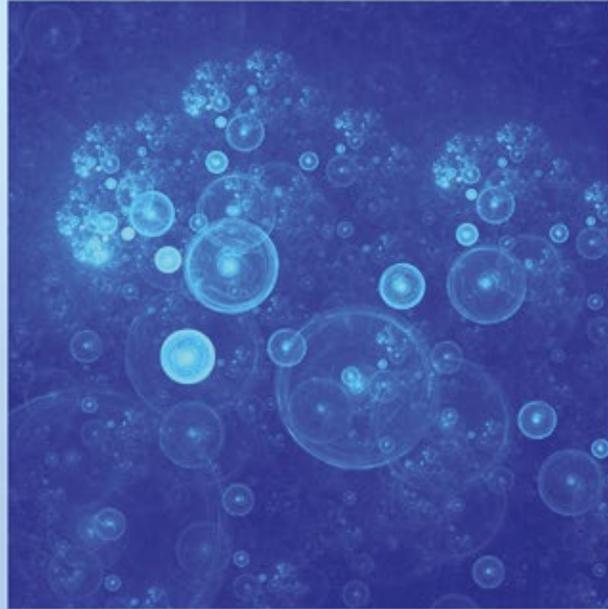


SUPLEMENTO ESPECIAL

ONCOLOGÍA - LEUCEMIA



Página 50

Emergencias oncológicas en leucemia

Maribel Tirado Gómez, MD

Página 54

**Marcadores moleculares:
Su importancia en la leucemia mieloide aguda**

Alexis M. Cruz Chacón, MD.

Página 58

**Leucemia mieloide aguda:
Con más alternativas de tratamiento, pero
considerando siempre su espectro de toxicidad**

Justiniano Castro, MD

Emergencias oncológicas en leucemia

Maribel Tirado Gómez, MD

Catedrática Asociada
Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico
Centro Comprensivo de Cáncer de la Universidad de Puerto Rico



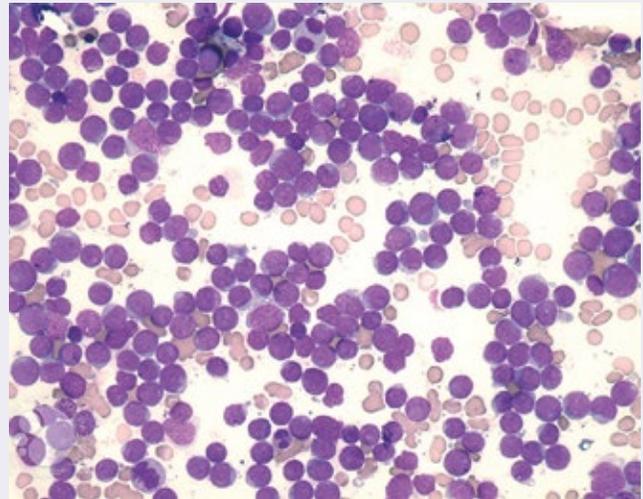
Introducción

Las emergencias oncológicas son desórdenes clínicos producidos por una enfermedad oncológica o debido al tratamiento que se da para combatir esta enfermedad. En el caso de las leucemias en particular, es de suma importancia diagnosticar rápidamente cualquier emergencia que se pueda presentar durante su evolución o en el transcurso de su tratamiento, con la finalidad de intervenir terapéuticamente y así poder minimizar las tasas de mortalidad relacionadas con las mismas. A continuación, enumeramos algunas presentaciones o síntomas relacionados con las emergencias en las leucemias.

Leucostasis

Las leucemias son cánceres de la sangre que pueden presentarse con contajes anormales de plaquetas, de hemoglobina y de células blancas. Cerca del 10% al 30% de los casos de leucemia se presentan con elevación en el contaje de células blancas. Dentro de este grupo de pacientes, se encuentran aquellos que muestran hiperleucocitosis. Esta se refiere a la elevación de células blancas por encima de 50.000/uL, aunque algunas referencias definen a la hiperleucocitosis como una elevación de células blancas por encima de 100.000/uL.

A su vez, esta elevación de contaje de células blancas puede ocasionar una emergencia oncológica llamada leucostasis (o hiperleucocitosis sintomática). Las células de leucemia o blastos tienen un tamaño mayor que el de las células blancas maduras. El tamaño aumentado y el número elevado de blastos ocasionan un incremento en la viscosidad de la sangre, lo que disminuye el flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, comprometiéndolo así la función de los órganos.



Las manifestaciones clínicas de la leucostasis pueden incluir:

- Dificultad respiratoria;
- Baja saturación de oxígeno; e
- Infiltrados en imágenes pulmonares;

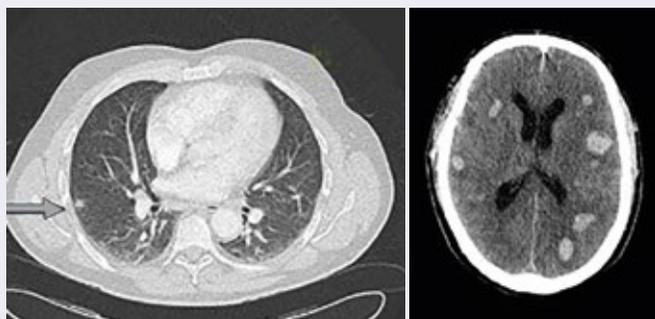
A nivel neurológico, los pacientes pueden tener:

- Cambios visuales;
- Dolor de cabeza;
- Mareos;
- Confusión;
- Problemas de ambulación; y
- Somnolencia, pudiendo inclusive llegar al coma.

Además, los pacientes con leucostasis tienen un mayor riesgo de desarrollar:

- Hemorragias intracraneales; y
- Daño cerebral permanente.

La leucostasis es una emergencia oncológica cuya mortalidad es del 20% al 40%.



Tomografías computarizadas de tórax y cerebro en paciente con leucostasis y compromiso respiratorio y neurológico: Se observan opacidades en pulmón y en cerebro, que progresan rápidamente, que no captan contraste y con mínimo edema.

Tratamiento:

La meta terapéutica más importante es la de disminuir de forma inmediata el conteo de células blancas. Esto puede lograrse con medicamentos como la hidroxiurea (en el caso de leucemias mielógenas) y con el inicio inmediato de la quimioterapia.

Se puede también realizar leucoféresis a la sangre del paciente con leucostasis. La leucoféresis es un procedimiento por el cual se hace circular la sangre del paciente a través de una máquina especial, llamada separador celular, que extrae los glóbulos blancos y regresa al paciente el resto de las células sanguíneas y los componentes de la sangre. Aunque es un procedimiento que tiene una efectividad inmediata en disminuir el número de células blancas, requiere de la colocación de un catéter y puede implicar complicaciones como sangrado, infecciones, hipocalcemia, hipotensión y arritmias cardíacas.

También es un procedimiento que no se debe utilizar en leucemias promielocíticas agudas, ya que en algunos casos puede empeorar la coagulopatía asociada a esta forma de leucemia.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral es una emergencia oncológica caracterizada por la ruptura de células tumorales y la liberación de su contenido intracelular en la circulación. Esto representa la liberación de grandes

cantidades de potasio, de fósforo y del ácido úrico de los ácidos nucleicos. Esta elevación del ácido úrico puede ocasionar fallo renal. Otra manifestación del síndrome de lisis tumoral es la hipocalcemia, ya que el fósforo se une al calcio en la circulación.

La definición de laboratorio de Cairo-Bishop describe una elevación del 25% del nivel base del ácido úrico, potasio y fósforo, y un nivel de calcio por debajo del 25% de su nivel basal. A la vez, existe una definición clínica del síndrome de lisis tumoral que incluye fallo renal, arritmias cardíacas y convulsiones como resultado del desorden de los electrolitos.

La definición o **criterios de Cairo-Bishop** se refieren al diagnóstico del síndrome de lisis tumoral (SLT).

El síndrome de lisis tumoral es una emergencia oncológica que puede ocurrir después del tratamiento de ciertos tumores, y es el resultado de la liberación masiva de células tumorales muertas en el torrente sanguíneo. Esto puede llevar a complicaciones metabólicas graves y, en casos severos, a la insuficiencia renal, las arritmias cardíacas, convulsiones y la muerte.

Los criterios de Cairo-Bishop para el síndrome de lisis tumoral son:

Criterios de laboratorio:

(Al menos 2 deben estar presentes dentro de los 3 días antes o 7 días después de la quimioterapia):

- Hiperfosfatemia (fosfato > 6.5 mg/dL o 2.1 mmol/L en adultos o 1.45 veces el límite superior de lo normal para la edad en pediatría);
- Hipocalcemia (calcio < 7 mg/dL o 1.75 mmol/L o ionizado < 1.12 mmol/L o 0.3 mmol/L menos que el límite inferior de lo normal para la edad);
- Hiperpotasemia (potasio > 6.0 mEq/L o 6.0 mmol/L); y
- Hiperuricemia (ácido úrico > 8 mg/dL o 476 μ mol/L).

Criterios clínicos (al menos uno debe estar presente junto con al menos dos criterios de laboratorio):

- Creatinina sérica 1.5 veces mayor que el límite superior de lo normal para la edad;
- Arritmias cardíacas o muerte súbita; y
- Convulsiones.

Si se cumplen estos criterios, se puede establecer el diagnóstico de síndrome de lisis tumoral. Es esencial identificar y tratar el síndrome de lisis tumoral temprano y lo antes posible para mejorar el pronóstico del paciente.

Definición Cairo-Bishop de valores de laboratorio en Síndrome de Lisis Tumoral

Variable	Valor	Cambio en relación al valor basal
Ácido úrico	> 8 mg/dL	25% aumento
Potasio	> 6 mEq/L	25% aumento
Fósforo	> 4.5 mg/dL en adultos	25% aumento
Calcio	< 7 mg/dL	25% disminución

Tratamiento:

El manejo del síndrome de lisis tumoral está dirigido a lograr la corrección de los desórdenes electrolíticos. El primer acercamiento terapéutico es el de proveer hidratación agresiva, usualmente con solución salina normal (0.9 NSS). Sobre esto, la recomendación es que se provean 2-3 L/m² por día de líquidos intravenosos para mantener una excreción urinaria de unos 80 mL/m² por hora.

En alguna literatura se ha recomendado administrar acetazolamida o bicarbonato con la finalidad de alcalinizar la orina para aumentar la solubilidad (y, por ende, la excreción) del ácido úrico. Sin embargo, en la literatura no se ha logrado demostrar la eficacia de esta intervención, por lo que inclusive se llega a sugerir que la hidratación agresiva con solución salina es suficiente para minimizar la precipitación del ácido úrico en los riñones.

Es importante reconocer también que la alcalinización de la orina promueve la deposición de fosfatos de calcio en el tejido de órganos como el riñón y el corazón, lo que puede ocasionar una hiperfosfatemia.

Es importante tener claro que existen 2 agentes que ayudan a disminuir los niveles de ácido úrico:

- Alopurinol: este es uno de los agentes que sirve para disminuir el ácido úrico; es un análogo de hipoxantina que compite con la xantina oxidasa e impide la conversión de hipoxantina y xantina a ácido úrico; y
- Rasburicasa: este es el otro agente que ayuda a disminuir los niveles de ácido úrico. Se trata de una enzima (oxidasa de urato) que cataliza la oxidación del ácido úrico a alantoína, que es un compuesto soluble en agua y, por ende, excretado por los riñones.

La hipercalemia (o hiperpotasemia) es uno de los desórdenes más críticos en el síndrome de lisis tumoral porque puede causar muerte súbita, debido a que induce arritmias cardíacas severas. Medidas temporales para disminuir los niveles de potasio incluyen el uso de glucosa con insulina, beta bloqueadores y gluconato de calcio. Se utilizan además resinas orales, como el poliestireno de sodio (*Kayaxelato*) o el ciclosilicato de sodio y el circonio (*Lokelma*).

Para la hiperfosfatemia, se pueden utilizar medicamentos quelantes de fosfato tales como sevelamer (*Renvela*) y acetato de calcio (*Phoslo*), entre otros.

La hemodiálisis es una herramienta para el manejo del síndrome de lisis tumoral que está indicada en casos de anuria u oliguria, sobrecarga de volumen e hipercalemias o hiperfosfatemias intratables.

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada es un desorden hemostático caracterizado por la producción excesiva y anormal de trombina y fibrina. Durante el proceso, hay un aumento de la agregación plaquetaria y del consumo de factores de coagulación.

La coagulación intravascular diseminada se puede observar en todos los tipos de leucemia, pero es más prominente en la leucemia promielocítica aguda. Puede presentarse, además, en pacientes con leucemia mielomonocítica o monocítica aguda, asociada a hiperleucocitosis.

Este desorden de coagulación es responsable de hemorragias pulmonares o cerebrales en cerca del 40% de los pacientes. La mortalidad relacionada con estos eventos hemorrágicos es del 10% al 20%.

La evaluación inicial debe incluir un contaje completo de sangre, así como un perfil completo de coagulación con tiempos de trombina y tromboplastina, niveles de fibrinógeno y dímeros D.

Tratamiento:

El manejo de la condición incluye transfusiones agresivas de productos sanguíneos. Específicamente, se deben proveer transfusiones de plaquetas para mantener niveles de 50,000/uL o más. Además, se debe administrar plasma fresco congelado y/o crioprecipitado para mantener los niveles de fibrinógeno por encima de 100 mg/dL y la corrección de los tiempos de trombina y tromboplastina.

El manejo más importante de la coagulación intravascular diseminada en leucemia es el de tratar la leucemia en sí misma, pues es esta la que ocasiona el síndrome de coagulación intravascular diseminada.

Infecciones

A menudo, los pacientes con leucemia tienen su sistema inmunológico comprometido, lo que los hace especialmente susceptibles a infecciones graves. La inmunosupresión puede ser inherente a la enfermedad o a los tratamientos asociados, como la quimioterapia. Estas infecciones pueden progresar rápidamente y ser potencialmente mortales si no se tratan adecuadamente.

Las emergencias por infecciones en leucemias pueden incluir las siguientes presentaciones y síntomas:

- Neutropenia febril;
- Sepsis y *shock* séptico;
- Neumonía;
- Infecciones del sistema nervioso central;
- Infecciones fúngicas invasivas;
- Infecciones virales (como citomegalovirus o herpes virus que pueden ser agravadas en pacientes inmunosuprimidos);
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos (pueden progresar rápido en pacientes con leucemia, incluyendo celulitis y abscesos, entre otras);
- Infecciones gastrointestinales (como colitis por *Clostridium difficile* o neutropénica, que pueden presentarse con diarrea severa, fiebre y dolor de abdomen); e
- Infecciones asociadas a catéteres. Los pacientes con leucemia a menudo tienen catéteres venosos centra-

les para administrar los medicamentos oncológicos. Estos pueden ser focos de infección, por lo que es importante ser muy cuidadosos en su uso.

En algunos casos de infecciones, se puede recomendar de la hospitalización del paciente y la rápida terapia antimicrobiana, a veces inclusive empírica, mientras se esperan los cultivos y los estudios de laboratorio.

El éxito de las terapias antimicrobianas dependerá de la identificación del patógeno y de la rapidez y el cuidado que se tengan en su administración.

Conclusión

Identificar y diagnosticar las emergencias oncológicas que se puedan presentar es una destreza que debe poseer todo profesional médico, independientemente de su especialidad.

El diagnóstico y la intervención tempranos de las emergencias oncológicas en los casos de leucemia es de vital importancia para disminuir la mortalidad relacionada con las mismas. 

Referencias

- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome., N Engl J Med, 2011, vol. 364 19 (pg. 1844-1854).
- Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JW. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood. 2012 Sep 6;120(10):1993-2002. doi: 10.1182/blood-2012-04-424440. Epub 2012 Jun 13.
- Parmar A, Richardson H, McKinlay D, Noel Gibney N, Bagshaw SM. Medical emergency team involvement in patients hospitalized with acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2013 Oct; 54(10): 2236-2242. doi: 10.3109/10428194.2013.773996. Epub 2013 Mar 11.
- Cowan AJ, Altemeier WA, Johnston C, Gernsheimer T, Becker PS. J Intensive Management of Acute Myeloid Leukemia in the Intensive Care Setting. Care Med. 2015 Oct;30(7):375-84. Review. doi: 10.1177/0885066614530959. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24756309.
- Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. West J Emerg Med. 2019 Mar; 20(2): 316-322. doi: 10.5811/westjem.2018.12.37335.
- Frankfurt O, Tallman M. Emergencies in Acute Lymphoblastic Leukemia. Part of the Hematologic Malignancies book series.
- Choi MH, et al. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. Radiographics. 2014 Oct. 34(6):1755-1768.

Marcadores moleculares:

Su importancia en la leucemia mieloide aguda

Alexis M. Cruz Chacón, MD FACP

Hematólogo Oncólogo
Especialista en Trasplante de Médula Ósea en Adultos
Director Médico, Programa de Trasplante de Médula Ósea
Hospital Auxilio Mutuo

Sección Hematología y Oncología, Hospital Municipal de San Juan
Clínica Malignidades Hematológicas, Hospital Centro Comprensivo de Cáncer UPR



La leucemia mieloide aguda (AML) es un tipo de cáncer que afecta las células de la sangre y es el tipo de leucemia aguda que se observa más frecuentemente en los pacientes adultos.

Incidencia en Puerto Rico

La leucemia mieloide aguda es el tercer cáncer hematológico más común en Puerto Rico. Según las más recientes estadísticas publicadas por el Registro de Cáncer de la Universidad de Puerto Rico, se reportaron un total de 640 casos de leucemia mieloide aguda en la isla durante el periodo entre 2016 y 2019. Los municipios con la mayor incidencia de leucemias se encuentran en la región sur de Puerto Rico

Diagnóstico

Para hacer un diagnóstico claro y definitivo de una leucemia, es necesario realizar y analizar pruebas de sangre y una biopsia de médula ósea. Además de los análisis de patología, se realizan pruebas genéticas para poder identificar anormalidades en los cromosomas que contribuyen al diagnóstico, a su clasificación y al mejor tratamiento de la enfermedad.

Con el paso de los años, el surgimiento de nuevas tecnologías ha dado paso a la identificación de marcadores moleculares, como las mutaciones genéticas, que están también asociados a la enfermedad. Estos marcadores moleculares han contribuido a entender mejor los distintos mecanismos que causan la enfermedad y se han vuelto esenciales para el monitoreo, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la AML.

En la actualidad, junto con las anormalidades citogenéticas, los marcadores moleculares asociados a la AML son considerados factores pronósticos importantes que están relacionados con los rasgos clínicos, con la respuesta terapéutica, con la tasa de recurrencia y con la supervivencia.

Principales marcadores moleculares para la leucemia mieloide aguda (AML)

En este artículo, se resumen y discuten algunos de los marcadores moleculares más importantes en la AML, así como su relevancia clínica y terapéutica.

Nucleophosmin 1 (NPM1):

La mutación en el gen NPM1 es la mutación que se asocia más comúnmente a la AML y se encuentra en un 40% a un 60% de los pacientes con AML que han tenido un estudio de citogenética normal. El gen de NPM1 se encuentra en el cromosoma 5 y codifica proteínas que se transportan entre en núcleo y el citoplasma de la célula y que están envueltas en algunos procesos como la reparación del ADN y la estabilización de los genes supresores de tumor.

Valor pronóstico:

Desde el punto de vista práctico, es importante considerar que la presencia de la mutación en NPM1 de forma aislada –sin otras mutaciones de alto riesgo que la acompañen– está asociada a un buen pronóstico. Por eso, en estos pacientes no se recomienda un trasplante alogénico de médula ósea como parte del tratamiento luego de recibir quimioterapia y de alcanzar una remisión completa.

Gen FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3):

El gen FLT3 está localizado en el cromosoma-13 y codifica para un receptor de quinasas de tirosina que participa en el proceso de proliferación, de diferenciación y de apoptosis de las células progenitoras hematopoyéticas.

La mutación en FLT3 se encuentra en un 30% de los pacientes de AML y puede ocurrir en dos variantes: FLT3-ITD -mutaciones de duplicación del tándem interno- (en un 20 a 25%) y FLT3-TKD -mutaciones en el dominio de tirosina quinasa- (en un 5 a 10% de los pacientes con AML recién diagnosticados).

Valor pronóstico:

Es importante mencionar que las mutaciones en FLT3 –en especial aquellas en la variante FLT3-ITD– en pacientes con AML están asociadas a un pronóstico más desfavorable debido a una mayor tasa de recaída y a una menor supervivencia global. Los pacientes con AML con mutación de FLT3 se caracterizan por presentar conteos bien elevados de glóbulos blancos y células inmaduras en la sangre.

Tratamiento:

Desde el punto de vista de los tratamientos, la realidad es que la mutación de FLT3 sea una de las que más se ha estudiado y que haya sido más utilizada como

un objetivo terapéutico ha dado paso a que tengamos disponibles en la actualidad varias terapias dirigidas que inhiben FLT3. Esto permite eliminar más efectivamente las células de leucemia.

Actualmente, existen 3 inhibidores de FLT3 aprobados: midostaurin, gilteritinib y, recientemente, quizartinib. La integración de estas terapias dirigidas al plan de tratamiento para los pacientes con AML ha permitido mejorar significativamente la respuesta terapéutica en comparación con la quimioterapia tradicional sola.

Gen IDH1/IDH2:

Los genes IDH1 e IDH2 se encuentran en los cromosomas 2 y 15 respectivamente, y codifican para unas proteínas supresoras de tumor, que están también involucradas en el metabolismo, y en la producción de energía del organismo. Las mutaciones en IDH1/2 causan un arresto en el proceso de diferenciación normal de la médula ósea.

Estas mutaciones se encuentran en un 15% a un 20% (la mutación IDH1) y en un 25% a un 30% (la mutación IDH2) de los pacientes con AML. La presentación más común de estos pacientes con mutaciones de IDH1/2 es con conteos bajos de células blancas y conteo de plaquetas elevado.

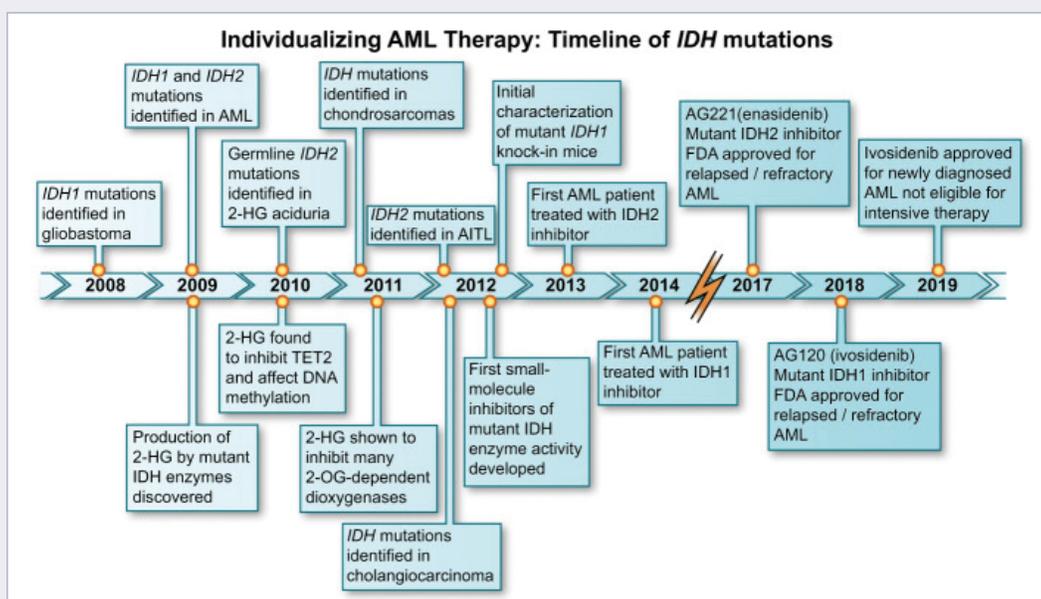


Figura: En este gráfico se aprecia a través del tiempo el gran progreso en investigaciones relacionadas con malignidades por mutaciones IDH. (IDH: Isocitrate dehidrogenasa; 2HG: 2-hidroxi glutarato; AML: acute myeloid leukemia; TET2: Ten-eleven translocation-2; 2-OG: 2-oxyglutarate; AITL: angioimmunoblastic T-cell lymphoma. (Issa HC, et al.¹).

Valor pronóstico:

La presencia de mutaciones de IDH1/2 en pacientes de AML está asociada a un pronóstico pobre. Ambas mutaciones han demostrado ser un marcador confiable de enfermedad residual, el cual puede ayudar a predecir o identificar una recaída a tiempo.

Tratamiento:

Los genes IDH1 e IDH2 también han sido utilizadas como objetivos terapéuticos. Desde este punto de vista –terapéutico–, ya existen actualmente 2 inhibidores de IDH1 (ivosidenib, olutasidenib) y 1 inhibidor de IDH2 (enasidenib) que están aprobados por la FDA para el tratamiento de la AML.

Gen TP53:

El gen de TP53 se localiza en el cromosoma 17 y codifica un factor de transcripción clave involucrado en el proceso de reparación del ADN. Una mutación en este gen supresor de tumor provoca un descontrol en la proliferación celular, dando paso a la creación y desarrollo de un tumor. Las mutaciones del gen TP53 existen en una amplia variedad de tipos de cáncer que incluyen cáncer de ovario, cáncer de esófago, cáncer colorrectal y cáncer de pulmón. La mutación de TP53 se encuentra en el 10% de los casos nuevos de AML, en el 20% al 37% de casos de AML relacionados con el tratamiento o de AML secundaria, y en el 70% de los casos de AML con cariotipo complejo. La mutación de TP53 es más común en pacientes de edad avanzada y en aquellos con anomalías de los cromosomas 5 y 7.

Valor pronóstico:

Se trata de un marcador de muy pobre pronóstico que está asociado a baja respuesta terapéutica, a alta recurrencia y a una supervivencia más corta.

Tratamiento:

Actualmente, las opciones de tratamiento para pacientes con AML con mutación de TP53 son muy limitadas. Las terapias existentes, como la quimioterapia y el trasplante alogénico de médula ósea, no han demostrado ser tan efectivas. Se piensa que esto ocurre debido al desarrollo de resistencia a agentes de quimioterapia.

Se están realizando múltiples estudios para conseguir mejores tratamientos en este grupo de pacientes, muchos de ellos en el campo de la inmunoterapia y la terapia celular. Por lo tanto, es altamente recomendado ingresar en estudios clínicos a pacientes con AML con mutación de TP53.

Tabla: Anormalidades moleculares asociadas a leucemia mielógena aguda

Mutación	Frecuencia	Pronóstico	Terapia dirigida
NPM1	30-45%	Favorable	-
DNMT3A	34%	Inconcluso	-
FLT3-ITD	28-34%	Pobre	midostaurin, sorafenib, gilteritinib, quizartinib
FLT3-TKD	11-14%		
IDH1	15-20%	Pobre (variable)	ivosidenib, olutasidenib, enasidenib
IDH2	25-30%		
TET2	10%	Inconcluso	-
ASLX1	5-16%	Pobre	-
CEBPA	10-18%	Favorable	-
NRAS	25%	Pobre	-
KRAS	15%		
KIT	20-30%	Pobre	imatinib, dasatinib
MLL-PTD	5-10%	Pobre	-
RUNX1	5-13%	Pobre	-
TP53	10%	Muy Pobre	-

Comentarios

El descubrimiento y la caracterización de anomalías citogenéticas y moleculares específicas asociadas a los distintos tipos de leucemia han ayudado a definir mejor el pronóstico y la supervivencia de estas condiciones. Esto ha permitido desarrollar sistemas de clasificación y asignación de riesgo asociado a la enfermedad, que nos vienen ofreciendo mejores herramientas para poder tomar decisiones clínicas y terapéuticas de una manera más segura y certera.

De igual forma, el descubrimiento de mutaciones específicas asociadas a la AML es lo que ha dado paso al desarrollo de nuevas terapias biológicas para el tratamiento de esta enfermedad en los últimos 10 años. Los tratamientos conocidos como agentes biológicos o terapias dirigidas tienen la capacidad de atacar moléculas y mutaciones específicas de las que dependen las células cancerosas para sobrevivir. Este mecanismo de acción hace que estén más dirigidos a la célula maligna y que causen menos daño a las células normales en el paciente, lo que resulta en menor toxicidad y mayor tolerancia.

Pese al sólido avance que se ha dado en el tratamiento de leucemia en la última década, es importante fomentar el desarrollo de estudios clínicos para nuestros pacientes en Puerto Rico, en especial para aquellos que no responden a los tratamientos disponibles. Desde ese punto de vista, es válido mencionar que todas las terapias emergentes surgieron gracias a este tipo de investigaciones. 

Referencias

- Issa GC, DiNardo CD. Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J.* 11, 107 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00497-1>.
- Mardis ER, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N. Engl. J. Med.* 361, 1058–1066 (2009).
- DiNardo CD, et al. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML. *Am. J. Hematol.* 90, 732–736 (2015).
- Molenaar RJ, et al. Clinical and biological implications of ancestral and non-ancestral IDH1 and IDH2 mutations in myeloid neoplasms. *Leukemia* 29, 2134–2142 (2015).
- Ward PS, et al. The potential for isocitrate dehydrogenase mutations to produce 2-hydroxyglutarate depends on allele specificity and subcellular compartmentalization. *J Biol Chem.* 288, 3804–3815 (2013).
- Dang L, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature.* 462, 739–744 (2009).
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Jun 9; 374(23): 2209–2221. doi: 10.1056/NEJMoa1516192. PMID: 27276561
- Hunter AM, Sallman DA. Current status and new treatment approaches in TP53 mutated AML. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019 Jun;32(2):134–144. doi: 10.1016/j.beha.2019.05.004.
- Weinberg OK, Siddon A, Madanat YF, et al. TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy-related MDS/AML. *Blood Adv.* 2022 May 10;6(9):2847–2853. doi: 1182/bloodadvances.2021006239. PMID: 35073573
- Weinberg OK, Porwit A, Orazi A, et al. The International Consensus Classification of acute myeloid leukemia. *Virchows Arch.* 2023 Jan;482(1): 27–37. doi: 10.1007/s00428-022-03430-4.
- George B, Kantarjian H, Baran N, et al. TP53 in Acute Myeloid Leukemia: Molecular Aspects and Patterns of Mutation. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 5;22(19):10782. doi: 10.3390/ijms221910782.
- Sallman DA, McLemore AF, Aldrich AL, et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndromes and secondary AML confer an immunosuppressive phenotype. *Blood.* 2020 Dec 10;136(24):2812–2823. doi: 10.1182/blood.2020006158.
- Metzeler KH, Herold T, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016 Aug 4; 128(5): 686–698. doi: 10.1182/blood-2016-01-693879.
- Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 24; 375(21): 2023–2036. doi: 10.1056/NEJMoa1605949.
- Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* (2015) 373(12):1136–1152. doi: 10.1056/NEJMra1406184
- Carow CE, Levenstein M, et al. Expression of the hematopoietic growth factor receptor FLT3 in human leukemias. *Blood* (1996) 87(3):1089–1096. doi: 10.1182/blood.V87.3.1089.bloodjournal8731089
- Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* (2002) 100(5):1532–1542.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* (2016) 374(23):2209–21. doi: 10.1056/NEJMoa1516192
- Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, et al. Diversity of the juxtamembrane and TKD1 mutations (exons 13–15) in the FLT3 gene with regards to mutant load, sequence, length, localization, and correlation with biological data. *Genes Chromosomes Cancer* (2012) 51(10):910–24. doi: 10.1002/gcc.21975
- Dohner H, Estey E, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* (2017) 129(4):424–47.
- Mead AJ, Linch DC, Hills RK, Wheatley K, Burnett AK, Gale RE. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* (2007) 110(4):1262–1270.
- Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. AML, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* (2019) 17(6):721–49. doi: 10.6004/jnccn.2019.0028
- Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML. *Leukemia* (2019) 33(2):299–312.
- Levis MJ, Perl AE, Altman JK, et al. A next-generation sequencing-based assay for minimal residual disease assessment in AML patients with FLT3-ITD mutations. *Blood Adv* (2018) 2(8):825–831.
- Spencer DH, Abel HJ, Lockwood CM, et al. Detection of FLT3 internal tandem duplication in targeted, short-read-length, next-generation sequencing data. *J Mol Diagn* (2013) 15(1):81–93.
- Bolli N, Manes N, McKerrell T, et al. Characterization of gene mutations and copy number changes in AML using a rapid target enrichment protocol. *Haematologica* (2015) 100(2):214–222.

Leucemia mieloide aguda:

Con más alternativas de tratamiento, pero considerando siempre su espectro de toxicidad

Justiniano Castro, MD

Hematólogo-Oncólogo
Sección de Hematología-Oncología
Hospital Universitario, Departamento de Medicina
Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico



La leucemia mieloide aguda (AML) es una malignidad hematológica de presentación aguda, usualmente de días a semanas de evolución, con una alta mortalidad a menos que se inicie el tratamiento adecuado lo antes posible. Se caracteriza por un aumento de células inmaduras en la sangre, a las que se denomina blastos. Estas células inmaduras irán sustituyendo a los componentes normales de la médula ósea, afectando la producción de las distintas células normales de la sangre. Por tanto, las principales manifestaciones de la AML van a ser:

- Anemia;
- Sangrado (por plaquetas bajas, problemas de coagulación); y
- Fiebre (infecciones por la neutropenia).

Uno de los subtipos de la AML con mejor pronóstico es la leucemia aguda promielocítica, pero esta necesita un manejo especializado ya que la coagulación intravascular diseminada ocurre casi universalmente y tiene una alta mortalidad si no se identifica a tiempo.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la AML requiere la evaluación de la sangre periférica y de la médula ósea. Los estudios a realizarse en estos casos incluyen:

- 1- Morfología de la sangre y de la médula ósea: identificar blastos o células inmaduras y que superen el 20% de las células nucleadas en la médula;
- 2- Tinciones citoquímicas: resaltan las características del linaje mieloide;
- 3- Citometría de flujo: marcadores de superficie mieloides (CD33, CD13, CD14/15);
- 4- Estudios de citogenética por cariotipo y fluorescencia: para detectar mutaciones que dictan el tratamiento; y

- 5- Estudios moleculares para ciertos tipos de genes: sirven para el pronóstico y el tratamiento.

Clasificación y mutaciones

Una vez se diagnostica la AML, se debe determinar el subtipo específico de leucemia sobre la base de los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO). La última revisión de la clasificación de la AML se publicó en 2022. Los cambios incluyen la integración de las mutaciones de genes presentes con el subtipo específico de AML en particular y, además, se aceptaron ciertas mutaciones que son diagnósticas de la AML, sin necesitar el criterio de la presencia de más del 20% de células inmaduras.

Evolución en el tratamiento

El tratamiento de las leucemias agudas ha tenido una importante evolución y hoy se utilizan agentes terapéuticos cuyo mecanismo de acción está basado en la presencia de ciertos genes mutados en las células leucémicas; esto se conoce como un tratamiento dirigido. Aunque el éxito de los tratamientos ha aumentado en forma muy significativa, el uso del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas sigue jugando un rol fundamental en los casos de relapso de la leucemia aguda.

En Puerto Rico, la mayoría de los casos de AML se evalúan y tratan en el Hospital Universitario de Adultos. La Unidad de Leucemia en el cuarto piso del Hospital Universitario es única y cuenta con personal especializado para el manejo de estos casos. Esta unidad se estableció en la década de 1980 y juega un rol fundamental en el tratamiento de esta condición hasta el presente. Un estudio interesante presentado por

este grupo incluyó 36 casos de leucemia promielocítica aguda que recibieron tratamiento con ácido transretinoico; el pronóstico de este grupo de pacientes fue muy bueno, con una supervivencia de casi el 75% (1995-1997), comparable con los mejores centros especializados en el tratamiento de esta condición. En la tabla se resumen los tratamientos disponibles para la AML y sus principales efectos adversos:

Tratamiento de la AML (agentes)

Agente	Mecanismo de acción	Rol en el tratamiento	Toxicidades importantes
Daunorubicín /Idarubicín	Inhibidor de topoisomerasa 2	Inducción, consolidación, tratamiento de rescate	Cardiaca, piel, mucosa gastrointestinal
Citarabina	Antimetabolito, inhibidor de polimerasa de DNA	Inducción, consolidación (agente más usado), rescate	Neurológica (cerebelar), piel, mucosa, hepática
Dauno/ Citarabina liposomal	Droga liposoma combinando agentes	Inducción en pacientes de mielodisplasia	Cardiaca, mucosa, hematológica, gastrointestinal
Gentuzumab Ozagamicín	Anticuerpo monoclonal contra células positivas para CD33	No está definido, ¿inducción?	Hematológica, enfermedad sinusoidal, hígado
Ivosidenib/ Olutasidenib	Inhibidor oncoproteína IDH1	Inducción, relapso, mantenimiento	Síndrome de diferenciación, hepática, gastrointestinal
Enasidenib	Inhibidor enzima/ oncoproteína IDH2	Inducción, relapso, mantenimiento	Síndrome de diferenciación, disturbios electrolíticos, problemas endocrinos
Midostaurín	Inhibidor para receptor de tirosina quinasa	Inducción, consolidación y mantenimiento FLT3 mutado	Prolongación QT, fatiga, diarrea
Gilteritinib	Inhibidor múltiple para FLT3 (tirosina quinasa)	Relapso FLT3 mutado	Edema, síndrome de diferenciación
Venetoclax	Inhibidor de la proteína anti-apoptótica BCL2	Inducción, relapso, pacientes mayores, en combinación	Hematológica, síndrome de lisis tumoral, hepática
Azacitidina (oral, i.v.)	Agente hipometilante		Muscular, hematológica, gastrointestinal

Complicaciones relacionadas con el tratamiento

Las complicaciones asociadas con el tratamiento de la AML son frecuentes y se requiere un grupo de profesionales de la salud experimentado para el manejo las mismas. La pronta identificación y el inicio del tratamiento ayuda a mitigar el daño asociado y la posibilidad de reversibilidad. Como regla general, la mayoría de los agentes quimioterapéuticos están asociados a toxicidad hematológica, daño a la mucosa, lesiones en piel, problemas gastrointestinales y toxicidad hepática. Por esto, se requieren un monitoreo rutinario del paciente y pruebas diarias de laboratorio. A continuación, discutiremos las complicaciones más serias y particulares asociadas a estos tratamientos.

Síndrome de lisis de tumoral

El síndrome de lisis tumoral ocurre por la destrucción de un alto número de células malignas y por la liberación al torrente sanguíneo de su contenido. Se caracteriza por desórdenes electrolíticos (hipocalcemia, hiperkalemia, hipofosfatemia), fallo renal, hiperuricemia y acidosis metabólica.

Se requiere hidratación intravenosa agresiva, alcalinizar la orina y medicamentos que reduzcan el ácido úrico. El *allopurinol* puede ayudar, pero su efecto terapéutico es sumamente lento. La *rasburicasa* es sumamente efectiva en disminuir la toxicidad y revertir el daño. Debe utilizarse de manera concomitante en casos de alto riesgo. Se puede administrar diariamente hasta por un máximo de 5 días. Ha sido asociada al desarrollo de metahemoglobinemia, que suele ocurrir durante el inicio de la terapia de inducción (terapia inicial).

El *venetoclax* es un agente usado frecuentemente en adultos mayores de 70 años en combinación con la *azacitidina*. Es un inhibidor potente de la proteína anti-apoptótica BCL2. Aunque este agente ha sido asociado con el síndrome de lisis de tumor, esto es extremadamente raro en la AML.

Síndrome de diferenciación

Esta complicación fue descrita inicialmente con el uso del ácido transretinoico para la leucemia promielocítica aguda (APL).

En el caso de la APL, los síntomas de este síndrome pueden empezar a observarse durante las primeras dos semanas del tratamiento. Se suele caracterizar por lo siguiente:

- Aumento en las células blancas;
- Fiebre;
- Dificultad respiratoria;
- Retención de líquidos;
- Hipotensión;
- Fallo renal;
- Problemas hepáticos;
- Efusión pleural y/o pericárdica; e
- Inclusive hasta la muerte.

El manejo incluye detener el medicamento, el uso de esteroides y un manejo de soporte. Usualmente es posible volver a utilizar el agente causante. El *tríoóxido de arsénico* también se ha utilizado en la APL; puede producir un cuadro de síndrome de diferenciación similar, aunque menos frecuente.

Los medicamentos que han sido asociados a esta complicación –síndrome de diferenciación– pueden incluir algunos de los siguientes:

Medicamento	Tiempo de inicio	Detener medicamento
ATRA (ácido trans-retinoico)	7-14 días	sí
Trióóxido de arsénico	7-28 días	sí
Ivosidenib (IDH1)	20-28 días	opcional
Enasidenib (IDH2)	15-21 días	opcional
Olutasidenib (IDH1)	20-28 días	opcional
Gilteritinib (FLT3 inhibidor)	10-75 días	Raro, sí

Toxicidad cardiaca

La toxicidad cardiaca es una complicación seria de algunos agentes quimioterapéuticos y de algunos agentes de terapia dirigida que se usan hoy en día. Las *antraciclinas* tienen toxicidad directa al miocardio, que está relacionada con la dosis cumulativa del medicamento. Se recomienda un estudio basal del corazón, que debe repetirse durante el transcurso de los subsiguientes tratamientos.

Otros agentes que pueden producir toxicidad incluyen: *Trióóxido de arsénico*, *ácido transretinoico* y *gilteritinib*, entre otros. Estos pacientes requieren monitoreo frecuente, telemetría y electrocardiogramas seriados. Es muy importante el seguimiento adecuado para la detección temprana de estos problemas.

Síndrome hepático de obstrucción sinusoidal (VOD)

Esta complicación es rara, pero puede ser bastante seria. Se presenta con un aumento dramático del peso del paciente, un aumento de la bilirrubina sérica, un leve aumento en las transaminasas y el fallo hepático como evento tardío. Se ha asociado a *gemtuzumab ozagamicín*, pero podría ocurrir con otros agentes. Se requiere manejo de soporte y se debe considerar el uso de defibrótida (ya que tiene efecto fibrinolítico que puede ayudar en el daño sinusoidal).

Toxicidad neurológica

La toxicidad neurológica es frecuente durante el tratamiento de la AML y, en algunos casos, puede ser irreversible.

La *citarabina* en particular es una droga que requiere una evaluación neurológica diaria, y debe considerarse la identificación de síntomas asociados a su toxicidad, en especial a nivel cerebelar. En la mayoría de los casos en que esto ocurra, se debe detener el medicamento. La gran mayoría de los fármacos que usamos para tratar la AML tienen cierto grado de toxicidad neurológica, pero esta es usualmente reversible y suele ser leve. La neuropatía periférica es también frecuente y puede producir mucha sintomatología de cuidado. Los exámenes seriados de sensibilidad son mandatorios.

Toxicidad en la piel y visual

Con mucha frecuencia, la piel puede ser afectada durante el tratamiento, siendo las erupciones eritematosas las afecciones más comunes.

La *citarabina* produce una erupción severa y usualmente reversible durante los primeros días de tratamiento. Otras manifestaciones en la piel incluyen: hiperpigmentación, eczema, xeroderma, descamación, alopecia y abrasiones. La severidad puede ser variable y es importante diferenciarla de la **leucemia cutis** que usualmente se relaciona con el fallo terapéutico. El cuidado diario de la piel con lubricantes, antifúngicos y, en algunos casos, esteroides debe incluirse en el manejo apropiado de estos pacientes.

La visión debe ser evaluada diariamente, ya que la toxicidad a las conjuntivas es común, siendo la queratoconjuntivitis la complicación más frecuente en estos casos. Se recomienda el uso de esteroides tópicos para la profilaxis de la toxicidad ocular de la citarabina.

Toxicidad hepática

La hepatitis química puede ser inducida por la mayoría de los agentes que se utilizan en los pacientes con AML. Las *antraciclinas* (daurorubicina e idarubicina) son agentes sumamente hepatotóxicos y se requiere un ajuste de dosis en pacientes con algún grado de problema hepático. La *citarabina*, aunque raras veces produce problemas hepáticos, podría tener de toxicidad y está asociada a un efecto autoinmune del medicamento.

Es necesario el monitoreo constante de la función hepática con pruebas de laboratorio y examen físico. La identificación temprana de esta toxicidad hace que aumente la posibilidad de su reversibilidad.

Comentario

Existe un sinnúmero de toxicidades que se han descrito con el tratamiento de la AML. Hemos discutido las más comunes, poniendo énfasis en la evaluación temprana con el fin de buscar la acción correctiva inmediata.

El manejo y el tratamiento de estos pacientes son complejos y requieren un trabajo en equipo con los distintos profesionales de la salud. Nosotros debemos

familiarizarnos con estas posibles complicaciones, pues es posible que algunos de estos pacientes se presenten en alguna institución hospitalaria y necesiten nuestra ayuda.

Medicamentos como el *eprenetapopt* (inductor de apoptosis) y el *megalimab* (anticuerpo monoclonal contra el CD47) son algunos de los agentes prometedores que pronto podrían estar disponibles para usarse en estos casos, aumentando la esperanza de poder mejorar la sobrevida en los pacientes con leucemia mieloide aguda. 

Referencias

- Wang ES, Baron J. Management of toxicities associated with target therapy in AML. ASH 2020.
- Talavera A, Castro J. AML in PR. (abstract). ASH 1997.
- WHO Classification. AML 2022. American College of Pathology.
- Williams Manual of Hematology. 10th edition. 2022.
- Sallman DA, Al Malki MM, Asch AS, et al. Magrolimab combination with azacytidine for HR MDS. JCO. 2023 May 20, 4(15): 2815-2826.
- Mishra A, Tamari R, DeZern AE, Byrne MT, et al. Eprenetapopt and azacytidine after allogeneic transplant that relapse with AML P53 mutation. JCO. 2022, Dec, 1:40: 3985-3993.
- Dohner H, Wei W, et al. Diagnosis and management of AML in adults. Blood. 2022. 140(12): 1345-1377.
- KJ Norsworthy, et al. Clinical Cancer Research. FDA approval summary, Ivosidenib. 2019. 25(11): 3205-3209.
- De Botton S. Improved survival with Enasidenib vs. standard of care in relapsed/refractory AML associated with IDH2 mutation. Cancer Med. 2021, Sep. 10(18): 6336-6343.