

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

“ACTUALIZACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA INMUNOTERAPIA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autor: Peñafiel Canseco Fabian Alejandro

Tutora: Dra. Esp. Cruz Castillo Yessenia Magaly

Ambato – Ecuador

Mayo, 2025

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

"**ACTUALIZACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA INMUNOTERAPIA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**" desarrollado por Peñafiel Canseco Fabian Alejandro, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, mayo del 2025

LA TUTORA



Cruz Castillo, Yessenia Magaly

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión "**ACTUALIZACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA INMUNOTERAPIA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**", como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad del compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, mayo del 2025

EL AUTOR

Firmado electrónicamente por:
FABIAN ALEJANDRO PENAFIEL CANSECO
Validar únicamente con FirmaEC

Peñafiel Canseco, Fabian Alejandro

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dra. Esp. Cruz Castillo Yessenia Magaly con CC: 1718784711 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**ACTUALIZACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA INMUNOTERAPIA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2025

Firmado electrónicamente por:
YESSENIA MAGALY CRUZ CASTILLO
Validar únicamente con FirmaEC

.....

Cruz Castillo, Yessenia Magaly

CC: 1718784711

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Peñafiel Canseco Fabian Alejandro con CC: 1850277946 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**ACTUALIZACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA INMUNOTERAPIA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2025



.....

Peñafiel Canseco, Fabian Alejandro

C.C 1850277946

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: "**ACTUALIZACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA INMUNOTERAPIA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**", de Peñafiel Canseco Fabian Alejandro, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Mayo 2025

Parar su constancia firma

……

Presidente

.....…… ..…….

1er Vocal 2 do Vocal

La revista Mediciencias UTA (ISSN: 2602-814X) representada por el

Dr. Esp. Ricardo Recalde Navarrete, Director Editorial, certifica

que:

El artículo titulado:

Actualización de la revisión bibliográfica de la inmunoterapia en leucemia mieloide aguda.

Autores:

Peñafiel Canseco Fabian Alejandro
Cruz Castillo Yessenia Magaly

Ha sido aceptado para publicación por el Consejo Editorial de la revista Mediciencias UTA, en el Volumen 9 N° 3 del mes de julio del 2025.

Y para que así conste, se expide la presente certificación en Ambato, a 24 de marzo del 2025

RICARDO JAVIER RECALDE NAVARRETE

DR. ESP. RICARDO RECALDE NAVARRETE

DIRECTOR DE LA REVISTA MEDICIENCIAS UTA

DEDICATORIA

El presente Artículo de Revisión lo dedico con todo mi amor y gratitud a mis padres, Sandra Canseco y Fabian Peñafiel, quienes han sido el pilar fundamental en mi vida. A ustedes les debo no solo el esfuerzo, el amor incondicional y la paciencia infinita, sino también el tiempo en familia que tantas veces quedó en pausa debido a mi carrera y, en especial, a la elaboración de este trabajo. Gracias por su comprensión, por su sacrificio y por brindarme siempre la fuerza para seguir adelante.

A mi hermano, mi mayor motivación, a quien siempre he querido ser un ejemplo y que, con su apoyo constante, ha hecho que este camino sea más llevadero. Gracias por estar a mi lado en cada etapa, por acompañarme y por darme razones para nunca rendirme.

A ustedes, mi única y más valiosa familia, les dedico este logro, con la certeza de que todo lo que he alcanzado es también gracias a ustedes.

.

Fabian Peñafiel

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a Dios, por ser mi fortaleza en los momentos difíciles, por iluminar mi camino con su sabiduría y bendecirme en cada paso de este proceso. Sin su guía y amor infinito, nada de esto habría sido posible. A mis padres, Sandra Canseco y Fabian Peñafiel, por su amor incondicional, su sacrificio y su paciencia, por creer en mí aun cuando yo mismo dudaba, y por brindarme siempre su apoyo inquebrantable. A mi hermano, quien ha sido mi motivación y mi compañía en este camino, por inspirarme a seguir adelante y esforzarme cada día más. A mi tutora Dra. Yessenia Cruz, quien, antes que nada, ha sido una amiga para mí. Su apoyo incondicional, su paciencia y su guía han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo, y a mis profesores, por compartir sus conocimientos y enseñanzas, formando en mí la base de mi crecimiento profesional. A mi Universidad Técnica de Ambato, por ser el espacio donde he podido aprender, desarrollarme y avanzar hacia mis metas. Gracias a todos y, sobre todo, gracias a Dios, quien ha hecho posible este logro.

Fabian Peñafiel

“ACTUALIZACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA INMUNOTERAPIA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad hematológica que se caracteriza por la proliferación incontrolada de células inmaduras en la médula ósea, interfiriendo con la producción normal de células sanguíneas. A pesar de los avances en quimioterapia y trasplante de médula ósea, las tasas de recaída y mortalidad siguen siendo altas. En este contexto, las inmunoterapias han emergido como una estrategia innovadora y prometedora. Objetivos: En este artículo se plantea describir los avances terapéuticos en inmunoterapia para la LMA, analizando los resultados clínicos y las tasas de supervivencia de estos pacientes tratados con inmunoterapia.
Material y métodos: Se realizó una revision bibliográfica en donde se incluyeron artículos de los últimos 5 años recuperados de bases de datos científicas como Scopus, PubMed, Science Direct y Springer. Se excluyeron artículos científicos que refieran pacientes con otros tipos de leucemia y que hayan sido tratados con fitoterapia y terapias génicas. Resultados: Diferentes estrategias de inmunoterapia han sido revisadas incluyendo anticuerpos monoclonales, inhibidores de puntos de control inmunitario, células CAR-T y vacunas terapéuticas que buscan potenciar la capacidad del sistema inmunológico para identificar y destruir las células leucémicas, reduciendo efectos secundarios en comparación con los tratamientos convencionales. Conclusiones: En un panorama de esperanza y retos, la inmunoterapia se perfila como una herramienta revolucionaria que podría redefinir el tratamiento de la LMA y mejorar significativamente los resultados clínicos.

PALABRAS CLAVES: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, TRATAMIENTO, INMUNOTERAPIA

“UPDATE OF THE LITERATURE REVIEW OF IMMUNOTHERAPY IN ACUTE MYELOID LEUKAEMIA”

ABSTRACT

Introduction: Acute myeloid leukaemia (AML) is a haematological disease characterised by uncontrolled proliferation of immature cells in the bone marrow, interfering with normal blood cell production. Despite advances in chemotherapy and bone marrow transplantation, relapse and mortality rates remain high. In this context, immunotherapies have emerged as an innovative and promising strategy. Aims: This article aims to describe therapeutic advances in immunotherapy for AML, analysing the clinical outcomes and survival rates of these patients treated with immunotherapy. Material and methods: A literature review was carried out including articles from the last 5 years retrieved from scientific databases such as Scopus, PubMed, Science Direct and Springer. Scientific articles referring patients with other types of leukaemia and which have been treated with phytotherapy and gene therapies were excluded.Keywords: acute myeloid leukaemia; treatment; immunotherapy. Results: Different immunotherapy strategies have been reviewed including monoclonal antibodies, immune checkpoint inhibitors, CAR-T cells and therapeutic vaccines that aim to boost the immune system's ability to identify and destroy leukaemic cells, reducing side effects compared to conventional treatments. Conclusions: Against a backdrop of hope and challenges, immunotherapy is emerging as a revolutionary tool that could redefine AML treatment and significantly improve clinical outcomes.

KEY WORDS: ACUTE MYELOID LEUKAEMIA, TREATMENT, IMMUNOTHERAPY

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un trastorno de las células madre hematopoyéticas, caracterizada por la proliferación y acumulación de células mieloides inmaduras en la médula ósea y la sangre periférica (Pelcovits & Niroula, 2020). La LMA se diagnostica con mayor frecuencia en personas adultas mayores (Mendoza-Urbano et al., 2023) y se presenta como una enfermedad heterogénea desde el punto de vista genético, epigenético y clínico (Gómez-De León et al., 2023; Kantarjian et al., 2021).

Datos epidemiológicos de los Estados Unidos indican que en el año 2023 se diagnosticaron 20.380 casos nuevos y se estimaron 11.310 muertes (SEER, 2023). Las tasas de incidencia de la LMA en Asia, Canadá y Australia, así como en otros países europeos como Suecia y Dinamarca, reflejan cifras comparables a las de la población de los Estados Unidos (Chien et al., 2023).

En el Ecuador existen pocos datos epidemiológicos de la LMA, sin embargo, en un estudio realizado en la ciudad de Quito, se estableció que la LMA presenta un mayor porcentaje de casos (62,30%) frente a la leucemia linfoide aguda (34,00%), en una población de 191 pacientes mayores de 18 años diagnosticados entre enero 2016 y octubre 2018 (Pérez et al., 2020), demostrando que es una enfermedad que debe ser también explorada en nuestro medio.

A pesar de que se trata de un cáncer poco común, ya que la LMA representa el 1,0% de todos los casos nuevos de cáncer en los Estados Unidos. La supervivencia relativa a los 5 años es del 31,7% (SEER, 2023), es decir, el número de personas que sobreviven 5 años o más después de ser diagnosticadas es muy bajo y, en consecuencia, el pronóstico de esta enfermedad es desalentador (Strickland & Vey, 2022).

Dentro de las opciones terapéuticas de primera línea se encuentra la quimioterapia, sin embargo, la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen la LMA ha permitido agrupar a los pacientes en base a las anormalidades genéticas, abriendo paso a identificar nuevas dianas terapéuticas sobre las que actúa la inmunoterapia, modificando directamente las características propias de la enfermedad y proporcionando una clasificación con valor pronóstico y terapéutico (Pelcovits & Niroula, 2020; Strickland & Vey, 2022).

En los pacientes clasificados con un pronóstico adverso, la remisión de la enfermedad es mínima, por lo cual, la inmunoterapia como tratamiento de

segunda línea, ha surgido como una alternativa eficaz, ya que utiliza el sistema inmune del organismo para combatir el cáncer (Thol & Ganser, 2020). Aunque estas terapias han sido aplicadas con éxito en el tratamiento de otras neoplasias sanguíneas, es fundamental conocer cuál es el efecto de la inmunoterapia en la LMA.

En este artículo realizamos una revisión de la bibliografía que tiene como objetivo principal describir los avances terapéuticos en inmunoterapia para la LMA, para informar sobre las alternativas de tratamiento en los casos en que la quimioterapia no produzca una remisión de la enfermedad, analizando los mecanismos que tienen lugar en las principales estrategias de inmunoterapia aplicadas en la LMA.

Como objetivos específicos se definieron los siguientes:

Revisar los avances científicos de la literatura en cuanto a la inmunoterapia en LMA.

Analizar los resultados clínicos y las tasas de supervivencia de los pacientes con LMA, tratados con inmunoterapia.

Identificar los desafíos, limitaciones y perspectivas futuras de la inmunoterapia en el tratamiento de la LMA.

MÉTODOS

Este estudio corresponde a una revisión bibliográfica con enfoque cualitativo, en donde se realizó una investigación a través del análisis de evidencia científica, empleando la técnica observacional-analítica para profundizar y contextualizar la revisión de datos y documentos sobre los avances terapéuticos en inmunoterapia para la LMA.

Se utilizaron los siguientes criterios de búsqueda utilizando la terminología MESH: "leucemia mieloide aguda", "inmunoterapia", "tratamiento".

Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos de los últimos 5 años recuperados de bases de datos científicas como Scopus, PubMed, Science Direct y Springer que traten sobre avances en inmunoterapia aplicados solo al tratamiento de LMA.

Criterios de exclusión

Se excluyeron artículos científicos que refieran pacientes con otros tipos de leucemia y que hayan sido tratados con fitoterapia y terapias génicas.

La cuidadosa selección de estas fuentes permite ofrecer datos verídicos, actualizados y concisos respaldados por evidencia científica para el estudio de las tendencias actualizadas en este campo.

DESARROLLO

Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 1.**

Tabla 1: Tipos de inmunoterapias aplicadas a la LMA.

AUTOR	TITULO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS
Caruso et al.	Inmunoterapia segura y eficaz basada en células CAR.CD123-NK para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda	Ensayo clínico	Se observó una alta expresión del antígeno CD123 (en blastos) en las distintas fases de diferenciación de la leucemia mieloide, por lo cual se generaron las células CAR.CD123-NK demostrando una notable actividad antileucémica tanto en estudios in vitro como en dos modelos animales de ratones inmunodeficientes con LMA humana. Además, no mostró efectos tóxicos, y todos los ratones sobrevivieron hasta el final de los experimentos (Caruso et al., 2022).
Casirati et al.	La edición de epítopos permite la inmunoterapia dirigida a la leucemia mieloide aguda	Ensayo clínico	Mediante cambios de aminoácidos se logró bloquear la unión de anticuerpos monoclonales terapéuticos dirigidos a FLT3, CD123 y KIT, y mejorar un método de edición de bases para introducir estos cambios en HSPC CD34+, manteniendo su capacidad de injerto a largo plazo y diferenciación multilinaje. Tras el tratamiento con células CAR T, comprobamos que la hematopoyesis editada por epítopos era resistente, mientras que los xenoinjertos de leucemia mieloide aguda derivados

			de pacientes eran erradicados (Casirati et al., 2023).
Trad et al.	Células T con receptores de antígenos quiméricos dirigidos contra IL-1RAP: una nueva inmunoterapia celular prometedora para tratar la leucemia mieloide aguda	Ensayo clínico	La proteína accesoria del receptor de interleucina-1 (IL-1RAP) está altamente expresada en la superficie de las células madre leucémicas en todos los subtipos de leucemia mieloide aguda, mientras que no se encuentra en las células madre hematopoyéticas normales. Por lo tanto, la terapia con células T CAR dirigidas a IL-1RAP ataca específicamente a las células madre hematopoyéticas CD34+ en la leucemia mieloide aguda, sin dañar a las células madre hematopoyéticas CD34+ sanas ni a los tejidos sanos periféricos asociados con algunos tumores sólidos (Trad et al., 2022).
Liu et al.	Inmunoterapia dirigida a CD33 con células T con receptor de antígeno quimérico de tercera generación y gemtuzumab ozogamicina en leucemia mieloide aguda intacta y editada con CD33 y células madre y progenitoras hematopoyéticas	Ensayo clínico	Las inmunoterapias, como las células T CAR y los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), han transformado el tratamiento del cáncer. Gemtuzumab ozogamicina (GO) es el único ADC aprobado para la LMA. Este estudio introduce una nueva inmunoterapia basada en células T CAR de tercera generación (3G.CAR33-T) dirigidas al antígeno CD33. Estas células demostraron una expansión robusta, alta viabilidad y citotoxicidad contra células CD33-positivas, incluidas células resistentes a fármacos y células madre hematopoyéticas. Además, GO mostró actividad antileucémica selectiva. La eliminación de CD33 en células madre hematopoyéticas permitió que tanto 3G.CAR33-T como GO

			atacaran preferentemente células leucémicas, preservando las células madre sanas (Liu et al., 2022).
Johnson et al.	Nanopartículas recubiertas de membrana celular de leucemia mieloide aguda para la vacunación inmunoterapéutica contra el cáncer	Ensayo clínico	Se genera una vacuna basada en nanopartículas recubiertas de membrana celular de LMA (AMCNP). Estas nanopartículas, que contienen un adyuvante inmunoestimulante y están recubiertas con material de membrana leucémica, estimulan una respuesta inmune dirigida a los antígenos específicos de la leucemia. La vacunación profiláctica con AMCNP mejoró la inmunidad celular y ofreció protección contra la LMA. Además, en un modelo de vacunación tras la remisión de la LMA, las AMCNP prolongaron significativamente la supervivencia en comparación con otras vacunas (Johnson et al., 2022).
Shuang et al.	Inmunoterapia preventiva para la enfermedad residual mínima en pacientes con leucemia mieloide aguda t(8;21) después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	Estudio retrospectivo	Este estudio comparó la efectividad de la terapia con interferón (IFN)-α y la infusión de linfocitos de donante (DLI) en pacientes con leucemia mieloide aguda t(8;21) que recibieron un trasplante alogénico de células madre. Los resultados mostraron que en pacientes con niveles bajos e intermedios de transcripción RUNX1-RUNX1T1, la terapia con IFN-α fue más eficaz para negativizar la enfermedad residual mínima (ERM) y mejorar la supervivencia a dos años en comparación con DLI. En aquellos con niveles bajos, la negativización fue del 87,5 % con IFN-α frente al 50 % con DLI, y en los de niveles intermedios, del 58,1 % frente al 50

			%. Sin embargo, en pacientes con niveles altos de RUNX1-RUNX1T1, las tasas de supervivencia fueron similares entre ambos tratamientos (53,3 % con IFN-α y 83,3 % con DLI), lo que sugiere que se deben explorar mejores alternativas terapéuticas para este grupo (Fan et al., 2022).
Uy et al.	Flotetuzumab como inmunoterapia de rescate para la leucemia mieloide aguda refractaria	Ensayo clínico	Este estudio de fase 1/2 evaluó la seguridad, farmacocinética y actividad antitumoral de flotetuzumab en pacientes con leucemia mieloide aguda refractaria o recurrente (LMA R/R) y síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo. Se determinó que la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 500 ng/kg por día, ya que dosis superiores (700 ng/kg/día) mostraron una toxicidad significativa. Aunque flotetuzumab presentó una alta actividad antileucémica en esta dosis (500 ng/kg/día), en particular en pacientes con CRS controlado, los eventos adversos hematológicos fueron comunes, incluyendo neutropenia y citopenias. A pesar de estos efectos, un porcentaje significativo de pacientes que alcanzaron remisión completa (CR) o parcial (CRh) mostró recuperación de los conteos sanguíneos periféricos, lo que sugiere que el tratamiento no afecta gravemente la hematopoyesis normal (Uy et al., 2021).

Nilsson et al.	La inmunoterapia con HDC/IL-2 puede ser clínicamente eficaz en la leucemia mieloide aguda de cariotipo normal	Ensayo clínico	Este estudio analiza la eficacia de la inmunoterapia con dihidrocloruro de histamina (HDC) e interleucina-2 en dosis bajas (IL-2) para prevenir recaídas en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) después de la quimioterapia. Los análisis post-hoc de los ensayos de fase III y IV indican que la terapia es más efectiva en pacientes con LMA de cariotipo normal, especialmente en aquellos menores de 60 años. En este grupo, la supervivencia libre de recaídas y la supervivencia global fueron superiores en comparación con los pacientes que no recibieron HDC/IL-2 (Nilsson et al., 2020).

DISCUSIÓN

La LMA es una patología que tiene limitadas opciones terapéuticas debido a la falta de antígenos específicos, por lo cual, cada estrategia terapéutica propone innovaciones que intentan atacar de forma selectiva células leucémicas, conservando las células madre hematopoyéticas normales y minimizando la toxicidad (Maurer et al., 2022; Molica et al., 2023).

La elevada expresión del antígeno CD123 en células leucémicas y la especificidad de IL-1RAP permiten diseñar terapias CAR que atacan de forma eficaz la LMA sin causar injuria en tejidos sanos (Caruso et al., 2022; Trad et al., 2022). Las células CAR-T están conformadas por un dominio extracelular, que permite reconocer el antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular. El dominio extracelular se deriva de la región variable de anticuerpos monoclonales, diseñada para unirse al antígeno objetivo. Esta terapia ha revolucionado el tratamiento de diferentes neoplasias linfoides, convirtiéndose en una opción de rescate en leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfomas y mieloma múltiple (Guarnera et al., 2023).

Aunque su uso en LMA ha enfrentado desafíos, los recientes ensayos clínicos han mostrado resultados alentadores. Las células CAR.CD123-NK mostraron actividad antileucémica robusta sin toxicidad en modelos animales, lo que

sugiere seguridad y eficacia prometedoras (Casirati et al., 2023). La capacidad de IL-1RAP para diferenciar células leucémicas de células madre normales refuerza su potencial como diana terapéutica, mejorando el perfil de seguridad (Trad et al., 2022).

Las terapias basadas en anticuerpos comprenden diversas moléculas diseñadas para conectar células efectoras con blastos de LMA y desencadenar una respuesta inmune, sin embargo, tanto las terapias basadas en anticuerpos como las estrategias CAR-T enfrentan un desafío importante: la selección de antígenos específicos en los blastos de LMA, ya que no existen antígenos exclusivos de estas células. Por ejemplo, los antígenos CD33 y CD123, objetivos del anticuerpo conjugado Gemtuzumab Ozogamicina y de la proteína de fusión Tagraxofusp, también están presentes en las células madre hematopoyéticas (HSC) normales. Aunque estos antígenos se expresan en un porcentaje elevado (70-90%) de blastos de LMA, esto puede resultar en una eliminación incompleta de las células leucémicas y, al mismo tiempo, en daño al compartimento de HSC sanas (Liu et al., 2022).

Por otro lado, las estrategias como los anticuerpos biespecíficos (BiTE y DART) ofrecen un enfoque alternativo, donde se dirigen tanto a las células tumorales como a las células inmunes, promoviendo una respuesta antitumoral. La utilización de Blinatumomab, un BiTE dirigido a CD19 en LLA, es un ejemplo exitoso de cómo estos agentes pueden cambiar el paradigma del tratamiento, aunque su aplicación en LMA ha sido más limitada debido a la falta de antígenos específicos. El uso de un DART CD123 × CD3, como Flotetuzumab, ha mostrado resultados positivos en pacientes con LMA refractaria/recidivante, con una tasa de respuesta global del 22% y una tasa de respuesta completa compuesta (cCR) del 19%. No obstante, la aparición de efectos secundarios, como el síndrome de liberación de citocinas (CRS), sigue siendo un desafío importante que debe ser gestionado cuidadosamente (Uy et al., 2021).

En 2021, el informe de la cohorte de expansión mostró una cCR del 20% y una ORR del 24%. Las IRR/CRS ocurrieron en el 96% de los pacientes, aunque solo el 4% presentó eventos de grado ≥ 3. También se registraron neutropenia y trombocitopenia graves en el 2% y 6% de los pacientes, respectivamente (Uy et al., 2021).

El desarrollo de vacunas basadas en nanopartículas recubiertas de membrana celular de LMA (AMCNP) representa una innovación destacada en la inmunoterapia de esta enfermedad. Estas nanopartículas están diseñadas para estimular una respuesta inmune dirigida específicamente a los antígenos presentes en las células leucémicas. En los modelos preclínicos, las vacunas

AMCNP han demostrado ser eficaces tanto en estrategias profilácticas, previniendo la recaída de LMA, como terapéuticamente, ayudando a eliminar las células leucémicas remanentes en pacientes que ya han alcanzado la remisión (Johnson et al., 2022).

Esta vacuna, al combinar un adyuvante inmunoestimulante con la membrana leucémica, promueve una activación potente del sistema inmune, mejorando tanto la inmunidad celular como humoral. La vacunación profiláctica con AMCNP ha demostrado extender significativamente la supervivencia de los modelos experimentales, lo que sugiere su potencial para reducir el riesgo de recaídas en pacientes en remisión completa (Johnson et al., 2022).

La medicina personalizada está emergiendo como una estrategia clave en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, y los perfiles moleculares específicos de los pacientes juegan un papel fundamental en la toma de decisiones terapéuticas. En un análisis retrospectivo de terapias con interferón (IFN)-α y la infusión de linfocitos de donante (DLI), se observó que el perfil molecular de los pacientes, particularmente la presencia de la translocación RUNX1-RUNX1T1, influye significativamente en la eficacia del tratamiento. Los pacientes con niveles bajos e intermedios de esta translocación mostraron mejores tasas de negativización de la enfermedad residual mínima (ERM) con IFN-α en comparación con DLI, lo que sugiere que el tratamiento debe ser ajustado según las características genéticas de cada paciente (Fan et al., 2022).

Además, el uso de dihidrocloruro de histamina (HDC) e interleucina-2 (IL-2) en pacientes con LMA de cariotipo normal y mutaciones específicas, como NPM1 sin FLT3-ITD, ha mostrado una eficacia superior en la prevención de recaídas. Estos tratamientos demostraron mejorar la supervivencia libre de recaídas en comparación con aquellos que no recibieron HDC/IL-2 (Nilsson et al., 2020). Este hallazgo resalta la importancia de identificar subgrupos moleculares en los pacientes con LMA, ya que terapias como HDC/IL-2 son más eficaces en determinados perfiles moleculares. Este enfoque personalizado podría mejorar los resultados del tratamiento y reducir los efectos secundarios al ofrecer a cada paciente el tratamiento más adecuado para su tipo específico de leucemia, lo que es un paso crucial hacia la medicina de precisión en LMA.

CONCLUSIONES

Los avances recientes en el tratamiento de la LMA han abierto nuevas posibilidades para mejorar la eficacia terapéutica y reducir los efectos

secundarios asociados con los enfoques convencionales. La combinación de terapias inmunológicas como las células CAR-T, anticuerpos biespecíficos, y vacunas basadas en nanopartículas, junto con estrategias innovadoras como la edición genética para eliminar antígenos de células madre hematopoyéticas, está redefiniendo el tratamiento de esta enfermedad. La personalización del tratamiento según el perfil molecular del paciente, como se ha observado con el uso de terapias basadas en mutaciones específicas, también ofrece un enfoque más preciso y efectivo. Sin embargo, aún existen desafíos, como la toxicidad asociada con ciertos tratamientos, que requieren una gestión cuidadosa. En este contexto, las investigaciones continúan siendo cruciales para optimizar estos tratamientos y alcanzar una mayor eficacia en la erradicación de la LMA, lo que representa una esperanza significativa para los pacientes.

RECOMENDACIONES

Es fundamental que futuras investigaciones se centren en la optimización de las terapias inmunológicas y genéticas para la leucemia mieloide aguda (LMA), con el objetivo de mejorar su eficacia y reducir la toxicidad asociada. Se recomienda profundizar en estudios clínicos que evalúen la seguridad y viabilidad de combinaciones terapéuticas innovadoras, como el uso de células CAR-T junto con anticuerpos biespecíficos y vacunas basadas en nanopartículas. Asimismo, se debe seguir explorando el potencial de la edición genética en células madre hematopoyéticas, asegurando que estos enfoques sean seguros y accesibles para su implementación clínica.

En nuestro ámbito es importante abrir el espacio a terapias innovadoras que pueden brindar una mejor calidad de vida a los pacientes, mediante la colaboración entre centros de investigación y la industria farmacéutica para acelerar la traslación de estos avances a la práctica médica, garantizando que los pacientes con LMA puedan beneficiarse de terapias más eficaces y seguras en el menor tiempo posible y tener una nueva esperanza de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Caruso, S., De Angelis, B., Del Bufalo, F., Ciccone, R., Donsante, S., Volpe, G., Manni, S., Guercio, M., Pezzella, M., Iaffaldano, L., Silvestris, D. A., Sinibaldi, M., Di Cecca, S., Pitisci, A., Velardi, E., Merli, P., Algeri, M., Lodi, M., Paganelli, V., … Quintarelli, C. (2022). Inmunoterapia segura y eficaz basada en células CAR.CD123-NK para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Journal of

Hematology and Oncology, 15(1), 1–19. https://doi.org/10.1186/s13045-022-01376-3

Casirati, G., Cosentino, A., Mucci, A., Salah Mahmoud, M., Ugarte Zabala, I., Zeng, J., Ficarro, S. B., Klatt, D., Brendel, C., Rambaldi, A., Ritz, J., Marto, J. A., Pellin, D., Bauer, D. E., Armstrong, S. A., & Genovese, P. (2023). La edición de epítopos permite la inmunoterapia dirigida de la leucemia mieloide aguda. Nature, 621(7978), 404–414. https://doi.org/10.1038/s41586-023-06496-5

Chien, L.-N., Tzeng, H.-E., Liu, H.-Y., Chou, W.-C., Tien, H.-F., & Hou, H.-A. (2023). Epidemiology and survival outcomes of acute myeloid leukemia patients in Taiwan: A national population-based analysis from 2001 to 2015. Journal of the Formosan Medical Association, 122(6), 505–513. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.10.007

Fan, S., Shen, M.-Z., Zhang, X.-H., Xu, L.-P., Wang, Y., Yan, C.-H., Chen, H., Chen, Y.-H., Han, W., Wang, F.-R., Wang, J.-Z., Zhao, X.-S., Qin, Y.-Z., Chang, Y.-J., Liu, K.-Y., Huang, X.-J., & Mo, X.-D. (2022). Preemptive Immunotherapy for Minimal Residual Disease in Patients With t(8;21) Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Frontiers in Oncology, 11. https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.773394

Gómez-De León, A., Demichelis-Gómez, R., da Costa-Neto, A., Gómez-Almaguer, D., & Rego, E. M. (2023). Acute myeloid leukemia: challenges for diagnosis and treatment in Latin America. Hematology (Amsterdam, Netherlands), 28(1), 2158015. https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2158015

Guarnera, L., Bravo-Perez, C., & Visconte, V. (2023). Immunotherapy in Acute Myeloid Leukemia: A Literature Review of Emerging Strategies. Bioengineering, 10(10). https://doi.org/10.3390/bioengineering10101228

Johnson, D. T., Zhou, J., Kroll, A. V., Fang, R. H., Yan, M., Xiao, C., Chen, X., Kline, J., Zhang, L., & Zhang, D. E. (2022). Nanopartículas recubiertas de membrana celular de leucemia mieloide aguda para inmunoterapia de vacunación contra el cáncer. Leukemia, 36(4), 994–1005. https://doi.org/10.1038/s41375-021-01432-w

Kantarjian, H. M., Kadia, T. M., DiNardo, C. D., Welch, M. A., & Ravandi, F. (2021). Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. Cancer, 127(8), 1186–1207. https://doi.org/10.1002/cncr.33477

Liu, Y., Wang, S., Schubert, M.-L., Lauk, A., Yao, H., Blank, M. F., Cui, C., Janssen, M., Schmidt, C., Göllner, S., Kleist, C., Zhou, F., Rahfeld, J.-U., Sauer, T., Schmitt, M., & Müller-Tidow, C. (2022). CD33-directed immunotherapy with third-generation chimeric antigen receptor T cells and gemtuzumab ozogamicin in intact and CD33-edited acute myeloid leukemia and hematopoietic stem and progenitor cells. International Journal of Cancer, 150(7), 1141–1155. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ijc.33865

Maurer, S., Zhong, X., Prada, B. D., Mascarenhas, J., & de Andrade, L. F. (2022). Los últimos avances en inmunoterapia para la leucemia mieloide aguda, con especial atención a los ligandos NKG2D. International Journal of Molecular Sciences, 23(24). https://doi.org/10.3390/ijms232415907

Mendoza-Urbano, D. M., Tello-Cajiao, M. E., Rosales, J., Ahumada, F. E., Parra-Lara, L. G., & Arrieta, E. (2023). Survival in Elderly Patients Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia: A Hospital-Based Study. Journal of Hematology, 12(1), 7–15. https://doi.org/10.14740/jh1055

Molica, M., Perrone, S., Andriola, C., & Rossi, M. (2023). Immunotherapy with Monoclonal Antibodies for Acute Myeloid Leukemia: A Work in Progress. Cancers, 15(20). https://doi.org/10.3390/cancers15205060

Nilsson, M. S., Hallner, A., Brune, M., Nilsson, S., Thorén, F. B., Martner, A., & Hellstrand, K. (2020). Immunotherapy with HDC/IL-2 may be clinically efficacious in acute myeloid leukemia of normal karyotype. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 16(1), 109–111. https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1636598

Pelcovits, A., & Niroula, R. (2020). Acute Myeloid Leukemia: A Review. Rhode Island Medical Journal, 103(3), 38–40.

Pérez, T. G., Espín, J. P., & Terán, R. T. (2020). Caracterización de los pacientes con leucemia aguda en un hospital de tercer nivel de Quito - Ecuador. Revista Médica-Científica CAMbios HECAM, 18(2 SE-Estudio Original: Estudios Observacionales). https://doi.org/10.36015/cambios.v18.n2.2019.535

SEER. (2023). SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/

Strickland, S. A., & Vey, N. (2022). Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 171, 103607. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103607

Thol, F., & Ganser, A. (2020). Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. Current Treatment Options in Oncology, 21(8), 66. https://doi.org/10.1007/s11864-020-00765-5

Trad, R., Warda, W., Alcazer, V., Neto Da Rocha, M., Berceanu, A., Nicod, C., Haderbache, R., Roussel, X., Desbrosses, Y., Daguindau, E., Renosi, F., Roumier, C., Bouquet, L., Biichle, S., Guiot, M., Seffar, E., Caillot, D., Depil, S., Robinet, E., … Ferrand, C. (2022). Células T receptoras de antígeno quimérico dirigidas a IL-1RAP: una nueva inmunoterapia celular prometedora para tratar la leucemia mieloide aguda. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 10(7), 1–14. https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004222

Uy, G. L., Aldoss, I., Foster, M. C., Sayre, P. H., Wieduwilt, M. J., Advani, A. S., Godwin, J. E., Arellano, M. L., Sweet, K. L., Emadi, A., Ravandi, F., Erba, H. P., Byrne, M., Michaelis, L., Topp, M. S., Vey, N., Ciceri, F., Carrabba, M. G., Paolini, S., … DiPersio, J. F. (2021). Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. Blood, 137(6), 751–762. https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.2020007732