



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

REVISIÓN DE LOS FUNDAMENTOS DEL ABORDAJE TERAPEUTICO DE  
LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN ADULTOS EN LOS ULTIMOS  
DOS AÑOS.

BLACIO ROMERO KARINA MARILU  
MÉDICA

MACHALA  
2019



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

REVISIÓN DE LOS FUNDAMENTOS DEL ABORDAJE  
TERAPEUTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN  
ADULTOS EN LOS ULTIMOS DOS AÑOS.

BLACIO ROMERO KARINA MARILU  
MÉDICA

MACHALA  
2019



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

REVISIÓN DE LOS FUNDAMENTOS DEL ABORDAJE TERAPEUTICO DE LA  
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN ADULTOS EN LOS ULTIMOS DOS AÑOS.

BLACIO ROMERO KARINA MARILU  
MÉDICA

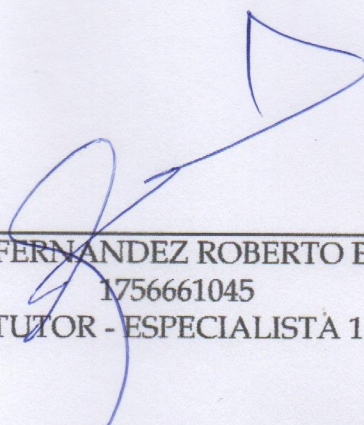
AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO

MACHALA, 06 DE FEBRERO DE 2019

MACHALA  
06 de febrero de 2019

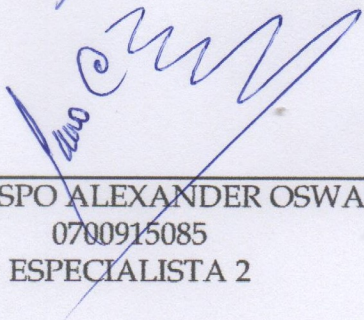
**Nota de aceptación:**

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado REVISIÓN DE LOS FUNDAMENTOS DEL ABORDAJE TERAPEUTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN ADULTOS EN LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS., hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



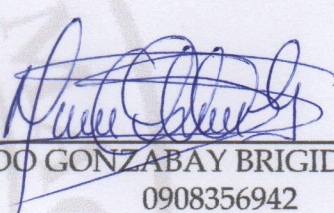
---

AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO  
1756661045  
TUTOR - ESPECIALISTA 1



---

OJEDA CRESPO ALEXANDER OSWALDO  
0700915085  
ESPECIALISTA 2



---

AGUDO GONZABAY BRIGIDA MARITZA  
0908356942  
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: jueves 07 de febrero de 2019 - 11:30

## Urkund Analysis Result

**Analysed Document:** INTRODUCCIÓN FINAL TITULACION.2019.docx (D46843023)  
**Submitted:** 1/16/2019 2:31:00 AM  
**Submitted By:** karilu\_br@hotmail.com  
**Significance:** 7 %

### Sources included in the report:

<https://www.fcarreras.org/es/leucemiamieloideaguda>  
<http://himfg.com.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/LeuAguMieloblastica.pdf>

### Instances where selected sources appear:

2

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, BLACIO ROMERO KARINA MARILU, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado REVISIÓN DE LOS FUNDAMENTOS DEL ABORDAJE TERAPEUTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN ADULTOS EN LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

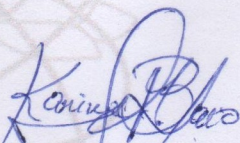
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 06 de febrero de 2019



BLACIO ROMERO KARINA MARILU  
0705049815

## **DEDICATORIA**

Este logro quiero dedicárselo especialmente a mi hija Rommyna por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más y así poder luchar para que la vida nos depare un mejor futuro.

A mis amados padres y hermanos por su apoyo incondicional, quienes con sus palabras de aliento no me dejaban decaer para que siguiera adelante, sea perseverante y cumpla con lo que me proponga.

A mi tía Irlanda que ha sido como mi segunda madre, apoyándome en los buenos y malos momentos con palabras de aliento y un abrazo cálido que llena de paz el corazón.

## **AGRADECIMIENTO**

Dios tu amor y tu bondad son realmente infinitos me permite estar de pie ante la adversidad y a sonreír ante todos mis logros que son resultado de tu ayuda y sé que cuando caigo es una manera de ponerme a prueba, aprendo de mis errores y sé que los pones en frente mío para ser un mejor ser humano.

Agradezco primeramente a Dios por haberme brindado la fuerza y la perseverancia necesaria en el transcurso de estos años de formación académica, por ser mi guía y la oportunidad de que sea uno de sus instrumentos para ayudar a quien más lo necesita.

A mi hija porque con su sola existencia me llena la vida y me da razones para seguir adelante, a mis padres y a mi tía por apoyarme incondicionalmente, a mis maestros por ser parte de una segunda familia, quienes compartieron sus conocimientos para formarme como profesional.

A mi tutor quien ha dedicado parte de su valioso tiempo, con su conocimiento, recomendaciones y un apoyo incondicional, para hacer posible la realización de este trabajo.



## RESUMEN

**Introducción:** La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una neoplasia maligna que afecta mayormente a personas del sexo masculino, con una edad media de aproximadamente 67 años. En Ecuador la incidencia de la LMA Aumenta proporcionalmente al incremento poblacional. Esta enfermedad progresa de manera rápida y se caracteriza por la incapacidad para diferenciarse en células sanguíneas maduras, lo que provoca un acúmulo de células malignas en sangre y médula ósea y posterior a esto un fallo multiorgánico. La sintomatología de esta ha sido reportada gracias a los hallazgos clínicos que grupos de expertos han notificado durante la práctica clínica. Los pacientes con LMA pueden alcanzar la remisión completa si están en un riesgo bajo y en caso de recaída o alto riesgo el tratamiento con trasplante de células hematopoyéticas es el de elección. **Objetivo:** Describir el manejo terapéutico de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) basado en los últimos resultados publicados para ofrecer un resumen útil a los médicos generales en Ecuador. **Metodología:** Se realizó la revisión de libros actualizados, artículos científicos, revistas indexadas obtenidas de la base de datos de Pubmed, Elsevier, Scielo y Google Académico, relacionados al tema de estudio. **Conclusiones:** El tratamiento de la LMA ha ido avanzando de manera paulatina durante los últimos años, tomando en consideración los tipos de riesgo, donde en la etapa inicial o de bajo riesgo el tratamiento debe ser farmacológico y con un riesgo medio o alto la terapia farmacológica, sin descartar la posibilidad de trasplante de células hematopoyéticas.

**Palabras claves DeCS:** Leucemia Mieloide Aguda, Neoplasia Maligna, Células Hematopoyéticas, Trasplante de Células Hematopoyéticas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute myeloid leukemia (AML) is a malignancy that mostly affects males, with a mean age of approximately 67 years. In Ecuador, the incidence of the law proportionally to population growth. This disease progresses rapidly and is obtained by the inability to differentiate in mature blood cells, which causes an accumulation of malignant cells in the blood and bone marrow and after that in a multi-organ failure. The symptomatology has been reported thanks to clinical findings that groups of experts have reported during clinical practice. Patients with AML can achieve complete remission if they are at low risk and in the case of relapse or high risk treatment with a hematopoietic cell transplant is the choice. **Objective:** To describe the therapeutic management of acute myeloid leukemia (AML) based on the latest results to offer a useful review to general practitioners of medicine in Ecuador. **Methodology:** it was carried out through the revision of updated books, scientific articles, journals indexed in the Pubmed, Elsevier, Scielo and Google Scholar databases, related to the subject of study. **Conclusions:** The treatment of AML has progressed gradually during the last years, taking into account types of risks, where initial step or low risk stage treatment is only pharmacological treatment but in case of middle or high risk at pharmacological therapy it would be added haematopoietic cell transplantation.

**Keywords DeCS:** Acute Myeloid Leukemia, malignant neoplasm, hematopoietic cells, haematopoietic cell transplantation.

## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	7
AGRADECIMIENTO .....	8
RESUMEN .....	9
1. DESARROLLO .....	15
1.1 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) .....	15
1.1.1 DEFINICIÓN: .....	15
1.1.2 ETIOLOGÍA: .....	15
1.1.3 PATOGENIA: .....	15
1.1.4 FISIOPATOLOGÍA: .....	16
1.1.5 CUADRO CLÍNICO: .....	16
1.1.6 DIAGNÓSTICO .....	17
1.1.7 TRATAMIENTO .....	20
2. MATERIALES Y MÉTODOS .....	23
3. CONCLUSIONES .....	24
4. BIBLIOGRÁFICA .....	25

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> ....	18
<b>Tabla 2.</b> ....	19

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas y la más común en personas adultas, particularmente en los ancianos<sup>1</sup>.

La LMA es una enfermedad maligna hematopoyética que progresa rápidamente, caracterizada por la acumulación de células progenitoras mieloides clonales detenidas en su capacidad para diferenciarse en células sanguíneas maduras que se acompaña de citopenias multilineales, de hecho, es la falta de células normales, incluyendo glóbulos rojos, plaquetas y granulocitos, lo que eventualmente contribuye a la morbilidad en esta enfermedad<sup>2</sup>.

Se debe a una mutación de la célula madre hematopoyética o su progenie inmediata<sup>3</sup>. Su característica común es el acúmulo de las células malignas anormales en la médula ósea y en la sangre, lo que provoca fallo medular (anemia, neutropenia y trombopenia) e infiltración de órganos (hígado, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, testículos o piel)<sup>4</sup>.

La LMA afecta más frecuentemente a adultos, de sexo masculino, con relación de aproximadamente 1.4 con el femenino, según datos estadísticos mundiales de GLOBOCAN 2012, en el proyecto HAEMACARE durante el periodo 2000 a 2002 reporta una tasa de incidencia de 3.90 y 3.35 en hombres y mujeres, respectivamente, en los países europeos<sup>5</sup>.

La LMA afecta preponderantemente a hombres en proporción de 5/3.4, con edad promedio de 67 años al diagnóstico, el 83% de los casos son personas mayores de 45 años de edad<sup>5</sup>. En los últimos 10 años se ha podido observar el incremento de casos nuevos que oscila en 3.4% cada año, reportándose 3.4 casos nuevos por 100.000 habitantes en 1975 a 4.4 casos nuevos por 100.000 habitantes en el año 2013<sup>5</sup>.

En Ecuador, con respecto a otros cánceres la leucemia ocupa el quinto lugar en hombre y el sexto lugar en mujeres, incluyendo la más común mieloide aguda, la incidencia

aumenta proporcionalmente en relación al incremento de la población, manteniéndose estables las tasas de mortalidad durante los últimos veinte años<sup>6</sup>.

Los datos del Registro Nacional de Tumores del Ecuador permiten apreciar que en nuestro país, en el último período, las ciudades con mayor incidencia estandarizada son Loja y Quito<sup>7</sup>.

La evidencia de las manifestaciones clínicas debido a las afectaciones hematológicas se ha generado gracias a la participación de grupos de expertos que reportan los hallazgos clínicos durante su práctica médica y en varios estudios científicos que nos permitan identificar signos, síntomas y parámetros clínicos<sup>5</sup>.

Durante los últimos años han existido un sinnúmero de tratamientos acorde a LMA, mediante el análisis de diversos artículos científicos observamos que las administraciones de algunos fármacos mejoran la condición clínica, mientras que por otra parte existen fármacos que causan un deterioro de la hemodinamia e incluso acelera el proceso de muerte.

Por ende, la realización de mi trabajo tiene como objetivo, describir el manejo terapéutico de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) basado en los últimos resultados publicados para ofrecer un resumen útil a los médicos generales en Ecuador.

## **1. DESARROLLO**

### **1.1 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)**

#### **1.1.1 DEFINICIÓN:**

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una multiplicación neoplásica de células inmaduras (blastos) de linaje mieloide. Esta multiplicación desplaza la hematopoyesis estereotipada, lo que origina insuficiencia medular, e infiltra tejidos extramedulares<sup>8</sup>. Se caracteriza por la expansión clonal de los blastos mieloides en la sangre periférica, médula ósea y otros tejidos<sup>9</sup>.

El diagnóstico diferencial entre la leucemia mieloide aguda y la linfoblástica es de vital importancia, ya que el pronóstico y la modalidad terapéutica son muy diferentes, la enfermedad es heterogénea y predomina en personas mayores de edad<sup>3</sup>.

#### **1.1.2 ETIOLOGÍA:**

La LMA es consecuencia de una serie de acontecimientos malignos que afectan a un precursor hematopoyético precoz, en lugar de proliferar y diferenciarse con normalidad, las células afectadas dan lugar a una estirpe de células que no se diferencian y siguen proliferando de forma incontrolada, en consecuencia, las células mieloides inmaduras de la leucemia mieloide aguda (LMA), que se suelen llamar blastos, se acumulan con rapidez y reemplazan de forma progresiva a la médula ósea, reduciendo la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas normales<sup>10</sup>.

#### **1.1.3 PATOGENIA:**

El conocimiento de las características genéticas y epigenéticas de la LMA ha ido avanzando de manera paulatina, se tiene conocimiento que varios factores leucemogénicos o genotóxicos desencadenan alteraciones moleculares partícipes en la patogénesis que interrumpe o cambia la faceta de la transformación celular<sup>5</sup>.

Durante los últimos años se han realizado avances muy significativos en el conocimiento que conduce a la transformación maligna de células progenitoras hematopoyéticas, conocimiento que, en gran parte, consecuencia del desarrollo tecnológico ha permitido un progreso en el análisis citogenético y molecular, con la secuenciación completa del genoma de la célula tumoral, ya que la aplicación combinada de estas técnicas ha logrado que se puedan identificar múltiples lesiones

genéticas en las células leucémicas, que dan lugar a la pérdida o ganancia de función de la proteína codificada o la neoformación de un metabolito con capacidad oncogénica, traslocaciones cromosómicas que generan proteínas de fusión quiméricas, causantes de la alteración de la función de factores de transcripción o la sobreexpresión de genes con potencial oncogénico, o pérdidas de función de genes supresores de tumores por mutación o pérdida de la región cromosómica correspondiente <sup>11</sup>.

#### **1.1.4 FISIOPATOLOGÍA:**

En los últimos años se han descrito diferentes alteraciones entre ellas, moleculares, citogenéticas, inmunofenotípicas, diferenciación, proliferación celular, entre otras, lo que hace suponer que el acaecimiento inicial está en el nicho medular, relacionándose con las mutaciones recurrentes e inestabilidad genética debido a un daño en la célula madre hematopoyética<sup>12-13</sup>. Se han detectado alteraciones citogenéticas en un 50% de los pacientes, en la fisiopatología de estos síndromes se ha comprobado la participación de alteraciones moleculares previo al desarrollo de técnicas de estudios moleculares<sup>13</sup>.

#### **1.1.5 CUADRO CLÍNICO:**

Las manifestaciones clínicas de los síndromes mielodisplásico (MDS) son inespecíficas y resultan del patrón y la severidad de la citopenia en cada una de los linajes celulares hematopoyéticos afectados <sup>12</sup>. La sintomatología que presentan los pacientes con LMA evidencia la infiltración de los tejidos por la celularidad leucémica y el fracaso de la hematopoyesis normal <sup>8</sup>. Aparecen en general con rapidez, desarrollándose en pocas semanas o como máximo meses, y se deben a una reducción de la función medular normal y a la invasión de los órganos normales por blastos leucémicos <sup>11</sup>.

Los signos y síntomas de estos pacientes están asociados con complicaciones de pancitopenia (neutropenia, anemia, trombocitopenia), que incluyen debilidad, fatiga fácil, hallazgos hemorrágicos e infecciones de gravedad variable, equimosis, epistaxis o menorragia<sup>12</sup>. Las combinaciones de estos síntomas son comunes: la mayoría de los pacientes presenta fatiga general y, a menudo, precede al diagnóstico durante varios meses, la palidez y la debilidad son comunes y se atribuyen a la anemia, en los adultos con LMA es poco frecuente el dolor óseo, aunque algunas personas describen malestar o sensibilidad esternal, ocasionalmente con dolor en los huesos largos. El dolor en las extremidades inferiores puede ser especialmente grave debido a la expansión de la



cavidad medular por el proceso leucémico<sup>12</sup>. Un porcentaje de aproximadamente el 30-40% presentan fiebre y del 30-80% de los enfermos presentan fiebre antes o en el momento del diagnóstico, ocasionado por el déficit de granulocitos<sup>14</sup>.

### **1.1.6 DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de LMA requiere el examen de muestras de sangre periférica y de médula ósea<sup>15</sup>. La evidencia inicial de una leucemia aguda suele ser la alteración del recuento celular en la sangre periférica. El diagnóstico se establece típicamente mediante aspiración y biopsia medular, en general de la cresta ilíaca posterior, las muestras de aspirado y biopsia medular suelen ser hipercelulares y contienen un 20-100% de blastos, que sustituyen en gran medida a la médula normal, entre otras pruebas diagnósticas (Tabla 1).<sup>16</sup>

La actualización actual de la clasificación de la LMA de la OMS proporciona algunos cambios en las categorías de enfermedades existentes (Tabla 2)<sup>17</sup>.

**Tabla 1.**

Pruebas diagnósticas de leucemia mieloide aguda

- Aspirado de médula ósea y biopsia, así como de películas de sangre periférica.
- Inmunofenotipificación de la sangre periférica y de los aspirados de médula ósea.
- Citogenética y genética molecular (técnicas de PCR y FISH)
- Química sanguínea incluyendo parámetros hepáticos y renales.
- Perfil de coagulación.
- Grupo sanguíneo y tipificación del antígeno leucocitario humano (HLA) del paciente y familiares.
- Radiología que incluya examen dental, así como tomografía computada de tórax y abdomen (o radiografía de tórax y ecografía abdominal).
- Preservación de espermatozoides en los hombres (según preferencia del paciente).
- Prueba de embarazo en suero en las mujeres.

**Tabla 2.**

Clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda según la Organización Mundial de la Salud

<b>LMA con anomalías citogenéticas recurrentes:</b>
LMA con t(8;21) (q22;q22), (AML1/ETO) LMA con inv (16) (p13;q22), ot (16, 16) (p13; q22), (CBFb/MYH11) APL (LMA con t) (15;17) (q22;q21), (PML/RARa y variantes) LMA con anomalías en 11q23 (MLL)
<b>LMA con displasia multilineaje:</b>
Con síndrome mielodisplásico previo Sin síndrome mielodisplásico previo
<b>LMA y síndromes mielodisplásicos relacionados con tratamientos previos:</b>
Relacionados con agentes alquilantes Relacionados con inhibidor de la topoisomerasa II
<b>LMA sin otra especificación:</b>
LMA, mínimamente diferenciada LMA sin maduración LMA con maduración Leucemia mielomonocítica aguda Leucemia aguda monocítica/monoblástica Leucemia aguda eritroide (eritroide/mieloide, eritroleucemia y puro) Leucemia aguda megacarioblástica Leucemia aguda basófila Panmielosis aguda con mielofibrosis Sarcoma mieloide

### 1.1.7 TRATAMIENTO

La aglomeración de células leucémicas al momento de la exposición puede ser  $10^{11}$ - $10^{12}$  células; al parecer un paciente puede estar en remisión completa (RC) cuando en un examen de sangre periférica o médula ósea las células leucémicas ascienden por debajo de 10 aproximadamente. Por tanto, para erradicar la leucemia el tratamiento enérgico debe continuar después del momento en que la masa celular inicial se reduce. Los estadios típicos de la quimioterapia abarcan inducción de remisión y tratamiento posterior a remisión; el tratamiento dura alrededor de un año<sup>18</sup>.

El factor de unión al núcleo (CBF) es un complejo proteico heterodimérico involucrado en la regulación transcripcional de la hematopoyesis normal, las mutaciones en los genes que codifican CBF dan lugar a ventajas proliferativas leucemogénicas y alteran la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos. Las aberraciones moleculares de CBF son responsables de aproximadamente el 20% de toda la LMA en adultos. Aunque se considera que los CBF-LMA tienen un pronóstico relativamente bueno en comparación con otros subtipos de leucemia, son un grupo heterogéneo de trastornos y la terapia moderna a menudo conduce a la recaída y la morbilidad y mortalidad asociadas<sup>19</sup>.

Un 60% de los pacientes con mutación NPM1 en ausencia de FLT3 ITDL responden satisfactoriamente al tratamiento y tienen una supervivencia de aproximadamente cinco años, lo que destaca el valor de la identificación molecular para establecer una gradación de riesgo en pacientes con cariotipo normal<sup>20</sup>.

Durante la diferenciación de los diversos tipos de células, que incluyen células hepáticas, lipocitos, enterocitos, células de glándula mamaria, pulmonares y hematopoyéticas el C/EBP $\alpha$  actúa como factor de transcripción, así mismo juega un papel primordial en estadios tempranos de la diferenciación mieloide, y es importante recalcar que la coexistencia de los genes NPM1 Y FLT3-ITD en los pacientes se asocia con mal pronóstico clínico<sup>20</sup>. El riesgo de recaída y la disminución de la supervivencia de los pacientes con LMA se asocia principalmente con altas cuentas blásticas del gen FLT3 – ITD<sup>21</sup>.

En relación a los fármacos utilizados para el tratamiento tenemos la daunorrubicina y citarabina medicamentos que el 3 de agosto de 2017, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA por sus siglas en inglés) otorgó la aprobación regular a Vyxeos (también conocida como CPX-351), una formulación liposomal de daunorubicina y citarabina en una combinación fija, para el tratamiento de personas adultas con terapia recién diagnosticada <sup>22</sup>.

El tratamiento con quimioterapia se administrará específicamente en pacientes con riesgo bajo y logren remisión completa posterior a la inducción a la remisión, sin embargo es importante que desde el diagnóstico no se omita la posibilidad de que el paciente amerite un trasplante y en función de eso elaborar una historia clínica minuciosa que nos permita plasmar el número de hermanos, padres y sus respectivas edades, los pacientes en riesgo bajo o favorable [t(8;21), inv(16), t(16;16)] (ver tabla 2), deben recibir tratamiento con dosis altas de citarabina, estos pacientes pueden tener supervivencia de 60% cuando se administran dosis altas de citarabina, por lo que un trasplante autólogo o alogénico en su primera remisión no está indicado, por lo tanto los enfermos con riesgo intermedio y alto ameritan un trasplante de progenitores hematopoyéticos, porque administrando únicamente la quimioterapia como consolidación, la supervivencia de estos pacientes es menor del 30% <sup>23</sup>.

#### **1.1.7.1 FUNDAMENTOS DEL TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS**

En el contexto de la práctica de trasplante, esta información se suma a los desafíos establecidos desde hace mucho tiempo sobre la mejor manera de determinar su papel en la selección de pacientes para el TCH <sup>24</sup>. El trasplante de células hematopoyéticas (HCT) es curativa para muchos pacientes con AML y la evaluación del beneficio potencial para un paciente individual debe comenzar con el diagnóstico de AML para que el resultado de la HCT no se vea comprometido por un retraso indebido. Esta evaluación debe integrar el riesgo de enfermedad, la comorbilidad del paciente y los deseos del paciente para realizar una TCH. Los pacientes con enfermedad de riesgo favorable no se beneficiarán de la HCT en la primera remisión completa (CR1). Muchos pacientes con enfermedad refractaria no podrán recibir HCT porque no pueden lograr algún tipo de remisión / respuesta después de la quimioterapia como resultado de

una enfermedad resistente o rápidamente progresiva. Se han logrado mejoras sustanciales en las últimas décadas en los resultados de HCT en LMA debido a la mejora de las técnicas de apoyo y trasplante, y un mayor número de receptores de HCT se están convirtiendo en sobrevivientes a largo plazo . Cuando se considera la HCT para un paciente con LMA, el enfoque estándar consiste en buscar un donante hermano (MSD) pareado con antígeno leucocitario humano(MSD) o un donante compatible no relacionado. Sin embargo, en base al tamaño promedio de la familia , menos del 30% de los pacientes tendrán un hermano compatible con HLA. El uso de donantes no relacionados emparejados con HLA amplió el grupo de donantes, pero esto no está disponible para muchas personas, de manera oportuna para aquellos con enfermedades avanzadas o aquellos que pertenecen a muchos grupos minoritarios . Cuando un donante compatible con HLA (relacionado o no relacionado) no está disponible o no es adecuado para donar, donantes alternativos se puede considerar si el paciente es probable que se beneficie de la HCT. Las fuentes alternativas de donantes incluyen donantes no relacionados no coincidentes con HLA (MM-URD), sangre del cordón umbilical (CB) no relacionada, y miembros relacionados no coincidentes (haploidentical). Los trasplantes deben realizarse preferentemente a tiempo, preferiblemente en CR1 si está indicado y no reservado para CR2 en pacientes de alto riesgo en ausencia de un donante compatible. Menos del 20% de los pacientes de alto riesgo finalmente podrán recibir HCT en CR2, ya que el paciente tendrá que sobrevivir a la recaída y luego estar lo suficientemente en forma para someterse a HCT en CR2<sup>25</sup>.

## **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

Para la elaboración de esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica de libros actualizados y diversos artículos científicos publicadas durante los últimos dos años, a través de revistas indexadas obtenidas de la base de datos: Pubmed, Scielo, Elsevier, Medscape, PMC y Google académico. Artículos realizados a nivel de varios continentes en relación al tratamiento de leucemia mieloide aguda.

### **3. CONCLUSIONES**

En conclusión, la LMA es una neoplasia maligna que afecta mayoritariamente a las personas adultas, en su mayor parte a los de sexo masculino, su tratamiento inicial principalmente se basa en la administración de quimioterapia tomando en consideración su diagnóstico, valorando si es de bajo riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo, con lo que podemos tener la pauta para la administración de los medicamentos, siendo así el caso de un paciente con LMA de bajo riesgo ante la administración farmacológica (quimioterapia) los resultados son satisfactorios en la mayoría de los casos, también es importante tener en cuenta que el tratamiento en caso de ser LMA con riesgo intermedio o alto, no solo depende del fármaco, hay que utilizar el trasplante de células hematopoyéticas, ya que solo la administración farmacológica a altas dosis puede aumentar las recaídas y hasta la mortalidad. La utilización en un futuro de los adelantos genéticos, epigenéticos y de la biología molecular podrían mejorar el pronóstico de estos pacientes.



#### 4. BIBLIOGRÁFICA

1. Dhillon S, Ivosidenib: Primera Aprobación Global. *S. Drugs* (2018) 78 (14) p. 1509-16. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0978-3>
2. Thomas D, Majeti R. Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*. American Society of Hematology; 2017 Feb 3;129(12):1577–85. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-696054>
3. Jaime Pérez J.C., Gómez Almaguer D. Hematología la sangre y sus enfermedades. Tercera Edición. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. México. 2016. P.87-91
4. Figuera Álvarez Á., Sierra Gil J. Leucemias. Concepto y Clasificación. Leucemias agudas. J. M. Moraleda Jiménez. Pregrado de Hematología, Cuarta Edición. © 2017, Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia. P:227-64
5. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex*. 2018 ene;19(1):24-40. <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re181d.pdf>
6. Salud Total. Ecuador. Leucemia T De. Ficha técnica de la Leucemia. 2014;1–8. <https://www.saludsapersonas.com/vivesaludtotal/index.php/tipos-de-cancer/datos-estadisticos/346-ficha-tecnica-de-la-leucemia>
7. Cueva P, Yépez J. Cancer Epidemiology in Quito. Sociedad De Lucha Contra El Cáncer. Solca Núcleo De Quito Registro Nacional De Tumores / National Cancer Registry. 15ª ed. Quito, Ecuador 2014. <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/PUBLICACION-QU-2006-2010.pdf>
8. Estey E. Leucemia mieloide aguda: actualización de 2016 sobre la estratificación y manejo del riesgo. *American Journal of Hematology*. Wiley; 2016 15 de julio; 91 (8): 824–46. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24439>

9. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Versión 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Harborside Press, LLC; 2017 Jul;15(7):926–57. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2017.0116>
10. Frederick R. Appelbaum. Leucemias Agudas. Lee Goldman, MD Harold y Margaret. Goldman Cecil, Tratado de Medicina Interna, 25ª edición, 2016. Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España, p: 1239.
11. J. Esteve Reyner. Leucemias Agudas. C. Rozman, F. Cardellach. Medicina interna. © 2016 Elsevier España, S.L.U. Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º 08029 Barcelona, España XVIII Edición, p. 1629.
12. Schmalzing M, Aringer M, Bornhäuser M, Atta J. Myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie und Stammzelltransplantation. Zeitschrift für Rheumatologie. Springer Nature; 2017 Sep 29;76(S2):26–32.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00393-017-0369-2>
13. Fernández Delgado Norma D. Síndromes mielodisplásicos: una mirada al último decenio. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016 Dic; 32(4).  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892016000400002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000400002)
14. Rivas Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. Gaceta Mexicana de Oncología. Elsevier BV; 2016 Jul;15(4):212–21.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.005>
15. Tamamyán G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. Critical Reviews in Oncology/Hematology. Elsevier BV; 2017 Feb;110:20–34.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.12.004>
16. Percival ME, Lai C, Estey E, Hourigan CS. Evaluación de la médula ósea para el diagnóstico y seguimiento de la leucemia mieloide aguda. Revisiones de sangre.

Elsevier BV; Julio de 2017; 31 (4): 185–92.

<https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.blre.2017.01.003>

17. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. American Society of Hematology; 2016 Nov 28;129(4):424–47. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
18. Dennis L Kasper; Harrison. Leucemias mieloides, mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos. 19ª Ed, México D.F.: McGraw-Hill Educación, 2016. p: 283-293
19. Sinha C, Cunningham LC, Liu PP. Core binding factor acute myeloid leukemia: new prognostic categories and therapeutic opportunities. *Seminars in hematology*. Elsevier BV; 2015 Jul;52(3): 215-222. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.04.002>
20. Lagunas-Rangel FA, Pérez-Contreras VA, Cortés Penagos C. FLT3, NPM1 y C/EBP $\alpha$  como marcadores de pronóstico en pacientes con leucemia mieloide aguda. *Rev Mex Hematol* 2015; 16:152-167.  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re152g.pdf>
21. Lagunas-Rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*. Elsevier BV;2016 May;15(3):150–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>
22. Krauss AC, Gao X, Li L, Manning ML, Patel P, Fu W, et al. FDA Approval Summary: (Daunorubicin and Cytarabine) Liposome for Injection for the Treatment of Adults with High-Risk Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research (AACR); 2018 Dec 12; clincanres.2990.2018. **DOI:**10.1158/1078-0432.CCR-18-2990  
<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2018/12/12/1078-0432.CCR-18-2990>
23. Flores Jiménez JA., Zambrano Velarde MA., Vega Cortés D. Tovar Rojas KG.

- Gutiérrez Aguirre CH., Gómez Almaguer D., Papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda, Rev Hematol Mex. 2017 oct;18(4):177-186. <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2017/re174e.pdf>
24. Boudreaux SP, Duren RP, Call SG, Nguyen L, Freire PR, Narayanan P, et al. Drug targeting of NR4A nuclear receptors for treatment of acute myeloid leukemia. Leukemia. Epub 2018 Jun 8.33(1): 52-63 doi: 10.1038/s41375-018-0174-1 [Epub ahead of print]
25. Kassim AA, Savani BN. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. Elsevier BV; 2017 Dec;10(4):245–51. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.021> .