

Nuevos enfoques terapéuticos en la leucemia mieloide aguda del adulto

New Therapeutic Approaches in Adult Acute Myeloid Leukemia

Yusaima Rodríguez Fraga^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9517-8685>

Rosa Oliday Ríos Jiménez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9914-9611>

Ibis Karina Pardo Ramírez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5711-5971>

José Carnot Uria¹ <https://orcid.org/0000-0003-0721-3730>

Kali Cepero LLauguer¹ <https://orcid.org/0000-0001-8159-8953>

Carlos Lázaro Pérez Rosado¹ <https://orcid.org/0000-0001-6803-650X>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yusaima@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las leucemias mieloides agudas son un grupo de enfermedades malignas heterogéneas al diagnóstico, con una elevada mortalidad y bajos índices de curación.

Objetivo: Realizar una actualización de los avances y enfoques terapéuticos de las leucemias mieloides agudas.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos de PubMed, SciELO, Science Direct y el motor de búsqueda de Google Académico, se tomaron como referencia los artículos publicados en los últimos cinco años.

Resultados: En 1960 se aprobó el uso de antraciclinas para el tratamiento, no fueron aprobados nuevos agentes hasta el año 2000. Múltiples han sido los intentos por mejorar los índices de remisión completa y las tasas de supervivencias basadas en diferentes estrategias terapéuticas, sin demostrar resultados alentadores. En el año 2016, la Organización Mundial de la Salud en su clasificación revisada basada en las alteraciones morfológicas de inmunofenotipo, citogenéticas y moleculares, definió algunas como entidades independientes, y estableció el empleo de una terapia adaptada al riesgo por lo que su descubrimiento ha conducido de forma estratégica al uso de nuevos medicamentos.

Conclusiones: Con la aprobación de nuevos agentes dirigidos contra las alteraciones genéticas y moleculares conocidas, incluyendo opciones no invasivas, presentaciones orales, uso en monoterapia o combinada con los esquemas, se

estableció la denominada terapia personalizada y sus dianas terapéuticas, lo cual abre un nuevo horizonte en el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda; dianas terapéuticas; terapia personalizada.

ABSTRACT

Introduction: Acute myeloid leukemias are a group of malignant diseases that are heterogeneous at diagnosis, with high mortality and low cure rates.

Objective: To update the advances and therapeutic approaches to acute myeloid leukemias.

Methods: A literature review was conducted in the PubMed, SciELO, Science Direct and Google Scholar search engine databases, using articles published in the last five years as reference.

Results: Anthracyclines were approved for treatment in 1960, but no new agents were approved until 2000. There have been many attempts to improve complete remission rates and survival rates based on different therapeutic strategies, without demonstrating encouraging results. In 2016, the World Health Organization, in its revised classification based on morphological alterations of immunophenotype, cytogenetic and molecular, defined some as independent entities, and established the use of a risk-adapted therapy, so its discovery has strategically led to the use of new drugs.

Conclusions: With the approval of new agents directed against known genetic and molecular alterations, including noninvasive options, oral presentations, use in monotherapy or combined with the schemes, the so-called personalized therapy and its therapeutic targets were established, which opens a new horizon in the management of the disease.

Keywords: acute myeloid leukemia; therapeutic targets; personalized therapy.

Recibido: 12/07/2023

Aceptado: 11/09/2023

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 80 % de las leucemias agudas de los adultos y el 15-20 % en niños menores de 15 años, con mayor frecuencia en neonatos. La incidencia es de 3 a 5 casos por cada 100 000 habitantes por año,

afecta predominantemente a hombres en proporción de 5/3,4 con edad promedio de 55 años al diagnóstico, y el 83 % de los casos son personas mayores de 45 años.⁽¹⁾

Según El programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos de América, la incidencia anual es de 4,2 por cada 100 000 habitantes, y puede llegar a ser de 11,9 casos por cada 100 000 habitantes por años en adultos mayores de 65 años.⁽²⁾ Según las guías prácticas de la Red Nacional de Oncología de Norteamérica (NCCN, por sus siglas en inglés), en el año 2020 se diagnosticaron alrededor de 19 940 nuevos casos, la mayoría de los afectados fueron pacientes adultos con alrededor de 11 180 muertes por esta causa.⁽³⁾ En el año 2021 ocurrieron en Cuba aproximadamente, 575 defunciones por leucemias, según el Anuario Estadístico Nacional⁽³⁾ para una tasa de 5,1 por cada 100 000 habitantes, por lo que ocupa el número 16 entre las causas de muerte en el país.⁽³⁾

Los dos sistemas más utilizados para la clasificación de los subtipos de la LMA son la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB) creada en 1976 y se fundamenta en diferenciar entre ocho subtipos de LMA de acuerdo con las características morfológicas del tipo de células de las que se ha generado la leucemia y la madurez de estas.

También la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS),^(4,5) la cual se introdujo por primera vez en el año 2001 y después fue revisada en el año 2008, haciendo énfasis en los factores morfológicos, clínicos y genéticos, separó la LMA de novo de la secundaria, que envuelve los síndromes mielodisplásicos, así como los subtipos relacionados con la terapia, y posteriormente se revisó en el año 2016, el cual se modificó el porcentaje de blastos de un 30 % que se requería inicialmente para el diagnóstico a un 20 % excepto en la leucemia promielocítica aguda (LPM), t(15,17) en la LMA con t(8,21) *core binding factor* (CBF, por sus siglas en inglés), y en la LMA con inv 16, t(16,16).⁽⁴⁾

En los últimos años se identificaron alteraciones en los genes implicados en la regulación epigenética, que se consideran una tercera clase de mutaciones que muestran efectos en la diferenciación celular y la proliferación. Estas mutaciones pueden ser identificadas en el 40 % de los casos de LMA, ya que actúan sobre los genes DNMT3A (gen ADN metiltransferasa 3 alfa, del inglés DNA *methyltransferase* 3 alpha), TET2 (gen 2 de la translocación diez-once, del inglés ten eleven *translocation* 2), IDH-1 (isocitrato deshidrogenasa 1, del inglés *isocitrate dehydrogenase* 1) e IDH-2 (isocitrato deshidrogenasa 2, del inglés *isocitrate dehydrogenase* 2), que tienen relación con la metilación del ADN.^(5,6,7,8,9)

Existen grupos de trabajo que evolutivamente han demostrado la importancia de la citogenética para establecer grupos de riesgo y predecir el pronóstico de los pacientes al diagnóstico de LMA, en el año 2010 la Red Europea de Leucemias (ELN) estableció la correlación citogenética y molecular para los grupos de riesgo pronósticos que permiten combinar las principales alteraciones citogenéticas con la expresión molecular correspondiente; actualizada en el año 2017 y más recientemente en el año 2022.

Por parte del grupo anteriormente mencionado la (ELN) incorporaron otros elementos en la génesis de la LMA y se clasificó según el riesgo o resistencia definiéndose en tres grandes grupos: favorable, intermedio y desfavorable⁽¹⁰⁾ (Anexo).

Por su parte, las guías del NCCN, provee a la LMA tres categorías basadas en el riesgo genético (buen riesgo, riesgo intermedio y riesgo pobre), muy similar a la ELN con solo algunas diferencias.⁽¹⁰⁾

Los avances importantes en medicina molecular han permitido una mejor comprensión general de la LMA, ha incluido nuevos conocimientos sobre la patogenia molecular, con la consiguiente actualización de la clasificación basado en el progreso tecnológico, el diagnóstico genómico, así como la evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR), la citogenética y la biología molecular, además de un mejor manejo terapéutico.^(11,12)

El objetivo de este trabajo fue realizar una actualización de los avances en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda.

Métodos

Se realizó una revisión exhaustiva del tema en las bases de datos de PubMed, SciELO, ScienceDirect, MEDLINE, y el motor de búsqueda de Google académico. Se revisaron los artículos de referencia publicados en los últimos cinco años relacionados con la temática de leucemia mieloide aguda como los avances en los diferentes mecanismos genéticos y su manejo terapéutico, fundamentalmente en los idiomas inglés y español. Se elaboró un resumen y análisis de los aspectos más significativos de la bibliografía referentes al tema

Diagnóstico y clasificación de la leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad reconocida como una hemopatía maligna heterogénea, potencialmente complicada e históricamente con una elevada mortalidad, con los tratamientos actuales se encuentra una tasa de

curación de un aproximado entre 35-40 % en pacientes menores de 60 años y de 5-15 % en mayores de 60 años. Los principales factores que determinan el pronóstico en la LMA se pueden dividir en los que están relacionados con el enfermo y los que dependen de las características de la enfermedad.^(12,13,14)

En el año 2016 la OMS definió como criterio diagnóstico al menos 20 % de blastos en sangre periférica o médula ósea excepto en los pacientes con LMA y anomalías citogenéticas recurrentes como CBF-AML, t(8,21) (q22; q22,1), inv 16) (p13,1 q22), t(16,16) (p13,1 q22); t(15,17), la cual no se tiene en cuenta el por ciento de blastos.^(5,14)

Tradicionalmente, los criterios basados en las características del enfermo y las características de la masa leucémica han ayudado a definir la conducta terapéutica; sin embargo, en la actualidad los estudios citogenéticos con sus alteraciones moleculares y los del inmunofenotipo por citometría de flujo constituyen los elementos principales en el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad ya que permite evaluar los resultados a largo plazo, pero más allá del pronóstico son en la actualidad posibles dianas terapéuticas.^(12,13,14,15)

Terapéuticas empleadas y su evolución

En el año 1960 fue descrito por primera vez el uso de arabinosido de citosina (ara-C), combinado con las antraciclinas, (daunorrubicina) a una dosis de 30 mg/m² en el tratamiento de inducción, no se modificó dicha terapéutica hasta el año 1980, por el grupo el Grupo B de Estudio de Cáncer y Leucemia (CALGB), a la dosis de 45 mg/m² por tres días y Ara-C 100 mg/m² en infusión endovenosa continua de 24 h (IEVC) por siete días (esquema 3 + 7) y después se estableció la dosis a 60 mg/m² de antraciclinas como dosis estándar en dicho esquema. Posteriormente fue aprobado el ácido transretinoico (ATRA) en el año 1985 para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA).^(16,17,18,19)

Cambio de antraciclina

El uso de aclarubicina, amsacrine, mitoxantrona, idarubicina y la doxorubicina en sustitución de la daunorrubicina mostró mayor toxicidad y sin evidencias de superioridad en relación con la supervivencia global (SG), ni en los índices de remisión completa (RC) al tratamiento de inducción; así como con la administración de daunorrubicina por dos días más ara-C por 5 días; (esquema 2 + 5).⁽¹⁷⁾

Uso de altas dosis de antraciclinas

El grupo CALGB y el grupo cooperativo de estudio de oncología del este, (ECOG) utilizaron la daunorrubicina a razón de 90 mg/m² durante tres días combinado con

el AraC a 100 mg/m² en un período de siete días, (esquema 3 + 7), demostrando factibilidad y seguridad en la administración de las altas dosis y una ligera mejora en términos de RC cuando se compara con dosis convencionales, (70,6 % vs. 57,3 %) respectivamente, con ($p < 0,001$) y SG: 23,7 vs. 15,7 meses ($p < 0,003$); sin embargo, la toxicidad definida por la mielosupresión y las complicaciones durante el período de aplasia posquimioterapia no han permitido establecer estas dosis como el tratamiento estándar.^(18,19)

Altas dosis de arabinosido de citosina (AraC)

Se utilizó (IEVC) (100- 200 mg/m²) en el esquema de inducción conocido como dosis convencionales de citarabina, sin evidencias de mejores índices de respuesta. Además, se emplearon altas dosis en la inducción a la razón de 2 o 3 gr/m² (6 a 8 dosis) por los grupos CALGB australianos y el grupo cooperativo de leucemias (SWOG), en pacientes menores de 60 años con LMA de reciente diagnóstico, logrando similares índices de RC que con el esquema 3 + 7, diferencias significativas en relación con el índice de SG, lo que evidenció una mayor toxicidad hematológica.⁽²⁰⁾

Adición de una tercera droga

El uso del etoposido a 75mg/m² en combinación con AraC, daunorrubicina, esquema siete, tres, siete (7-3-7), al compararlo con esquema 3 + 7 convencional en el tratamiento de inducción mostró bajos índices de RC, sin mejoras en las tasas de SG y SLE. Sin embargo, la asociación de amsacrina, 6-tioguanina, fludarabina, topotecan y moduladores de la resistencia multidrogas fueron efectivos cuando se utilizaron combinados en el tratamiento de rescate.^(20,21)

Uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas

Su uso es controversial debido a las discrepancias existentes en cuanto a los efectos antileucémicos y la capacidad de estas citoquinas para estimular la proliferación de células leucémicas. Las escuelas europea y estadounidense recomiendan utilizarlo después de concluida la quimioterapia de inducción y en pacientes con neutropenia febril prolongada, sin embargo, de forma general no existe un consenso establecido al respecto.^(22,23)

Uso de anticuerpos monoclonales

El anticuerpo monoclonal conjugado anti CD33, gentuzumab/ozogamicin (GO), fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) en el año 2000 y la industria farmacéutica decidió retirarlo espontáneamente del

mercado posterior a un estudio fase III del SWOG, el cual se comparó su uso asociado al 3 + 7 y en monoterapia y se observó un aumento de la mortalidad relacionadas con la toxicidad hepática secundaria, enfermedad venoclusiva.^(24,25,26)

Después de más de dos décadas entre los años 2017-2018, diez nuevos agentes fueron aprobados en los Estados Unidos de América (EUA) por la FDA, incluyendo el GO, a diferentes dosis e indicaciones, mientras que siete de ellos recibieron aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), por lo que esta aprobación marca el primer paso después de una larga espera en los avances terapéuticos de los pacientes con LMA. Las investigaciones y los ensayos clínicos en curso están buscando activamente personalizar la terapia mediante la combinación más efectiva de modalidades y drogas.^(16,17,27)

Nuevos fármacos aprobados para el tratamiento de la LMA

Inhibidores FLT3

Existen inhibidores del FLT3 (FLT3i) de primera generación (tipo I y II) y de segunda generación solo (tipo I). Los FLT3i tipos I son activos contra el FLT3 –Internal Tandem Duplication (ITD, por sus siglas en inglés) y (tirosine kinase domain (TKD, por sus siglas en inglés), carecen de especificidad para el FLT3 e inhiben diferentes dominios, lo que puede resultar en más toxicidad dentro de los que se describen la midostaurina, el gilteritinib (xospada) y el quizartinib y los tipos II solo activo contra el FLT3 ITD como el sorafenib.^(28,29)

Inhibidores de FLT3 de primera generación tipo I

Midostaurin (rydapt)

Es el primer tirosine kinase inhibitor (TKI, por sus siglas en inglés), oral aprobado por la FDA y EMA, en combinación con la quimioterapia, un FLT3i tipo I activo frente PDGFR, KIT, SRC y otros RTK. El estudio aleatorizado fase III RATIFY del grupo (CALGB), el cual se combinó en el tratamiento de inducción con el esquema (3 + 7), evidenció que hubo mejores índices de respuesta al compararlo con el grupo placebo en pacientes con LMA < de 60 años con FLT3 –ITD y/o TKD de reciente diagnóstico (58,9 % vs. 53,5 %) respectivamente.

Además, se aprobó su uso en combinación con la terapia de consolidación. Las toxicidades fueron similares en ambos grupos de estudio. La EMA aprobó su uso como terapia de mantenimiento en pacientes en RC hasta la recaída mientras que la FDA no lo aprueba.^(28,29)

Inhibidores de FLT3 de I generación tipo II

Sorafenib

Es una multiquinasa tipo II de primera generación que en un ensayo aleatorizado (SORAML) demostró seguridad y eficacia en combinación con la quimioterapia estándar en pacientes con LMA con FLT3 mutado de reciente diagnóstico, comparado con el grupo placebo, mejorando la SLE de (21 meses frente a 9 meses), y la supervivencia libre de recaídas de 56 % frente 38 %, pero no la SG. Los eventos adversos fueron más evidentes en el brazo que se utilizó sorafenib, estudios recientes demostraron que la combinación de sorafenib con 5 azacitidina en pacientes R/R o que no cumplen criterios de quimioterapia intensiva con FLT3-ITD mutado elevaron los índices de respuesta de forma general. Se ha recomendado su uso en pacientes con FLT3 mutado en recaída postTCPH alogénico.^(28,29)

Inhibidores de FLT3 de II generación tipo I

Gilteritinib

Es un FLT3i tipo I de segunda generación, su uso fue evaluado por el estudio ALMIRAL aleatorizado fase III, frente a la quimioterapia de rescate en los pacientes R/R con FLT3 mutado empleado como monoterapia, lo que demostró un mejor SG (9,3 meses) en monoterapia vs. (5,6 meses) frente a la terapia salvaje y disminuyó el riesgo de muerte en un 36 % comparado con la quimioterapia de rescate.

Se aprobó en los Estados Unidos de América y en Europa como monoterapia, además, se ha recomendado su uso postTCPH en pacientes con LMA R/R con FLT3 mutado. Actualmente, se recomienda el uso de terapia de mantenimiento con FLT3i, posterior al TCPH en pacientes con FLT3 mutado por un período de dos años, y algunos estudios recomiendan que potencialmente por tiempo indefinido, ya que hay datos ilimitados de las posibles recaídas tardías; y existen estudios en curso que evalúan esta terapéutica de mantenimiento.^(28,29)

Anticuerpos monoclonales

Gentuzumab/ozogamicin

Después de varios estudios se utilizó en pacientes jóvenes con riesgo citogenético favorable e intermedio, lo cual mejoró la sobrevida y disminuyó el riesgo de recaída; el cual fue aprobado nuevamente en el año 2017 en los Estados Unidos de América por la FDA y en el 2018 por la EMA para el tratamiento de los pacientes adultos con LMA de debut, CD 33 positivo con alteraciones citogenéticas recurrentes, asociado a la quimioterapia de inducción (3 + 7) y en el tratamiento de consolidación, así como en pacientes con reciente diagnóstico LMA, además en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad refractaria.

La FDA aprobó su uso como monoterapia en pacientes de dos años y adultos en recaída / refractarios o pacientes sin criterio de tratamiento intensivo con CD33 +, así como en combinación con la terapia salvaje, con mitoxantrona, altas dosis de arabinosido de citosina y asociado al ATRA y trióxido de arsénico (TOA) en la LPM de alto riesgo; sin embargo, la EMA no aprobó su uso.^(24,25,26)

Inhibidores de la mutación de isocitrato deshidrogenasa (IDH)1 y 2

La mutación de la IDH 1 y 2 está presente entre el 7-19 % de las LMA debut en pacientes de edad avanzada y con alteraciones citogenéticas dadas por trisomías, además en los síndromes mielodisplásicos y en los síndromes mieloproliferativos crónicos en fase acelerada o crisis blástica. Su uso demostró una disminución en la frecuencia de las transfusiones, así como eventos adversos dados por la leucocitosis síndrome de diferenciación, hiperbilirrubinemia y trastornos cardiovasculares, como la prolongación del intervalo QT, sin embargo, su importancia pronóstica no está bien definida.^(17,30)

Inhibidor de IDH1 ivosidenib (tibsovo)

Es el primer inhibidor de IDH1 que se aprobó su uso oral en pacientes > 60 años con diagnóstico de LMA de novo o R/R. Produce una inhibición sólida de 2HG y a su vez un restablecimiento de la hematopoyesis normal. Investigaciones preclínicas demostraron que se puede combinar con 5 azacitidina o venetoclax, lo que indica una mayor diferenciación y apoptosis, sin evidencias de superioridad con una combinación u otra. También se ha evaluado su uso en mantenimiento después de la terapia de consolidación y del TCPH alogénico.⁽³⁰⁾

Inhibidor de IDH1 enasidenib (IDHIFA)

Es el primer inhibidor de IDH 2 aprobado y disponible por vía oral. Está indicado en pacientes ancianos con comorbilidades y LMA de Novo o LMA /R/R. El estudio fase I/II NCT01915498 que incluyó 214 pacientes con LMA R/R, demostró que un 38 % de los casos logró una RC y de ellos un 19,6 % remisión parcial (RP), con una media de duración de 5,6 meses.

Varios estudios están en curso en pacientes menores de 60 años combinado con el tres más siete. Se ha combinado con hipometilantes sin mostrar superioridad en los resultados. Un análisis posterior al corte original en pacientes con LMA R/R, identificó que los pacientes con mutaciones del NRAS, KRAS, FLT3-ITD, PTPN11, así como los pacientes con más de seis mutaciones tienen menos probabilidades de responder al tratamiento.⁽³⁰⁾

Agentes hipometilantes(HMA) y venetoclax Decitabina (DEC), 5–azacitidina (AZA)

Estos agentes inhiben la expresión de conjuntos de genes en las células al inhibir el metiloma. La administración es endovenoso y subcutáneo, (solo la 5 AZA). En pacientes adultos con cariotipos complejos mutaciones del TP 53 asociados a LMA secundaria y relacionada con la terapia. En estudio fase II se observó una mejora de la supervivencia global en pacientes con LMA y TP 53 mutado. La probabilidad de remisión completa es baja cuando se usan como agentes simples.^(31,32)

Venetoclax (inhibidor del bcl2)

El bcl 2 es un miembro de la familia de proteínas anti y proapoptóticas es el regulador mitocondrial de la apoptosis. El venetoclax fue aprobado por primera vez por la FDA para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica con deleción del 17p. Es un inhibidor selectivo biodisponible por vía oral del bcl2. La FDA aprobó el uso de venetoclax en combinación con la AZA y la DEC, o para la LMA de novo en adultos mayores de 60 años en el 2018, después de los hallazgos de los ensayos VIALE-A y VIALE-C, el cual evidencia mejoras en la SG cuando se combinaba con HMA y bajas dosis de AraC, ya que al compararlos con las bajas dosis de arac, su uso en monoterapia no mostró resultados alentadores.^(32,33)

Pacientes con NPM1 y IDH1/2 mutado tienen respuestas favorables con esta combinación. Ha sido recomendado en pacientes con LMA con FLT3 mutado que no están aptos para recibir quimioterapia intensiva. La combinación de 5 azacitidina y venetoclax ha demostrado tasas de RC y remisión completa con recuperación hematológica incompleta alentadoras (RCi) favorables.

No es sorprendente que el venetoclax también se haya estudiado en combinación con la QMT intensiva en pacientes R/R, FLAVIDA (fludarabina, AraC, idarrubicina + venetoclax) en el MD Anderson en ensayo clínico fase I/II con resultados prometedores y una tasa de RC de 74 % y el estudio de EMR negativa en un seguimiento de 11 meses.⁽³³⁾ Actualmente, la combinación de HMA o bajas dosis de AraC con venetoclax son el estándar de atención en pacientes mayores con diagnóstico de LMA o para pacientes no aptos para tratamiento intensivo.^(33,34)

CC 486

Es un hipometilante oral que tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico diferente a la AZA inyectable, no son bioequivalentes ni intercambiables. Tiene mejor eficacia en pacientes resistentes a 5 azacitidina. Fue aprobado por FDA/EMA para pacientes en RC/RCi, que no pueden recibir tratamiento intensivo de consolidación en el ensayo aleatorizado fase 3 QUAZAR AML-001, el tratamiento

con AZA oral prolongó la mediana de sobrevida global en 9,9 meses frente al placebo (24,7-14,8 meses respectivamente), en pacientes con LMA en primera RC que no se consideren candidatos a TCPH.⁽³⁵⁾

CPX 351

Es una doble droga de formulación liposomal constituida por citarabina un mg más daunorrubicina 0,44 mg en una proporción de (5:1), la cual se diseñó para permitir una administración más eficaz, que actúe sobre la célula maligna para reducir la toxicidad extramedular y aumentar la exposición a las células leucémicas logrando un mayor sinergismo.

Lo anteriormente expuesto fue aprobado por la FDA y EMA en los años 2017 y 2018 respectivamente, en adultos mayores de 18 años en pacientes con LMA relacionada con la terapia de reciente diagnóstico y en la LMA secundaria a mielodisplasia.

En un estudio aleatorizado FASE III donde se comparó el CPX 351 vs (3 + 7) en pacientes con LMA/SMD relacionados, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) en pacientes de más de 65 años se observó un mejor índice de respuesta que el 3 + 7 (66,7 % vs. 51,2 %) respectivamente. El estudio ASH 2020 (CPX 351 vs. 3+7) evidenció una SG a los 5 años de 18 % vs. 8 %, con una mortalidad similar al 3 + 7 y reacciones adversas grado III y IV, así como sepsis respiratoria por hongos. Es el primer agente que mejora la sobrevida y la remisión en adultos mayores de 60 años y de alto riesgo citogenético.⁽³⁶⁾

GLASDEGIB (daurismo)

Es un inhibidor selectivo de molécula pequeña dirigido contra el clon leucémico que desempeña funciones regulando las vías de diferenciación. Aprobado por la FDA y EMA en pacientes con LMA de novo mayores de 75 años o pacientes no aptos para quimioterapia intensiva, logrando índices de SG superior cuando se usa combinado con bajas dosis de Arac o AZA. Se encuentran en curso estudios para evaluar la asociación al esquema de inducción o quimioterapia intensiva y AZA debido a resultados deficientes en estudios previos.⁽³⁵⁾

Otras terapias que están en estudio

Anticuerpos monoclonales

Flotetuzumab

Anticuerpo monoclonal conjugado biespecífico de doble afinidad (DART) (CD123 x CD3) estos conducen a una lisis de células B y una activación de células T más fuerte.⁽³⁶⁾

Cusatuzumab

Anticuerpo anti CD 70, que elimina las células leucémicas por citotoxicidad mediada por anticuerpos en combinación con la 5 azacitidina que ha mostrado resultados prometedores en pacientes con LMA R/R y en pacientes mayores con LMA recién diagnosticada con índices de RC y RCi. Actualmente existen estudios en curso que evalúan la triple combinación de venetoclax, AZA y cusatuzumab en este grupo de pacientes.⁽³⁶⁾

Magrolimab

Anticuerpo monoclonal inhibidor del punto de control inmunitario de macrófagos CD 47 , mostró tasas de respuesta altas en pacientes con SMD y LMA con TP 53 mutado, asociado a la AZA.⁽³⁶⁾

Samalizumab

Anticuerpo monoclonal anti CD 200 utilizado en pacientes con mutaciones del gen de fusión RUNX1/RUNX1T1. La sobreexpresión de CD 200 en la LMA, puede suprimir directamente la función de las células natural killer antitumorales y de las células t de memoria.⁽³⁶⁾

Terapia CAR-T (Receptor de antígeno quimérico de células T)

La terapia CART fue aprobado por la FDA para leucemia linfoblástica aguda de linaje B en pediatría (R/R), para el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B, (LNH/DCGB) y linfoma B mediastinal en adultos (R/R). En LMA la terapia CAR-T ha sido más desafiante.

La restauración de la función de las células T permite la ejecución de mecanismos citotóxicos contra las células leucémicas en los pacientes con LMA. En la actualidad existe múltiples CAR-T en ensayos clínicos, el cual se realizan investigaciones para incorporarlos al tratamiento de esta enfermedad. Por otra parte la FDA ha designado CAR-T MB102 (producto huérfano) contra el CD123 y el ULTRA CAR-T (PRGN) para la LMA, sin embargo, la mayoría de los ensayos están aplicando esta terapia como una estrategia de puente al TCPH alogénico con el objetivo de erradicar la EMR y reducir las tasas de recaídas.⁽³⁷⁾

Se concluye que si bien los diversos avances en el manejo terapéutico de la LMA han mostrado resultados alentadores, las terapias disponibles no son curativas y tienen un elevado costo. Utilizar la terapéutica diana o dirigida, según alteraciones citogenéticas y moleculares que incluyen en su mayoría drogas de presentación oral, solas o combinadas con la quimioterapia en pacientes no candidatos a tratamiento intensivo, o R/R, así como definir la función de la terapia de

mantenimiento constituyen las estrategias futuras en el manejo de esta enfermedad. La presencia de la enfermedad mínima residual después del tratamiento de inducción es predictiva de recaída y es un factor pronóstico adverso que puede orientar las decisiones terapéuticas.

Referencias bibliográficas

1. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. Rev Hematol. 2018 [acceso 10/09/2021];19:24-40. Disponible en: https://www.academia.edu/download/58979738/Leucemia_Mieloide_Aguda20190421-43969-c7285s
2. Yu J, Li Y, Zhang D, Wan D, Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia. Experimental Hematology & Oncology. 2020 [acceso 10/09/2021];9(1):1-11. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40164-020-00161-7>
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2016. Cuba. La Habana: Dirección Nacional de Estadística y Registros Médicos. 2017 [acceso 10/09/2021]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
4. Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. In Seminars in Hematology. 2019 [acceso 10/09/2021];56(2):90-5. WB Saunders. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0037196318300969>
5. Belli C, Correa W, González J, Ferrari L, Dick H, Cranco S, *et al.* Influencia de los hallazgos citogenéticos y moleculares en el pronóstico y respuesta a tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda. Revista Hematología. 2020 [acceso 10/09/2021];24(1):9-20. Disponible en: <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/267>
6. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, *et al.* The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Blood. 1998 [acceso 10/09/2021];92(7):2322-33. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/92/7/2322/249132>
7. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, *et al.* Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. Blood. 2000 [acceso 10/09/2021];96(13):4075-83. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/96/13/4075/176197>

8. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, *et al.* Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002 [acceso 10/09/2021];100(13):4325-36. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/100/13/4325/106088>
9. Amor Vigil AM, Hernández Miranda LL, Díaz Alonso CA, Ruiz Moleón V, Fernández Martínez L, Oliva Hernández I, *et al.* Frecuencia de aberraciones moleculares en pacientes cubanos con leucemia mieloide aguda. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2020 [acceso 10/09/2021];36(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892020000300007&script=sci_arttext&lng=en
10. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Dombret H, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
11. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia : a consensus document from the European Leukemia Net MRD working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753-67. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.20211013626>
12. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Advances*. 2020 [acceso 10/09/2021];4(15):3528-49. Disponible en: <http://www.ioncol.com/upfile/down/202008281309.pdf>
13. Arbelbide JA. Avances en el conocimiento de los mecanismos genéticos que favorecen el desarrollo de la leucemia mieloide aguda. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*. 2019 [acceso 10/09/2021];76(2):77-8. Disponible en: <http://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/download/24329/23761/71087>
14. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, *et al.* Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000 [acceso 10/09/2021];96(13):4075-83. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/96/13/4075/176197>
15. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, *et al.* Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo

- acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002 [acceso 10/09/2021];100(13):4325-36. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/100/13/4325/106088>
16. Newell LF, Cook RJ. Advances in acute myeloid leukemia. *BMJ*. 2021;375:n2026. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj2026>
17. Kayser S, Levis MJ, Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2022;196(2):316-28. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.17746>
18. Kolitz JE, George SL, Dodge RK, Hurd DD, Powell BL, Allen SL, *et al*. Dose escalation studies of cytarabine, daunorubicin, and etoposide with and without multidrug resistance modulation with PSC-833 in untreated adults with acute myeloid leukemia younger than 60 years: final induction results of Cancer and Leukemia Group B Study 9621. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4290-301. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.106>
19. Fernández HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, *et al*. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249-59. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa094544>
20. Lowenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(1):26-8. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-444851>
21. Bishop JF, Lowenthal R, Joshua D, Matthews JP, Wolf MM, Cooper IA. Etoposide in Leukemia. *Cancer*. 1991;67(1 Suppl):285-91. DOI: <https://doi.org/10.1002/1097-0142>
22. Dombret H. Granulocyte colony-stimulating factor in combination with intensive chemotherapy in the treatment of acute myeloid leukemia. *Luek res* 1998;22(12):1137-42. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0145-2126\(98\)00111-8](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(98)00111-8)
23. Inaba H, Cao X, Pounds S, Pui CH, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Razzouk BI. Randomized trial of two dosages of prophylactic granulocyte-colony-stimulating after induction chemotherapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2011;117(6):1313-20. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.25536>
24. Molica M, Perrone S, Mazzone C, Niscola P, Cesini L, Abruzzese E, *et al*. CD 33 Expression and gentuzumab Ozogamicin in Acute Myeloid Leukemia: Two sides of the Same Coin. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3214. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13133214>
25. Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, Gaidzik V, Pachka P, Kronke J, *et al*. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial. *Blood*. 2020;136(26):3041-50. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005998>
26. Khan N, Hills R, Virgo P, Couzens S, Clark N, Richardson P, *et al*. La expresión de

- CD 33 es un factor predictivo del efecto de gentuzumab ozogamicina a diferentes dosis en la leucemia mieloide en adultos. *Leucemia*. 2017;31:1059-68. DOI: <https://doi.org/10.1038/LEU.2016.309>
27. Haddad F, Daver N. An Update on immune Based therapies in Acute Myeloid Leukemia: 2021 and Beyond. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1342:273-95. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-79308-19>
28. Senapati J, Kadia TM. Which FLT3 Inhibitor for treatment of AML? Curr treat options *Oncol*. 2022;23(3):359-80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00952-6>
29. Daver N, Venugopal S, Ravandi F. FLT3 mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm. *Blood CANCER j*. 2021;11(5):104. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00495-3>
30. Issa GC, Di Nardo CD. Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(6):107. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00497-1>
31. Stomper J, Rotondo JC, Greve G, Lübbert M. Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. *Leukemia*. 2021;35(7):1873-89. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01218-0>
32. Mei M, Aldoss I, Marcucci G, Pullarkat V. Hypomethylating agents in combination with venetoclax for acute myeloid leukemia: Update on clinical trial data and practical considerations for use. *American Journal of Hematology*. 2019;94(3):358-62. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25369>
33. Liu H. Emerging agents and regimen for AML. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):49. DOI: https://doi.org/10.1186/s13045-021-01062-Wpmid_33757574
34. Roboz GJ, Ravandi F, Wei AH, Dombret H, Thol F, Voso MT *et al*. Oral azacitidine prolongs survival of patient with AML in remission independently of measurable residual disease status. *Blood*. 2022;139(14):2145-55. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2021013404>
35. Kayser S, Levis MJ. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*. 2022; 96(2):316-28. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh>
36. Gallazzi M, Ucciero MAM, Faraci DG, MahmoudAM, Al Essa W, Gaidano G, *et al*. New Frontiers in Monoclonal Antibodies for the targeted Therapy of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7542. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23147542>
37. Hao F, Sholy C, Wang C, Cao M, Kang. The Role of T Cell immunotherapy in Acute Myeloid Leukemia. *Cells*. 2021;10(12):3376. DOI: <https://doi.org/10.3390/10123376>

Anexo
Clasificación del riesgo citogenético según ELN (2017)

Grupo riesgo citogenético	Subtipos
Favorable	T(8,21) (q22; q22,1);RUNX1-RUNX1T1 Inv. (16) (p13,1q22) o t(16,16)(p13,1; q22); CBFβ-MYH11 NPM1 mutado y FLT3-ITD no mutado /FLT3-ITD bajo Mutación bialelica CEBPA
Intermedio	NPM1 mutado y FLT3-ITD (alto) NPM1 no mutado y sin FLT3-ITD/FLT3-ITD (bajo)(sin alteraciones genéticas de riesgo adverso) T(9,11)(p21,3; q 23,3); MLLT3-KMT2A Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorable o desfavorables
Adverso	Inv (3) (q21,2 q26,2); t(3;3) (q21,3,q26,2);GATA2-MECOM t(6,9)(p23; q34,1); DEK-NUP214 t(v,11)(v; q23,3);KMT2A (MLL)reordenado t(9,22)(q34,1; q11,2); BCR-ABL1 -5q o del (5q);-7; -17/alt (17p) Cariotipo complejo, cariotipo monosomal NPM1 no mutado y FLT3-ITD(alto) RUNX1 mutado ASXL mutado TP53 mutado

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.