



Leucemia de manifestación aguda y las nuevas alternativas terapéuticas

Leukemia of acute presentation and the new therapeutic alternatives.

Alejandro Hernández-Martínez, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Laura Herrera-Almanza, Juan Diego Villegas-Alzate, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Felipe Hernández-Restrepo, Lina María Martín-Sánchez

Resumen

La leucemia forma parte de un sinnúmero de malignidades hematológicas que afectan la diferenciación de los leucocitos en la médula ósea. Esta enfermedad se puede clasificar de acuerdo con las características morfológicas, citoquímicas e inmunológicas que expresen los blastos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como: anemia, trombocitopenia, dolores óseos, sangrado, procesos infecciosos, hepatoesplenomegalia, entre otros, son consecuencias del proceso de infiltración de los blastos en la médula ósea. La leucemia comprende un grupo heterogéneo de malignidades que representan un desafío diagnóstico y terapéutico, que a la larga generan un efecto biopsicosocial en las familias y los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Malignidades hematológicas; leucemia; bifenotípica.

Abstract

Leukemia is a part of a lot of hematologic malignancies that affect leukocyte differentiation in the bone marrow. This illness can be classified according to morphologic, cytochemical and immunological characteristics expressed by blast cells. Clinical manifestations, such as: anemia, thrombocytopenia, bone pains, bleeding, infectious processes, hepatosplenomegaly, among others, are a consequence of blast cell infiltration processes in the bone marrow. Leukemia comprises a heterogeneous group of malignancies that represent a diagnostic and therapeutic challenge, which in the long term generates a biopsychosocial impact on families and patients.

KEYWORDS: Hematologic malignancies; Leukemia; Biphenotypic.

Universidad Pontificia Bolivariana,
Medellín, Colombia.

Recibido: 14 de septiembre 2018

Aceptado: 12 de octubre 2018

Correspondencia

Alejandro Hernández-Martínez
alejo.hdz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Martínez A, Roldán-Tabares MD, Herrera-Almanza L, Villegas-Alzate J y col. Leucemia de manifestación aguda y las nuevas alternativas terapéuticas. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):553-563.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2548>

ANTECEDENTES

La leucemia forma parte de un sinnúmero de malignidades hematológicas que afectan la diferenciación celular de los leucocitos mononucleares y de los polimorfonucleares que se desarrollan en la médula ósea, esta enfermedad puede clasificarse de acuerdo con las características morfológicas, citoquímicas e inmunológicas que expresen los blastos del paciente.¹ De acuerdo con estas características en 1995 el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de la Leucemia clasificó las leucemias como linfoides si afectan a los linfocitos, con linaje B o T, según el tipo de linfocito afectado o, por el contrario, si se afecta el progenitor mieloide común se denominó leucemia mieloide, con subtipos de presentación a monocito, eosinófilo, neutrófilo y basófilo; mientras que si se afectaba el componente mieloide y linfóide, se estaba ante una leucemia aguda bifenotípica.² De éstas, 75% corresponde a leucemia linfóide aguda, mientras que 20-25% a la leucemia mieloide aguda.³

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como anemia, trombocitopenia, dolores óseos, sangrado, procesos infecciosos, hepatoesplenomegalia, entre otros, son consecuencias del proceso de infiltración de los blastos en la médula ósea que corresponden a la primera sospecha clínica de esta enfermedad.⁴

El tratamiento de los pacientes con leucemia linfóide aguda depende del diagnóstico citogenético de la lesión, es decir, está adaptado al riesgo de cada uno. Entre ellos está el trasplante alogénico de médula ósea y tratamiento con quimioterapia que consta de tres fases, que son la inducción, consolidación y mantenimiento, con tratamientos que son, incluso, de dos años. Cada día se hacen investigaciones que desarrollan nuevos métodos terapéuticos, un claro ejemplo de esto es la inmunoterapia con células TCAR (*chimeric antigen receptor-modified T-cell*).^{5,6}

El propósito de este artículo es realizar una revisión del tratamiento actual y los nuevos tratamientos que están siendo desarrollados o implementados en esta materia.

Epidemiología

Las leucemias agudas representan alrededor de 10 a 15% de las malignidades hematológicas, tienen tasa de incidencia mundial aproximada de 6 por 100,000 habitantes por año. Se estima que en Colombia existen cerca de 497 casos por año. En la actualidad las leucemias son la primera causa de cáncer pediátrico, seguidas de las malignidades en el sistema nervioso central y los linfomas.⁵ La edad de manifestación varía según el tipo de leucemia, en el caso de la leucemia linfóide aguda que tiene tasa de incidencia de 1 a 1.5 por 100,000 personas, afecta con mayor frecuencia a niños, representa 25% de todas las enfermedades malignas en menores de 15 años.^{5,7,8} Mientras que a la leucemia mieloide aguda, que tiene tasa de incidencia de 2.7 por 100,000 personas, se le atribuyen dos rangos de manifestación, antes de los 2 años y después de los 15 años, afecta con menor frecuencia a los niños.^{7,8}

De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer, se estima que en 2012 en Estados Unidos se diagnosticaron 19,800 pacientes con leucemia, la leucemia mieloide aguda fue más frecuente con 13,800, seguida de la leucemia linfóide aguda con 6000.⁸ Debido a los nuevos avances en cuanto al diagnóstico y tratamiento, la supervivencia de los pacientes con leucemia linfóide aguda ha aumentado de 10 a 90% desde el decenio de 1960 hasta la actualidad; no obstante, existe un grupo de pacientes que fracasan con el tratamiento, que varía de 10 a 20%.⁴

Aunque las malignidades hematológicas representan un desafío diagnóstico y terapéutico, también son de gran importancia



para la salud pública, debido a que la muerte en edades tempranas se ve afectada por indicadores de letalidad, como el estrato socioeconómico, tipo de tratamiento y acceso a los servicios de salud, que a la larga generan un efecto biopsicosocial en las familias y los niños afectados.⁵

Fisiopatología

La hematopoyesis es un proceso de división de los progenitores celulares en dos líneas: durante este proceso, pueden ocurrir mutaciones que, al acumularse, generan el amplio grupo de enfermedades conocido como leucemias agudas.⁸ Así, las células madre hematopoyéticas multipotenciales normalmente se diferencian en linaje mieloide o linfóide B o T a través de un proceso de maduración complejo que está influenciado por muchos factores de transcripción específicos, este proceso depende de los niveles de expresión de estos factores de transcripción y sus interacciones entre sí.⁹ Estudios moleculares han revelado que mutaciones específicas que afectan la activación de vías de señalización y la supervivencia celular están implicadas en la aparición de leucemia, donde prolifera una clona celular mutada.¹⁰

Leucemia mieloide aguda

Se han identificado anomalías citogenéticas recurrentes en la leucemia mieloide aguda, incluidas translocaciones que dan como resultado proteínas de fusión oncógenas y variantes de número de copias cromosómicas, muchas de las cuales son de importancia pronóstica para los pacientes.¹¹ La investigación sobre el origen de la leucemia mieloide aguda sugiere que las mutaciones podrían clasificarse en dos grandes grupos: mutaciones que perjudican la diferenciación normal y mutaciones que aumentan la proliferación, deterioran la muerte celular o ambas.¹²

Aunque la exposición ambiental a radiación no se considera un factor predisponente para la aparición de este tipo de leucemia, la leucemia mieloide aguda puede resultar de una enfermedad hematológica previa o de terapias prescritas para tratar otras malignidades que dañan el ADN, pudiendo generar mutaciones en las células hematopoyéticas.¹³ Uno de estos mecanismos es el regulador negativo del ciclo celular CDKN2D, donde las proteínas de fusión de los receptores de ácido retinoico alfa (RAR α) se unen a la región promotora del gen del CDKN2D generando una expresión disminuida de este receptor en la leucemia promielocítica.¹⁴ Algunas de las mutaciones más comunes que predisponen a la aparición de leucemia mieloide aguda incluyen el gen TP53, así como otros genes mutados en líneas germinales, como CEBPA, ETV6, GATA2, RUNX1, TERC y TERT.¹³

Leucemia linfoblástica aguda

Anormalidades genéticas, como el cromosoma de Filadelfia, alteraciones similares a éste, hipodiploidía, reorganizamiento del gen MLL y amplificación intracromosomal del 21 se han vinculado con peor pronóstico en este tipo de leucemia.¹³ Otro mecanismo molecular para la aparición de la leucemia linfóide aguda es el gen de fusión PAX5-JAK2, de especial importancia en la leucemia linfoblástica aguda de células B, en la que la unión del PAX5, un programador transcripcional, y el JAK2, una proteína cinasa que activa una vía de señalización, generan alteración de la regulación celular y promueven la leucemiogénesis.¹⁵

Leucemia de linaje ambiguo

La diferenciación normal de las células progenitoras en un solo linaje específico es el resultado de la regulación exitosa a múltiples niveles de la expresión del factor de transcripción.¹⁶ La leucemia de linaje ambiguo probablemente surge de

la disregulación de los mecanismos que determinan la especificidad del linaje de las células, ya sea a través de interrupciones genéticas que ocurren en una secuencia temporal específica, o alteraciones epigenéticas.¹⁷

Si bien las mutaciones genéticas tienen claramente un papel clave en las leucemias agudas, la creciente evidencia indica que las alteraciones epigenéticas también contribuyen a la patogénesis de la enfermedad.¹⁸

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones que pueden tener inicialmente los pacientes con leucemia son amplias y, en su mayor parte, inespecíficas.⁸ La manifestación puede variar entre los pacientes pediátricos y los adultos; sin embargo, en algunos casos uno de los síntomas más comunes es la fiebre.¹⁹ Sin importar el tipo, es usual la aparición de fatiga, dolor, insomnio, pérdida de apetito, náuseas y vómito, estos dos últimos especialmente asociados con el inicio del tratamiento.²⁰ Además, una característica común son las manifestaciones ligadas con la afectación de la médula ósea, que genera la proliferación de blastos leucémicos, provocando síntomas constitucionales asociados con anemia, sangrados y moretones que pueden ser producto de la trombocitopenia.⁸ Además, algunos estudios reportan que 10-20% de los pacientes diagnosticados con algún tipo de leucemia muestran síntomas psicológicos, como ansiedad o depresión.²⁰

En términos clínicos, los pacientes que padecen leucemias de linaje ambiguo muestran la combinación habitual de insuficiencia de la médula ósea con fatiga, hemorragia e infecciones recurrentes debido a la anemia, trombocitopenia, leucocitos de bajo funcionamiento y la supresión inmunitaria que ocurre con la mayor parte de las leucemias,^{21,22} mientras que la insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva es una ma-

nifestación que debe tenerse en cuenta en las etapas tempranas de la leucemia mieloide aguda, porque la leucostasis y la infiltración pulmonar leucémica pueden llevar a esta complicación antes del inicio de la quimioterapia.²³

Alternativas terapéuticas

Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda comprende diversas malignidades hematológicas heterogéneas que, al ser la segunda leucemia más común en adultos, principalmente en el adulto mayor, representa una afección muy importante que, al igual que todas las enfermedades existentes, debe tratarse adecuadamente.²⁴ El tratamiento convencional consta de dos fases: una de inducción y otra de tratamiento posterior a la remisión.²⁵ La leucemia mieloide aguda se relaciona con múltiples mutaciones, que pueden ayudar a establecer el pronóstico de cada uno de los pacientes.^{26,27} La Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN) recomienda que para la elección del tratamiento de cada paciente, se tengan en cuenta las mutaciones presentes en cada uno.²⁴ Además, se debe tener presente y dar el cuidado requerido a los pacientes con complicaciones secundarias a la enfermedad o a su tratamiento, como la disminución marcada de células sanguíneas, en la que los hemoderivados se convierten en nuestro mejor aliado.^{25,28} También en ellos debe vigilarse la existencia de fiebre, para iniciar de manera temprana la administración de antimicrobianos y así prevenir complicaciones infecciosas y la mortalidad asociada con éstas.²⁹

Terapia de inducción

En la elección de tratamiento es de vital importancia tener en cuenta la edad del paciente.²⁵ Los regímenes más prescritos de quimioterapia de inducción combinan antineoplásicos, como la citarabina con una antraciclina.³⁰



Terapia posremisión

Es importante continuar tratamiento luego de la remisión de la enfermedad, porque, en caso contrario, todos los pacientes tienen alto riesgo de recaída.²⁵ Para la elección del tratamiento, es de suma importancia la edad del paciente y las características citogenéticas y moleculares de la enfermedad.³¹

Recaídas

En los pacientes que experimentan recaídas, debe administrarse tratamiento de salvamento; debe tenerse en cuenta la duración de la primera remisión completa porque ésta nos da información de pronóstico, si es mayor de 12 meses puede afirmarse con cierto grado de certeza que es una recidiva sensible a fármacos y tiene la oportunidad de alcanzar remisión completa incluso con la terapia previa con la que se logró la remisión completa previa.²⁵ En caso contrario, es decir, los pacientes con recaída menor a 12 meses después de la primera remisión completa deben someterse a trasplante de médula ósea alogénico. En caso de que no se encuentre donante compatible por HLA (antígeno leucocitario humano) o que no sean aptos a trasplante alogénico de médula ósea, como la mayoría de los pacientes mayores de 60 años, deben considerarse los nuevos tratamientos.^{25,31}

Nuevos tratamientos

El descubrimiento de nuevas mutaciones ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias, como los agentes capaces de inhibir proteínas mutantes, compuestos con objetivo epigenético, inhibidores de la proliferación celular, inhibidores de la proliferación celular, entre otros.^{25,30} Entre los nuevos compuestos, que tienen objetivo epigenético se encuentran la azacitidina, un agente desmetilador de aplicación subcutánea y bien tolerado, que no es curativo si se administra

en monoterapia.^{32,33} Sin embargo, en el estudio de Powers y su grupo se administró ese fármaco como terapia de salvamento en un paciente con leucemia mieloide aguda resistente luego de dos regímenes de inducción con quimioterapia que logró respuesta completa.³⁴

En el estudio realizado por Fenaux y su grupo, la azacitidina demostró incrementar la supervivencia y reducir morbilidades en pacientes con conteos de blastos en médula ósea entre 20 y 30%.³⁵ En el estudio de Lao y su grupo se evidenció que los pacientes mayores en tratamiento con azacitidina comparado con quimioterapia intensiva tuvieron menor número de hospitalizaciones y de episodios infecciosos.³⁶

Otro agente desmetilador es la dencitabina, que se está prescribiendo a adultos mayores que no son aptos para recibir los regímenes de quimioterapia intensiva, porque ha demostrado repercutir en la mortalidad, tiene tasas altas de respuesta parcial y completa, incluso en mayor grado que la quimioterapia intensiva en este grupo etario.³⁷ El gentuzumab es otro agente novedoso que puede ser útil en este contexto, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD33 y un agente antineoplásico: N-acetil gamma caliqueamicina, aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) en 2017 para el tratamiento de leucemia mieloide aguda en monoterapia o en combinación con citarabina y daunorrubicina.³⁸ Gracias a la existencia del anticuerpo monoclonal, el fármaco actúa solo en aquellas células que expresen CD33, disminuyendo así la citotoxicidad en células sanas del paciente. El gentuzumab al agregarse al régimen estándar de quimioterapia en pacientes con leucemia mieloide aguda que no han recibido tratamiento previo ha demostrado ser seguro y eficaz.³⁹

Como se expresó anteriormente, los marcadores moleculares y características citogenéticas pue-

den dar la pauta para la elección del tratamiento, en vista de ello, la FDA en 2017 también aprobó la administración de midostaurina para la mutación FLT-3 y el enasidenib para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con CPX-351, leucemia mieloide aguda resistente con mutación de isocitrato deshidrogenasa.⁴⁰

Leucemia linfoide aguda

Debido a que la leucemia linfoide aguda es una enfermedad heterogénea con muchos subtipos distintos, no existe un enfoque uniforme para la terapia antileucémica.⁴¹ Cada vez más, el tratamiento está dirigido a subgrupos biológicamente distintos, generalmente, basado en el patrón citogenético. El tratamiento contra la leucemia linfoide aguda consiste en regímenes que constan de varias fases: inducción, consolidación intensificada, mantenimiento y profilaxis del sistema nervioso central.^{41,42}

Fase de inducción

Fase inicial del tratamiento cuyo objetivo es alcanzar la remisión completa, traducida en la erradicación de > 99% de las células leucémicas iniciales, conseguir < 5% de blastos (o ambos) y restaurar la hematopoyesis normal.^{41,43} Por lo general implica la administración semanal de vincristina durante tres a cuatro semanas, corticoesteroides diarios (prednisona, prednisolona o dexametasona) y asparaginasa.⁴⁴ En el contexto de los pacientes con cromosoma Filadelfia, se ha observado mejor pronóstico cuando se prescribe tratamiento de inducción con los inhibidores de tirosina cinasa, como el imitinib o dasatinib junto con el agente quimioterapéutico.^{45,46}

Terapia de intensificación

Comprende la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción, que puede durar cuatro a ocho meses, su

objetivo es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída.^{43,47} Los regímenes a menudo incluyen: citarabina, metotrexato, antraciclinas, ciclofosfamida y etopofosfamida.⁴⁷

Mantenimiento

Los pacientes con leucemia linfoide aguda por el riesgo de padecer enfermedad mínima residual requieren tratamientos cuya duración debe ser de 2 a 2.5 años para detectar y evitar recaídas.^{48,49} El tratamiento estándar de mantenimiento es ambulatorio y consiste en la administración de 6-mercaptopurina a diario, metotrexato semanal y vincristina periódica.^{48,49}

Las terapias de mantenimiento deben adaptarse a los subtipos inmunológicos de leucemia linfoide aguda. Por ejemplo, en la tipo B madura, no se requiere mantenimiento en general, mientras que en la de linaje T y B, la terapia de mantenimiento es necesaria. Asimismo, en la leucemia linfoide aguda con cromosoma Filadelfia positiva, el mantenimiento debe incluir un inhibidor de la tirosina cinasa BCR/ABL.⁵⁰

Profilaxis del sistema nervioso central

Si no se realiza terapia profiláctica dirigida al sistema nervioso central, alrededor de 30% de los adultos con leucemia linfoide aguda padecerán leucemia del sistema nervioso central, puesto que las células que sobrevivan allí pueden convertirse en un foco para una posterior recaída sistémica.^{49,50} Para evitar esto, debe darse tratamiento que no se vea afectado por la barrera hemato-encefálica, como las punciones lumbares frecuentes con quimioterapia intratecal, radioterapia craneana y la terapia sistémica a dosis altas de metotrexato o combinaciones con arabinósido de citosina, glucocorticoides o ambos.^{43,50}



Trasplante hematopoyético

El trasplante hematopoyético es parte esencial del tratamiento de los pacientes con leucemia linfóide aguda, indicado en los pacientes con criterios de muy alto riesgo y los que sufren recaídas o positividad de la enfermedad mínima residual. En términos generales, las indicaciones de este tratamiento se enumeran en el **Cuadro 1**.^{43,51,52}

Nuevos tratamientos

Los tratamientos inmunodirigidos con anticuerpos monoclonales o células T activadas han demostrado efectos antitumorales alentadores en pacientes con leucemia linfóide aguda.^{53,54} Los anticuerpos monoclonales dirigidos a los antígenos específicos de las células leucémicas se ligan a un agente quimioterapéutico que solo se administra a las células tumorales que expresan el antígeno específico, lo que permite la exposición mínima del tejido normal a la quimioterapia y reduce los efectos secundarios tóxicos.^{53,55} Ejemplo de estos nuevos tratamientos son el rituximab y ofatumumab, anticuerpos monoclonales anti-CD20 o los anticuerpos monoclonales contra CD22 vinculados con agentes, como caliqueamicina o epratuzumab en la leucemia linfóide aguda recurrente.^{50,55} Otro agente aprobado por la FDA es la inotuzumab que parece tener un papel importante en el tratamiento de las recaídas de leucemia

linfóide aguda, ya sea como primera línea o en combinación con binatumumab.^{53,55,56}

Asimismo, se habla mucho de los *chimeric antigen receptor modified T cells* (CAR-T cells por sus siglas en inglés), que son específicos para linfocitos B CD19+.^{43,50} Se trata de linfocitos T del paciente a los que se les induce la expresión de un receptor antigénico quimérico que incluye un anticuerpo anti-CD19 unido a un dominio de señal intracelular en el linfocito T.⁵⁵ Una vez que los linfocitos se infunden al paciente, este dominio coestimulador activa al linfocito T para que ataque a las células leucémicas CD19+ y las lisen.⁵⁵ Los resultados publicados por el grupo de Grupp en Filadelfia describen un total de 27 remisiones completas de 30 pacientes que habían sido previamente tratados.^{43,55,57} A los seis meses de iniciar el tratamiento, 68% de los pacientes continuaba en remisión.⁴³ Sin embargo, este tratamiento y su relación riesgo-beneficio deben estudiarse más ampliamente debido a que la terapia con células CAR-T puede ser sumamente tóxica; provocando el síndrome de liberación de citocinas.⁵⁰

Otros investigadores le han dado otro enfoque al tratamiento. Por ejemplo, en la leucemia linfóide aguda, el microambiente de la médula ósea proporciona señales de crecimiento y supervivencia que pueden conferir resistencia a la quimioterapia.⁵⁸ El factor estimulante de colonias

Cuadro 1. Indicaciones para el trasplante hematopoyético en pacientes con leucemia linfóide aguda

1. No remisión completa citomorfológica tras la inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo.
2. Enfermedad mínima residual (EMR) > 1% tras la inducción A (día +33) y EMR > 0.1% en el día +78 (previo a la consolidación) o al bloque AR 1.
3. En t(4;11) con enfermedad mínima residual > 0.1% en el día +78 (previo a bloque AR 1).
4. En hipodiploidía (< 44 cromosomas) con enfermedad mínima residual > 0.1% en el día +78 (previo a bloque AR 1).
5. En LLA T con mala respuesta a prednisona y con enfermedad mínima residual > 0.1% en el día +78 (previo al bloque AR 1).
6. En pacientes de alto riesgo, si la enfermedad mínima residual es persistentemente positiva > 0.01% (tras tercer bloque AR 3).
7. Pacientes menores de seis meses con reordenamiento del gen MLL e hiperleucocitosis (> 300 x 10⁹/L).
8. Pacientes con recaída medular temprana (previa a seis meses tras finalización del tratamiento).
9. Recaída combinada o extramedular en los 18 meses desde el diagnóstico.

de granulocitos (G-CSF) inhibe potentemente la linfopoyesis dirigiéndose a las células del estroma que comprenden el nicho linfoide en la médula ósea. Un estudio realizado por Uy y su grupo, publicado en 2015, mostró que, de 13 pacientes tratados, 3 lograron la remisión completa para una tasa de respuesta global de 23%.⁵⁸ Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes con leucemia linfoide aguda recidivante/resistente, la expresión de estos genes se suprimió marcadamente al inicio del estudio.⁵⁸

Leucemia aguda de linaje ambiguo

Existen varias opciones al momento de prescribir un tratamiento, pero al ser la incidencia de esta enfermedad tan baja, es difícil lograr un consenso sobre cuál es la estrategia más apropiada al tratar a estos pacientes. Hoy día el método al que más se recurre es la quimioterapia.²²

En estos casos es importante tener en cuenta si el paciente tiene o no anomalía del cromosoma Filadelfia. Si el estudio citogenético arroja como resultado que no hay anomalía, los expertos sugieren realizar el enfoque teniendo en cuenta la edad del paciente. En menores de 40 años se prescribe terapia de inducción con un régimen compuesto por: vincristina, esteroides y asparaginasa durante tres a cuatro semanas en dosis pediátricas.⁵⁹ En estos pacientes debe obtenerse una muestra de médula ósea al comienzo del tratamiento para determinar si éste está cumpliendo con los objetivos planteados y también para detectar enfermedad mínima residual.⁶⁰ Para los pacientes mayores de 40 años el régimen prescrito es el mismo, solo que en dosis de adultos, con el que se alcanza en 80% de los casos la remisión completa, según reportes de la bibliografía.^{61,62}

Por el contrario, si el análisis citogenético determina que el paciente tiene cromosoma Filadelfia positivo, el abordaje principal es por medio de

quimioterapia, adicionándole imatinib porque, según reportes de la bibliografía, con este medicamento en específico se ha visto un efecto positivo en la supervivencia de los pacientes.⁶³

En cuanto al trasplante de células hematopoyéticas, idealmente debe realizarse en pacientes que ya alcanzaron la remisión total luego de la fase de quimioterapia.⁶⁴ Sin embargo, no todos los pacientes cumplen con los criterios para someterse al procedimiento mencionado, por lo que, en estos casos, los expertos recomiendan prescribir esquema de quimioterapia de consolidación teniendo en cuenta la edad de los pacientes, pues se ha visto que en pacientes jóvenes (menores de 35 años) el efecto en la supervivencia del trasplante de células hematopoyéticas es mayor, pero en mayores no se diferencia de la quimioterapia.⁶⁵

CONCLUSIÓN

La leucemia comprende un grupo heterogéneo de malignidades hematológicas causadas por la alteración de la diferenciación y maduración de los leucocitos debido a mutaciones. Según el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de la Leucemia se clasifican en linfoide, mieloide o de linaje ambiguo, según la célula progenitora afectada.

La leucemia linfoide aguda afecta con mayor frecuencia a los niños, mientras que la leucemia mieloide aguda afecta con mayor frecuencia a los adultos.

El cuadro clínico suele ser muy heterogéneo; sin embargo, entre los síntomas más comunes encontramos fatiga, dolor, insomnio, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, sangrados, hematomas e infecciones recurrentes.

El tratamiento de las leucemias agudas requiere un manejo integral, que proporcione tratamiento



y prevención de las complicaciones relacionadas con la enfermedad por sí misma o con su tratamiento, donde es clave el papel de los hemoderivados y la profilaxis de infecciones.

Para la elección del tratamiento más adecuado, ya sea durante la fase de inducción, de mantenimiento o salvamento, es de vital importancia tener siempre presente la edad del paciente, antecedentes patológicos y las características citogenéticas y moleculares, porque gracias al descubrimiento de nuevas mutaciones, se han podido desarrollar nuevos tratamientos, que en muchas ocasiones permiten realizar una terapia dirigida para afectar el menor número de células sanas del individuo y, por ende, son mucho mejor toleradas. Algunas de estas terapias luego de ser estudiadas fueron aprobadas recientemente por la FDA para el tratamiento de pacientes.

REFERENCIAS

1. Bachir F, Zerrouk J, Howard SC, Graoui O, Lahjouji A, Hessissen L, et al. Outcomes in patients with mixed phenotype acute leukemia in Morocco. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(6):e392 7. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31828e54a5.
2. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9(10):1783 6.
3. Villalba C, Martínez P, Acero H. Caracterización clínico epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011 2014. *Pediatría* 2016;49(1):17 22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.01.002>
4. Lassaletta A. Leucemias. *Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integral* 2016;XX(6):380 89.
5. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2012;32(3):355 364. DOI: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v32i3.691>
6. Yang H, Huang S, Zhu CY, Gao L, Zhu HY, Lv N, et al. The superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over chemotherapy alone in the treatment of acute myeloid leukemia patients with mixed lineage leukemia (MLL) rearrangements. *Med Sci Monit* 2016. 4;22:2315 23.
7. Doumbia M, Uwingabiye J, Bissan A, Rachid R, Benkirane S, Masrar A. Epidemiological, clinical, cytologic and immunophenotypic aspects of acute leukemia in children: the experience at the hematology laboratory of IBN SINA University Hospital Center. *Pan Afr Med J* 2016 Apr 28;23:258. DOI: 10.11604/pamj.2016.23.258.8396.
8. Rose Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(3):579 96. DOI: 10.1016/j.emc.2014.04.004.
9. Regalo G, Leutz A. Hacking cell differentiation: transcriptional rerouting in reprogramming, lineage infidelity and metaplasia. *EMBO Mol Med* 2013;5(8):1154 64. DOI: 10.1002/emmm.201302834.
10. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015;121(15):2517 28. DOI: 10.1002/cncr.29383
11. Jan M, Majeti R. Clonal evolution of acute leukemia genomes. *Oncogene* 2012;32:135 140. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2012.48>
12. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;80 97. DOI: 10.1182/asheducation.2004.1.80
13. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog Tumor Res* 2016;43:87 100. doi: 10.1159/000447076
14. Wang Y, Jin W, Jia X, Luo R, Tan Y, Zhu X, et al. Transcriptional repression of CDKN2D by PML/RARα contributes to the altered proliferation and differentiation block of acute promyelocytic leukemia cells. *Cell Death Dis* 2014;5:e1431. DOI: 10.1038/cddis.2014.388.
15. Schinnerl D, Fortschegger K, Kauer M, Marchante JR, Kofler R, Den Boer ML, et al. The role of the Janus faced transcription factor PAX5 JAK2 in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(8):1282 91. DOI: 10.1182/blood.2014.04.570960.
16. De Obaldia ME, Bell JJ, Wang X, Harly C, Yashiro Ohtani Y, DeLong JH, et al. T cell development requires constraint of the myeloid regulator C/EBPα by the Notch target and transcriptional repressor Hes1. *Nat Immunol* 2013;14(12):1277 84. DOI: 10.1038/ni.2760.
17. Li S, Garrett Bakelman FE, Chung SS, Sanders MA, Hricik T, Rapaport F, et al. Distinct evolution and dynamics of epigenetic and genetic heterogeneity in acute myeloid leukemia. *Nat Med* 2016;22(7):792 9. DOI: 10.1038/nm.4125
18. Figueroa ME, Lugthart S, Li Y, Erpelinck Verschueren C, Deng X, Christos PJ, et al. DNA methylation signatures identify biologically distinct subtypes in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2010;17(1):13 27. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.11.020.
19. Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: an overview for primary care. *Am Fam Physician* 2014;89(9):731 8.
20. Albrecht TA. Physiologic and psychological symptoms experienced by adults with acute leukemia: an integrative literature review. *Oncol Nurs Forum* 2014;41(3):286 95. DOI: 10.1188/14.ONF.286 295.
21. Weir EG, Ali Ansari Lari M, Batista DA, Griffin CA, Fuller S, Smith BD, et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease

- with poor outcome. *Leukemia* 2007;21(11):2264 70. DOI: 10.1038/sj.leu.2404848
22. Khan M, Siddiqi R, Naqvi K. An update on classification, genetics, and clinical approach to mixed phenotype acute leukemia (MPAL). *Ann Hematol* 2018 Jun;97(6):945 953. DOI: 10.1007/s00277 018 3297 6.
 23. Moreau AS, Lengline E, Seguin A, Lemiale V, Canet E, Raffoux E, et al. Respiratory events at the earliest phase of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014;55(11):2556 63. DOI: 10.3109/10428194.2014.887709.
 24. Bell JA, Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Fram RJ, et al. Effectiveness and safety of therapeutic regimens for elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(7):e303 e14. DOI: 10.1016/j.clml.2018.05.003.
 25. Marcucci G, Bloomfield CD. Leucemia mieloide aguda. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw Hill Education; 2014.
 26. Zhang X, Shi J, Zhang J, Yang X, Zhang G, Yang S, et al. Clinical and biological implications of IDH1/2 in acute myeloid leukemia with DNMT3A(mut). *Cancer Manag Res* 2018;10:2457 66. DOI: 10.2147/CMAR.S157632.
 27. Yang X, Shi J, Zhang X, Zhang G, Zhang J, Yang S, et al. Biological and clinical influences of NPM1 in acute myeloid leukemia patients with DNMT3A mutations. *Cancer Manag Res* 2018;10:2489 97. DOI: 10.2147/CMAR.S166714.
 28. Cannas G, Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfus Clin Biol* 2015;22(5 6):341 7. DOI: 10.1016/j.tracli.2015.06.249.
 29. Cho SY, Lee DG, Choi SM, Choi JK, Lee HJ, Kim SH, et al. Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: a single centre retrospective study in Korea and clinical considerations. *Mycoses* 2015;58(9):565 71. DOI: 10.1111/myc.12357.
 30. Gupta N, Miller A, Gandhi S, Ford LA, Vigil CE, Griffiths EA, et al. Comparison of epigenetic versus standard induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia patients ≥60 years old. *Am J Hematol* 2015;90(7):639 46. DOI: 10.1002/ajh.24016.
 31. Griffin PT, Komrokji RS, De Castro CM, Rizzieri DA, Melchert M, List AF, et al. A multicenter, phase II study of maintenance azacitidine in older patients with acute myeloid leukemia in complete remission after induction chemotherapy. *Am J Hematol* 2015;90(9):796 9. DOI: 10.1002/ajh.24087.
 32. Tombak A, Uçar MA, Akdeniz A, Tiftik EN, Gören Şahin D, Akay OM, et al. The role of azacitidine in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: results of a retrospective multicenter study. *Turk J Haematol* 2016;33(4):273 280. DOI: 10.4274/tjh.2015.0203.
 33. Müller Tidow C, Tschanter P, Röllig C, Thiede C, Koschmieder A, Stelljes M, et al. Azacitidine in combination with intensive induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: The AML AZA trial of the Study Alliance Leukemia. *Leukemia* 2016;30(3):555 61. DOI: 10.1038/leu.2015.306.
 34. Powers HR, Bachar M, Savage N, Toscano M, Dainer PM. Azacitidine as salvage therapy for acute myeloid leukemia in a severely ill patient. *Hematol Rep* 2014;6(3):5516. DOI: 10.4081/hr.2014.5516.
 35. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(4):562 9. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8329.
 36. Lao Z, Yiu R, Wong GC, Ho A. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia with azacitidine results in fewer hospitalization days and infective complications but similar survival compared with intensive chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11(1):54 61. DOI: 10.1111/ajco.12331.
 37. Nieto M, Demolis P, Béhanzin E, Moreau A, Hudson I, Flores B, et al. The European Medicines Agency Review of Decitabine (Dacogen) for the Treatment of Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist* 2016;21(6):692 700. DOI: 10.1634/theoncologist.2015 0298.
 38. Jen EY, Ko CW, Lee JE, Del Valle PL, Aydanian A, Jewell C, et al. FDA approval: gemtuzumab ozogamicin for the treatment of adults with newly diagnosed CD33 positive acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2018;24(14):3242 46. DOI: 10.1158/1078 0432.CCR 17 3179.
 39. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open label, phase 3 ALFA 0701 trial. *Haematologica* 2018. DOI: 10.3324/haematol.2018.188888.
 40. Davis JR, Benjamin DJ, Jonas BA. New and emerging the rapies for acute myeloid leukaemia. *J Investig Med* 2018. DOI: 10.1136/jim 2018 000807.
 41. Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al, editors. *Williams Hematology*, 9th ed. New York, NY: McGraw Hill Education; 2015.
 42. Baljevic M, Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia. En: Kantarjian HM, Wolff RA, editors. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, 3rd ed. New York, NY: McGraw Hill Medical; 2016.
 43. *Pediatría Integral* XX 06 WEB.pdf [Internet]. [citado el 13 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.pediatriainintegral.es/wp-content/uploads/2016/09/Pediatría-Integral-XX-06-WEB.pdf#page=32>
 44. Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, Borowitz MJ, Carroll AJ, Gastier Foster JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol *Escherichia*



- coli* L asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group Study AALL07P4. *J Clin Oncol* 2014 1;32(34):3874 82. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5763. 2
45. Ribera JM, Oriol A, González M, Vidriales B, Brunet S, Esteve J, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* 2010;95(1):87 95. DOI: 10.3324/haematol.2009.011221.
 46. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X, Pulsipher MA, et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2306 2314. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7228.
 47. Lauer SJ, Shuster JJ, Mahoney DH Jr, Winick N, Toledano S, Munoz L, et al. A comparison of early intensive methotrexate/mercaptopurine with early intensive alternating combination chemotherapy for high risk B precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group phase III randomized trial. *Leukemia* 2001;15(7):1038 45.
 48. Michallet AS, Lebras L, Coiffier B. Maintenance therapy in diffuse large B cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2012;24(5):461 5. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283562036.
 49. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):61 73.
 50. Hoelzer D. Acute lymphoid leukemia. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th ed. New York, NY: McGraw Hill Education; 2017.
 51. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B, et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation compared with chemotherapy alone in high risk childhood T cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL BFM 90 and 95. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5742 9.
 52. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008;111(5):2548 55.
 53. Tvito A, Rowe JM. Inotuzumab ozogamicin for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(12):1557 1564. DOI: 10.1080/14712598.2017.1387244.
 54. Wu J, Fu J, Zhang M, Liu D. Blinatumomab: a bispecific T cell engager (BiTE) antibody against CD19/CD3 for refractory acute lymphoid leukemia. *J Hematol Oncol* 2015;8:104. DOI: 10.1186/s13045 015 0195 4.
 55. Sikaria S, Aldoss I, Akhtari M. Monoclonal antibodies and immune therapies for adult precursor B acute lymphoblastic leukemia. *Immunol Lett* 2016;172:113 23. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.02.014.
 56. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin *versus* standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(8):740 53.
 57. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19 targeted chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:4017 23.
 58. Uy GL, Hsu YM, Schmidt AP, Stock W, Fletcher TR, Trinkaus KM, et al. Targeting bone marrow lymphoid niches in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2015;39(12):1437 42. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.09.020.
 59. Dinndorf PA, Gootenberg J, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Oncologist* 2007;12(8):991 8.
 60. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18 20 September 2008. *Leukemia* 2010;24(3):521 35. DOI: 10.1038/leu.2009.268.
 61. Storrington JM, Minden MD, Kao S, Gupta V, Schuh AC, Schimmer AD, et al. Treatment of adults with BCR ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol* 2009;146(1):76 85. DOI: 10.1111/j.1365 2141.2009.07712.x.
 62. Stock W, Johnson JL, Stone RM, Kolitz JE, Powell BL, Wetzler M, et al. Dose intensification of daunorubicin and cytarabine during treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Cancer and Leukemia Group B Study 19802. *Cancer* 2013;119(1):90 8. DOI: 10.1002/cncr.27617.
 63. Shimizu H, Yokohama A, Hatsumi N, Takada S, Handa H, Sakura T, et al. Philadelphia chromosome positive mixed phenotype acute leukemia in the imatinib era. *Eur J Haematol* 2014;93(4):297 301. DOI: 10.1111/ejh.12343.
 64. Munker R, Brazauskas R, Wang HL, de Lima M, Khoury HJ, Gale RP, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mixed phenotype acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(6):1024 1029. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.02.013.
 65. Gupta V, Richards S, Rowe J; Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta analysis. *Blood* 2013;121(2):339 50. DOI: 10.1182/blood 2012 07 445098.