas).
- No hay signos ni síntomas de leucemia en el encéfalo, la médula espinal, ni en otras partes del cuerpo (6).

c. Leucemia mieloide aguda recidivante en adultos

La LMA recidivante en adultos es cáncer que recidivó (volvió) después del tratamiento. La LMA quizás vuelva en la sangre o la médula ósea (6).

La identificación del riesgo

Tamamyan et al. consideran ciertos factores como de riesgo o predisponentes para la aparición de leucemia mieloide aguda. Aunque no muy difundidos son muy variados e incluyen aspectos genéticos y adquiridos. Según dichos autores se pueden reunir en 4 grupos fundamentales:

- Aspectos genéticos: en este grupo se incluyen enfermedades como Anemia de Fanconi, Síndrome de Kostman, Síndrome de Wiskott-Aldrich, Ataxia telangiectasia, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter y Síndrome de Patau
- Administración de fármacos: aquellos como los alquilantes o sus derivados, Inhibidores de topoisomerasa II, fenilbutazona, cloroquina, metoxipsoralenos, loranfenicol, etc.
- Alteraciones hematológicas: Síndrome mielodisplásico, Leucemia mieloide crónica Policitemia vera, Trombocitemia esencial, Mielofibrosis, Hemoglobinuria nocturna paroxística y Anemia aplásica
- Factores ambientales: entre los factores ambientales se pueden mencionar la exposición a radiación, los bencenos, tintes, herbicidas, pesticidas, obesidad y la ingesta de alcohol (7).

Las disyuntivas del pronóstico

Si el médico de cabecera determina que un paciente padece de LMA, es posible que se necesiten muchos análisis para determinar el estadio del cáncer y para clasificarlo dentro de un subtipo de leucemia mielógena aguda más específico (8).

El subtipo de LMA se basa en la apariencia de las células al examinarlas con un microscopio. También pueden usarse análisis de laboratorio especiales para identificar las características específicas de las células. El subtipo de leucemia mielógena aguda ayuda a determinar cuáles pueden ser los mejores tratamientos (8).

El pronóstico de los pacientes afectados de leucemia mieloide aguda varía sustancialmente en función de la edad y del subtipo de la LMA. La edad avanzada, las LMA relacionadas con tratamientos previos o secundarias a una mielodisplasia o síndrome mieloproliferativo, el grado de leucocitosis inicial, la presencia de determinadas anomalías genéticas/moleculares, así como la lentitud en la obtención de la remisión completa, entre otros, constituyen parámetros de un pronóstico desfavorable (9).

Así, los pacientes jóvenes con leucemias de riesgo estándar que reciben un trasplante alogénico familiar o de donante no emparentado en primera remisión completa tienen

una probabilidad de curación de hasta el 65-70 %, mientras que un paciente de edad avanzada, con una leucemia post-mielodisplásica o secundaria que no alcance la remisión completa con la quimioterapia de inducción, prácticamente no tiene opciones de curación (9).

Los factores pronósticos ayudan a determinar el protocolo de tratamiento y su intensidad; por lo general, los pacientes con factores pronósticos muy negativos reciben formas de tratamiento intensivas seguidas de trasplante de células madre alogénicas. En estos pacientes, se cree que los beneficios potenciales de la terapia intensiva justifican el aumento de la toxicidad del tratamiento (10).

Lo diferente en dos esquemas de clasificación

Los dos sistemas más utilizados para la clasificación de subtipos de la leucemia mieloide aguda son el sistema de la Organización Mundial de la Salud (en lo adelante, OMS) y la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica (en lo adelante, FAB) (11).

La clasificación FAB, fue creada en 1976, se fundamenta en diferenciar entre ocho subtipos de leucemia mieloide aguda de acuerdo con las características morfológicas, en otras palabras se basa en el tipo de células leucémicas y en su grado de madurez. Esta clasificación se establece mediante el examen de la apariencia de las células leucémicas al microscopio óptico o mediante técnicas citogenéticas. Los ocho subtipos de LMA se relacionan a continuación:

- M0 Leucemia mieloide aguda indiferenciada
- M1 Leucemia mieloide aguda con maduración mínima
- M2 Leucemia mieloide aguda con maduración
- M3 Leucemia promielocítica aguda
- M4 Leucemia mielomonocítica aguda
- M4eos Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
- M5 Leucemia monocítica aguda

- M6 Leucemia eritroide aguda
- M7 Leucemia megacarioblástica aguda (11).

La clasificación de la OMS intenta ser más útil que la FAB desde el punto de vista clínico clasificando las leucemias en base a la alteración genética/molecular causal o a la existencia de otros posibles factores causales con impacto pronóstico. A pesar de ello en países europeos, por ejemplo, es habitual que los equipos médicos sigan utilizando la clasificación FAB (12).

Los 5 subtipos de LMA según la clasificación de la OMS son:

1) LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes, grupo en el que de forma esquemática se incluyen como principales subtipos:

- LMA con la translocación 8;21*
- LMA con la inversión del cromosoma 16**
- LA promielocítica con translocación 15;17***
- LMA con translocación 9;11
- LMA con translocación 6;9
- LMA con inversión del cromosoma 3
- LMA (megacarioblástica) con translocación 1;22

* Una translocación es el desplazamiento de un segmento de un cromosoma a otro cromosoma, así en este caso parte del cromosoma 8 se localiza en el 21, se indica como t(8;21).

** Una inversión implica que un segmento del cromosoma cambia de lugar dentro del mismo cromosoma; se indica como inv(16).

*** Estas tres variedades de leucemia son consideradas de buen pronóstico por su buena respuesta al tratamiento.

2) LMA con displasia multilinea

— Secundarias a un síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo

— No secundarias

3) LMA relacionadas con tratamientos previos (también llamadas LMA secundarias)

4) LMA relacionadas con el Síndrome de Down

5) Otras LMA, entre las que se incluyen:

— LMA mínimamente diferenciada*

— LMA sin maduración*

— LMA con maduración*

— Leucemia aguda mielomonocítica*

— Leucemia aguda monoblástica o monocítica*

— Leucemia aguda eritroide*

— Leucemia aguda megacarioblástica*

— Leucemia aguda basofílica

— Panmielosis aguda con mielofibrosis

— Sarcoma mieloide

* Se corresponden con la clasificación FAB (de LMA0 a LMA7)

6) LA con ambigüedad de línea

— LA indiferenciada

— LA bilineal

— LA bifenotípica (12).

La tercera y cuarta ediciones de la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la OMS se publicaron en 2001 y 2008, respectivamente, y en 2016 se realizó una revisión a la cuarta edición. Esta clasificación incorpora diversos elementos a la biología de la leucemia mieloide aguda, como información genética, morfológica, citometría de flujo y características clínicas, definiendo seis grupos principales (12).

Panorama general del tratamiento

En la atención del cáncer, a menudo trabajan juntos distintos tipos de médicos para crear un plan de tratamiento integral del paciente que combine distintos tipos de tratamientos. Esto se denomina equipo multidisciplinario. Los equipos de atención del cáncer incluyen una variedad de otros profesionales de atención médica, tales como auxiliares médicos, enfermeros de oncología, trabajadores sociales, farmacéuticos, asesores, nutricionistas y otros (13).

El tratamiento más exitoso para la LMA depende de los resultados del primer tratamiento; por lo tanto, es importante para los pacientes someterse a sus primeros tratamientos en un centro con experiencia en el tratamiento de la LMA (13).

El tratamiento de la leucemia mieloide aguda se determinará en cada caso teniendo en cuenta el subtipo de la enfermedad, la edad, el estado general del paciente y, posteriormente, la respuesta al tratamiento inicial. El objetivo principal de cualquier tratamiento en las leucemias u otras hemopatías malignas es conseguir la remisión completa de la enfermedad a nivel molecular (9).

Hay diferentes tipos de tratamiento para los adultos con LMA. Algunos tratamientos son estándar (tratamiento que se usa en la actualidad) y otros se evalúan mediante ensayos clínicos (6).

De acuerdo con las recomendaciones de la guías de práctica clínica del NCCN y el European LeukemiaNet (ELN), a los 60 años hay un punto de divergencia en relación con la forma de administrar el tratamiento. Para los pacientes menores de 60 años y con enfermedad recientemente diagnosticada, se recomiendan las dosis estándar de tratamiento de inducción que incluyen citarabina combinada con una antraciclina. 64 En

los pacientes mayores de 60 años deberá decidirse su tratamiento según su grupo de riesgo y su estado funcional (14).

1. El tratamiento en adultos suele tener dos fases, son las siguientes:

- Terapia de inducción de la remisión: primera fase del tratamiento cuya meta es destruir las células leucémicas de la sangre y la médula ósea. Esto causa la remisión de la leucemia. Sin embargo, la inducción de la remisión por lo general no elimina todas las células de leucemia, por lo que necesitas tratamiento adicional para evitar que regrese la enfermedad (6, 8).
- Terapia de posremisión o consolidación: segunda fase del tratamiento que comienza después de que la leucemia está en remisión. La meta de la terapia de posremisión es destruir cualquier célula leucémica que haya quedado y que tal vez no esté activa, pero que se puede reactivar y comenzar a multiplicarse de manera que cause una recaída. Esta fase también se llama terapia de continuación de la remisión (6, 8).

2. Se utilizan cuatro tipos de tratamiento estándar:

- Quimioterapia
- Radioterapia
- Quimioterapia con trasplante de células madre
- Otras terapias con medicamentos (6, 8).

El tratamiento con quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento del cáncer para el que se usan medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación. Cuando la quimioterapia se toma por boca o se inyecta en una vena o un músculo, los medicamentos ingresan en el torrente sanguíneo y pueden llegar a células cancerosas de todo el cuerpo (quimioterapia sistémica). Cuando la quimioterapia se coloca directamente en el líquido cefalorraquídeo (quimioterapia intratecal), un órgano o una cavidad corporal como el abdomen, los medicamentos

afectan sobre todo las células cancerosas en esas áreas (quimioterapia regional). La quimioterapia intratecal a veces se usa para el tratamiento de los adultos con LMA que se diseminó al encéfalo y la médula espinal. La quimioterapia combinada es un tratamiento para el que se utiliza más de un medicamento contra el cáncer (6).

La manera en que se administra la quimioterapia depende del subtipo de LMA que se esté tratando y si las células leucémicas se diseminaron al encéfalo y la médula espinal (6).

Excepto cuando se administran en el líquido cefalorraquídeo, estos medicamentos entran en el torrente sanguíneo y llegan a todas las áreas del cuerpo, lo que hace que este tratamiento sea útil para cánceres como la leucemia que se propaga por todo el cuerpo (15).

La quimioterapia es el tratamiento principal para la mayoría de las personas con LMA. La quimioterapia intensa podría no ser recomendable en pacientes que están en mal estado de salud, aunque la edad avanzada en sí no es una barrera para recibir quimioterapia (15).

Por lo general, los pacientes con leucemia mielógena aguda permanecen en el hospital durante los tratamientos de quimioterapia porque los medicamentos destruyen muchas células sanguíneas normales en el proceso de matar las células de leucemia. Si el primer ciclo de quimioterapia no produce la remisión, puede repetirse (16).

El tratamiento con quimioterapia sigue las pautas del tratamiento por fases para la terapia estándar de la LMA, significa esto que consta de:

- fase de inducción a la remisión: este es el primer período de tratamiento después de que se hace el diagnóstico de una persona. El objetivo de la terapia de inducción es una remisión completa (CR, complete remission por sus siglas en Inglés). Una persona tiene una CR cuando: los recuentos sanguíneos han regresado al nivel normal; la leucemia no se puede detectar en una muestra de médula ósea al examinarla con el microscopio y cuando ya no hay signos y síntomas de AML (13).

En pacientes con diagnóstico reciente, el tratamiento de inducción a la remisión es el esquema 7 + 3. Este esquema ha demostrado intervalos de remisión de 60 a 70% en casos de novo, aunque la supervivencia libre de enfermedad a dos años es de alrededor de 20%. La respuesta al tratamiento debe evaluarse a los 14 días después de la inducción, a través de aspiración de médula ósea y una biopsia por punción. Los pacientes que después del primer ciclo de terapia de inducción aún tengan rastros citológicos de la enfermedad (entre 25 y 50% de los pacientes) deberán recibir un segundo ciclo del esquema 7 + 3, dosis altas de citarabina sola o FLAG-IDA, con lo que la tasa de remisión puede acercarse a 50%. Los pacientes adultos mayores de 60 años tratados con dosis bajas de citarabina deberán recibir profilaxis para prevenir filtración al sistema nervioso central (17).

El esquema de inducción 7+3 propuesto por la Guía de práctica clínica de la Secretaría de Salud de México propone como tratamiento de inducción a la remisión la citarabina 100 mg/m² SC, IV para infusión continua de 24 horas durante los 1^{ros} siete días del ciclo; y la daunorrubicina (daunomycin) 45-60 mg/m² SC, IV para infusión de 30 minutos, cada 24 horas durante los 1^{ros} tres días del ciclo o la idarubicina 12 mg/m² SC, IV para infusión de 30 minutos, cada 24 horas durante los 1^{ros} tres días del ciclo (17).

Para los pacientes adultos mayores de 60 años tratados con dosis bajas de citarabina la Guía de práctica clínica de la Secretaría de Salud de México también propone profilaxis para prevenir filtración al sistema nervioso central con: metotrexato 12 mg intratecal y dexametasona 4 mg intratecal día 1 del ciclo (17).

La mayoría de los pacientes necesitará permanecer en el hospital de 3 a 5 semanas durante la terapia de inducción antes de que sus recuentos sanguíneos vuelvan a la normalidad. A veces, es necesario administrar 2 sesiones de terapia para lograr una CR. Aproximadamente el 75 % de los adultos más jóvenes con AML y alrededor del 50 % de los pacientes mayores de 60 años logran la CR después del tratamiento.

Es posible que algunos adultos mayores no puedan realizarse una terapia de inducción con los fármacos estándar. En cambio, es posible que se usen los fármacos decitabina (Dacogen), azacitidina (Vidaza) y citarabina en bajas dosis (13, 17).

Evaluación de la respuesta

El tratamiento para los pacientes con leucemia mieloide aguda puede tener resultados distintos de acuerdo con el grupo de riesgo, el estado funcional, la edad y la disponibilidad de un donador compatible. La remisión completa se determina mediante pruebas de laboratorio que confirman la existencia de menos de 5% de blastos y normalización de las diferentes líneas celulares; no obstante, en muchos de ellos prevalecen cantidades mínimas de células leucémicas indetectables por microscopia óptica, a lo que se denomina enfermedad mínima residual, por lo que deben recibir terapia de consolidación con la intención de eliminar cualquier rastro de enfermedad mínima residual y lograr remisión duradera, de lo contrario, si la enfermedad mínima residual está por arriba de cierto nivel la probabilidad de recidiva se incrementa sustancialmente (17, 18).

Medir el efecto en la reducción de la clona leucémica por ensayos de enfermedad mínima residual permite evaluar la resistencia terapéutica intrínseca de la leucemia y, lo más importante, el riesgo de recaída independientemente de otros factores de riesgo (17, 18).

La inducción de la remisión generalmente no destruye todas las células leucémicas, y a menudo persiste un número pequeño de éstas. Sin terapia después de la remisión (consolidación), es probable que la leucemia regrese en varios meses (19).

- fase de consolidación: tiene el fin de destruir el pequeño número de células leucémicas que aún permanecen, pero que no se puede ver (ya que existen muy pocas de ellas). Para la consolidación, la quimioterapia se administra en ciclos, en los que cada período de tratamiento es seguido por un período de descanso para permitir que su cuerpo se recupere (15).

Consolidación para los pacientes más jóvenes

Para los pacientes más jóvenes (generalmente aquellos menores de 60 años), las opciones principales para la terapia de consolidación son: varios ciclos de quimioterapia

con altas dosis de citarabina (ara-C). Algunas veces se conoce como HiDAC, alotrasplante (de un donante) de células madre, autotrasplante de células madre (trasplante autólogo) (19).

La mejor opción para cada persona depende del riesgo de que la leucemia regrese después del tratamiento, así como de otros factores (19).

Para el HiDAC, la citarabina se administra en dosis muy altas, generalmente durante 5 días. Esto se repite alrededor de cada cuatro semanas, generalmente por un total de tres o cuatro ciclos. Para las personas que recibieron el medicamento de terapia dirigida midostaurin (Rydapt) durante la inducción, este se continúa generalmente durante la consolidación. Como se indicó anteriormente, cada serie de tratamiento generalmente se administra en el hospital debido al riesgo de efectos secundarios graves (19).

Para los pacientes que recibieron quimioterapia además del medicamento de terapia dirigida ozogamicina gemtuzumab (Mylotarg) para su terapia de inducción, se puede utilizar un régimen similar para la consolidación (19).

Consolidación para pacientes de edades más avanzadas o que presentan otros problemas de salud

Puede que los pacientes de edades avanzadas o aquellos que no cuentan con una buena salud no puedan tolerar el tratamiento de consolidación intensivo. A menudo administrarles una terapia más intensiva aumenta el riesgo de graves efectos secundarios (incluyendo muerte asociada al tratamiento) sin proveer mucho beneficio. Estos pacientes se pueden tratar con: dosis más altas de citarabina (por lo general, no tan altas como en los pacientes más jóvenes); dosis estándar de citarabina, posiblemente junto con idarubicina, daunorrubicina y mitoxantrona. (Para las personas que reciben el medicamento de terapia dirigida midostaurin (Rydapt) durante la inducción, esto por lo general también se continúa durante consolidación.); trasplante no mieloablativo de células madre (minitrasplante) (19).

Otra opción para algunas personas cuya AML vaya a remisión tras la inducción (o incluso tras la consolidación) podría ser el tratamiento con azacitidina oral (Onureg) (19).

Efectos secundarios de la quimioterapia

La quimioterapia para la AML ataca las células que se dividen rápidamente, incluidas las células de los tejidos sanos como el cabello, el recubrimiento de la boca, los intestinos y la médula ósea. Las personas con AML que reciben quimioterapia pueden experimentar la caída del cabello, llagas en la boca o náuseas y vómitos. El cabello volverá a crecer una vez finalizado el tratamiento, y existen fármacos eficaces que ayudan a evitar y controlar las náuseas y los vómitos. Los efectos secundarios de la quimioterapia pueden ser distintos según los fármacos que se usen. Antes de comenzar el tratamiento, se aconseja a los pacientes hablar con sus médicos sobre los efectos secundarios a corto y largo plazo (13).

Debido al efecto en las células sanguíneas sanas de la médula ósea, la quimioterapia usada para la AML disminuirá la capacidad del cuerpo para combatir las infecciones por un tiempo corto, y puede ser frecuente el aumento de moretones, sangrado y cansancio. Con frecuencia, los pacientes con AML recibirán antibióticos para prevenir y tratar las infecciones, y necesitarán transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas a lo largo de la quimioterapia. La quimioterapia también puede afectar la fertilidad (en inglés) de los pacientes, o la capacidad de tener un hijo en el futuro. Se aconseja a los pacientes preocupados al respecto que hablen con un especialista en fertilidad antes de comenzar el tratamiento (13).

Tratamiento con radioterapia

La radioterapia utiliza rayos de alta energía para destruir las células cancerosas. Generalmente la radioterapia no forma parte del tratamiento principal de personas con LMA, aunque existen pocos casos en los que se podría emplear:

- Algunas veces se usa radiación para tratar una leucemia que se ha propagado fuera de la médula ósea y la sangre, como al cerebro y al líquido cefalorraquídeo, o a los testículos.
- Con frecuencia la radiación en todo el cuerpo es parte importante del tratamiento antes de un trasplante de células madre.

- Se usa radiación (en pocas ocasiones) para ayudar a reducir el tamaño de un tumor (sarcoma mieloide) si está presionando la tráquea y causando problemas con la respiración. Pero con frecuencia, en lugar de radiación, se usa quimioterapia, ya que a menudo actúa más rápidamente.
- Se puede usar radiación para ayudar a reducir el dolor en un área del cuerpo invadida por leucemia cuando la quimioterapia no ha sido eficaz (20).

Antes de iniciar el tratamiento, el equipo de radiación tomará medidas cuidadosamente con el fin de determinar los ángulos correctos para emitir los haces de radiación, y las dosis adecuadas de radiación. Esta sesión de planificación, llamada simulación, generalmente incluye estudios por imágenes, como CT o MRI. (20).

El tipo de radioterapia que se utiliza para tratar la LMA se llama radiación de rayos externos. El tratamiento es muy similar a la radiografía, pero la radiación es más intensa. El procedimiento en sí no es doloroso. El número de tratamientos que usted recibe depende de la razón por la cual se está utilizando la radioterapia. Cada tratamiento dura sólo unos minutos, aunque el tiempo de preparación (colocarle en el lugar correcto para el tratamiento) usualmente toma más tiempo. (20).

Efectos secundarios de la radioterapia

Los posibles efectos secundarios de la radioterapia dependen del lugar donde se aplique la radiación. Es posible que pierda pelo y que se ocasionen cambios similares a los de una quemadura por el sol en el área tratada. La radiación al área de la cabeza y al cuello puede causar úlceras en la boca y dificultad para tragar. Asimismo, la radiación al abdomen puede causar náusea, vómito o diarrea. La radiación puede reducir los recuentos de células sanguíneas provocando cansancio (debido a recuentos bajos de glóbulos rojos), sangrado o hematomas (debido a recuentos bajos de plaquetas) y un riesgo aumentado de infecciones (debido a recuentos bajos de glóbulos blancos) (20).

Trasplante de células madre para la LMA

Trasplante autólogo vs quimioterapia

La quimioterapia se dejará exclusivamente para pacientes en riesgo bajo y que logren la remisión completa posterior a la inducción a la remisión. Desde el diagnóstico la sincronización o el timing para ir ganando tiempo son fundamentales, es decir, desde el primer día debe pensarse cuál paciente podría necesitar un trasplante y en función de eso plasmar en la historia clínica el número de hermanos, padres y sus edades. En

algunos casos es importante solicitar estudios de histocompatibilidad desde un inicio (HLA A, B, C, DRB1 y DQB1) (21, 23).

Una vez que el paciente se encuentra en su primera remisión, el tratamiento de consolidación debe elegirse de acuerdo con el grupo de riesgo del paciente. Los pacientes en riesgo bajo o favorable [t(8;21), inv(16), t(16;16)] deben recibir tratamiento con dosis altas de citarabina. Estos pacientes pueden tener supervivencia de 60% cuando se administran 2 a 4 ciclos de consolidación con dosis altas de citarabina, por lo que un trasplante autólogo o alogénico en su primera remisión no está indicado. Los pacientes en riesgo intermedio y alto idealmente deben ser aptos para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos porque cuando se administra solamente quimioterapia (dosis altas de citarabina) como consolidación, la supervivencia es menor a 30%. El auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción que puede utilizarse principalmente en los pacientes que no disponen de un donante compatible o en pacientes mayores de 70 años con comorbilidades que limitan la realización de un trasplante alogénico (21, 23).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo permite la administración de quimioterapia mieloablativa, pero no proporciona el efecto de injerto contra leucemia que se observa con el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. La morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento son bajas, $\leq 6\%$, pero las tasas de recaída son altas, de 30 a 50%. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a cinco años son aproximadamente de 45% para los pacientes con auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos y de 28% para los que reciben quimioterapia de consolidación intensiva, también las tasas de recaída son más altas en los pacientes tratados sólo con quimioterapia: 67 vs 44% (21, 23).

Por lo general, los autotrasplantes son más fáciles de tolerar que los alotrasplantes, ya que el paciente está recibiendo sus propias células, lo que reduce el riesgo de algunas complicaciones. Sin embargo, la quimioterapia de dosis alta puede aún causar efectos secundarios importantes. Este tipo de trasplante se puede hacer en personas que de otra manera sean sanas, aunque puede no ser recomendable para pacientes de edad muy avanzada o que presentan otros problemas de salud (22).

Vellenga y colaboradores, del grupo HOVON, demostraron en un ensayo clínico fase 3 aleatorizado de pacientes con LMA en primera remisión, que el grupo de auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos mostró una tasa de recaída marcadamente reducida (58 vs 70%, $p = 0.02$) y mejor supervivencia libre de recaída a cinco años (38 vs 29%, $p = 0.065$, razón de riesgo = 0.82; IC95%, 0.66-1.1) con mortalidad sin recaída de 4 versus 1% en el grupo de quimioterapia ($p = 0.02$). La supervivencia global fue similar (44 vs 41% a cinco años, $p = 0.86$) debido a que los pacientes del grupo de quimioterapia fueron rescatados posteriormente con trasplante (21, 23).

Trasplante alogénico

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TPH) es la mejor estrategia de tratamiento curativo en pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio y adverso con tasas de remisión completas y sostenidas de aproximadamente 50%. El efecto curativo se debe a la doble acción del procedimiento que incluye esquema de acondicionamiento (quimioterapia, radioterapia a dosis altas o ambas) y el efecto injerto contra leucemia (23).

La realización de un alo-TPH en pacientes con riesgo bajo de recaída puede ser controvertida, pero en los de riesgo intermedio y alto en primera o segunda remisión o pacientes con enfermedad resistente, el alo-TPH es la mejor opción terapéutica y de rescate. Además, es conveniente tomar en cuenta que los pacientes que se trasplantan en segunda remisión o con actividad leucémica tendrán menos posibilidades de lograr remisión con el trasplante. Cuando ha llegado el momento de tomar la decisión de realizar un alo-TPH deben tomarse en cuenta las ventajas que ofrecen los esquemas mieloablativos y los de intensidad reducida, tipo de donante, fuente de las células, tipo

de trasplante, acondicionamiento y la profilaxis contra la enfermedad injerto contra huésped, porque son decisiones que repercutirán en el pronóstico del paciente (23).

Trasplante mieloablativo

El trasplante mieloablativo está basado en la aplicación de quimioterapia, radioterapia intensa o ambas, generalmente indicado para pacientes jóvenes menores de 50 años y en buen estado físico que tienen mayor tolerancia y menos comorbilidades. Idealmente se realiza en pacientes con resistencia a la quimioterapia o en segunda

remisión. La quimioterapia, radioterapia intensiva o ambas, en teoría, pueden eliminar gran parte de la clona leucémica y permitir que se establezca el efecto del injerto contra el tumor. Es un trasplante que requiere obligadamente hospitalización y su costo es mayor al del trasplante de intensidad reducida (23).

Trasplante haploidéntico

Alrededor de 70% de los pacientes que requieren un trasplante alogénico no cuentan con un donante HLA compatible. El uso de donantes no emparentados es limitado debido al tiempo de identificación y la logística de la donación, lo que conduce a que algunos pacientes recaigan antes de ser trasplantados. Las búsquedas de otras opciones de fuentes celulares incluyen donante no emparentado con incompatibilidades, células de cordón y donantes haploidénticos (23).

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha realizado como tratamiento de la leucemia mieloide aguda, en sus diferentes vertientes y en pacientes con recaídas o en riesgo alto.

Los autores de la presente revisión consideran el trasplante de progenitores hematopoyéticos como una opción terapéutica potencialmente curativa para los pacientes con leucemia mieloide aguda. La administración de esta terapia ha permitido tratar pacientes en riesgo alto y con pronóstico adverso. Los autores consideran que en un país como Cuba, con recursos limitados, la decisión de trasplantar a estos pacientes debe meditarase cautelosamente y sobre todo se debe insistir siempre en efectuar el trasplante en el momento de la remisión completa.

Lo primordial es individualizar el tratamiento para cada paciente de acuerdo con su riesgo, edad, condición clínica y disponibilidad de un donante, esto permitiría escoger el mejor tratamiento de inducción y consolidación ya sea a base de quimioterapia o radioterapia y la adición o no de un trasplante.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la leucemia varía en función, por una parte, de la edad y el estado general del paciente y, por otra parte, de las características genéticas y moleculares de la enfermedad.

El único tratamiento curativo en la mayoría de las leucemias es la quimioterapia que se puede aplicar solo a pacientes que tengan un buen estado de salud general, según su edad y otras enfermedades.

La leucemia mieloide aguda constituye la indicación más frecuente de trasplante alogénico.

Es importante definir el grupo de riesgo al que pertenece cada paciente con leucemia mieloide aguda de acuerdo no solo con la edad del paciente o variedad histológica de la leucemia, sino también usando estudios de citogenética y marcadores moleculares con el fin de ofrecer la mejor opción terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ladines W, Barragan G, Luna M.A, y otros (2016). Morfología de leucemias. Revista Médica del Hospital General de México. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.06.007>
2. Lagunas F, Chavez V, Gómez M, Cortes C. Leucemia mieloide aguda - cambios genéticos y su pronóstico clínico. Gorrón internacional de la Hematología-Oncología y de la investigación de la célula madre. [revista en Internet] 2017. [acceso 14 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767295>
3. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J 2016;6(7):e441.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2021. Estadísticas importantes sobre la leucemia mieloide aguda (AML). Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/acerca/estadisticas-clave.html>
5. Colectivo de autores. Anuario estadístico de salud 2019. La Habana 2020
6. PDQ® sobre el tratamiento para adultos. PDQ Tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2020.[acceso 14 de julio de 2021] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lma-adultos-pdq>
7. Tamamyian G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. Crit Rev Oncol Hematol 2017;110:20-34.
8. Mayo Clínic staff. Leucemia mielógena aguda [sede Web]; 2021-[actualizada en febrero de 2021; acceso 14 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/acute-myelogenous-leukemia/diagnosis-treatment/drc-20369115>

9. Fundación Josep Carreras. Leucemia mielógena aguda del adulto [sede Web]; 2021-[actualizada el 12 de agosto de 2021; acceso 20 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.fcarreras.org/es/leucemiamieloideaguda>

10. A, York J. Leucemia mieloide aguda (LMA). Manual MSD [revista en Internet] 2020 mayo. [acceso 14 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%A1Da/leucemias/leucemia-mieloide-aguda-lma>

11. Cruz-Santana et al. Observaciones relacionadas con los métodos diagnósticos ideales en el paciente con leucemia mieloide aguda. Rev Hematol. 2016;17(3):187-194.

12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-2405.

13. Junta Editorial de Cancer.Net. Leucemia - mieloide aguda - AML - en adultos: Opciones de tratamiento. Cancer.Net [revista en Internet] 2017 junio. [acceso 14 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/leucemia-mieloide-aguda-aml-en-adultos/opciones-de-tratamiento>

14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guide-lines in oncology. Acute myeloid leukemia. Version 2. 2016. 2016.

15. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. Quimioterapia para la leucemia mieloide aguda. American Cancer Society [revista en Internet] 2020 septiembre. [acceso 14 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/tratamiento/quimioterapia.html#referencias>

16. Hoffman R, et al. Clinical manifestations and treatment of acute myeloid leukemia. In: Hematology: Basic Principles and Practice. 7th ed. Elsevier; 2018. [acceso 14 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com>.
17. Leyto F. Leucemia mieloide aguda. Rev Hematol Mex [revista en Internet] 2018 ene;[acceso 14 de julio de 2021]; 19(1):24-40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77569&id2=>
18. Niederhuber JE, et al., eds. Acute leukemias in adults. In: Abeloff's Clinical Oncology. 6th ed. Elsevier; 2020. <https://www.clinicalkey.com>. Accessed Oct. 8, 2020.
19. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. Tratamiento típico para la mayoría de los tipos de leucemia mieloide aguda (excepto APL). American Cancer Society [revista en Internet] 2020 septiembre. [acceso 14 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/tratamiento/tratamiento-tipico-de-la-leucemia-mieloide-aguda.html>
20. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. Radioterapia para la leucemia mieloide aguda. American Cancer Society [revista en Internet] 2018 agosto. [acceso 14 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/tratamiento/radioterapia.html>
21. Types of complementary therapies. Cancer.Net. <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/integrative-medicine/types-complementary-therapies>. Accessed Oct. 7, 2020.
22. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. Trasplante de células madre para la leucemia mieloide aguda. American Cancer Society [revista en Internet] 2018 agosto. [acceso 14 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/tratamiento/trasplante-de-celulas-madre-de-la-medula-osea.html>

23. Donher H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129(4):424-47.