

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**

**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**TITULO: “ANÁLISIS DE SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL  
MÉXICO DE LA CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL, DE ENERO  
2019 A DICIEMBRE 2022”**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN SOMETIDO A LA CONSIDERACIÓN DEL  
COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PARA OPTAR POR EL  
GRADO Y TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**

**SUSTENTANTE: JOSÉ LEONARDO GRANADOS ALTAMIRANO**

**AÑO: 2023**

## **Agradecimientos**

A Dios, por ayudarme en esta nueva etapa de mi vida.

A mi familia, mi madre Teresa, mi padre José, mis hermanas Sandra, Amanda, mi tía Carmen, Bertilia, tío Marco y Mery.

A los que siempre me han apoyado Esteban, Tristán y Kenny.

A mis profesores de posgrado en especial a la Dra.: Mariela Rodríguez Durán, por haberme enseñado no solo medicina sino también el valor de la vida, la lucha constante por mejorar y ser un excelente profesional.

A mis compañeros de residencia, especialmente los del grupo B de guardia del San Juan de Dios (Sofía Angulo, Carolina Espinoza, Laura Baquero, Karina Hidalgo, Aida Molina, Karla Araya, Nery Vallejo, Laura Villalobos, Shahana Stewart, Carlos Sequeira, Luis Aguilar, Minor Coto, Pablo Rojas y Julián Martínez), por ser excelentes médicos, por tener siempre presente nuestra vocación y por su amistad.

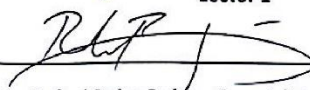
## **Dedicatoria**

Para mi familia, los amo.

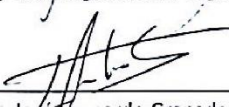
“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado Hematología.

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Maciela Rodríguez Durán, Especialista en Hematología  
Tutor/Profesor Guía

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Fabián Jiménez Morales, Especialista en Hematología  
Lector 1

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Rafael Rojas Suárez, Especialista en Hematología  
Lector 2

  
\_\_\_\_\_  
Director (a) Coordinador (a) del Programa de Posgrado en la Especialidad en Hematología

  
\_\_\_\_\_  
Dr. José Leonardo Granados Altamirano  
Sustentante

  
\_\_\_\_\_  
Director (a), del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo José Leonardo Granados Altamirano con cédula de identidad 113890322 en mi condición de autor del TFG titulado Análisis de supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide aguda del hospital México de la casa costarricense de seguro social, de enero del 2019 a diciembre del 2022.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ años (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: José Leonardo Granados Altamirano  
 Número de Carné: B79676 Número de cédula: 113890322  
 Correo Electrónico: josegraal2104@gmail.com  
 Fecha: 4/9/2023 Número de teléfono: 83728638  
 Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Maricela Rodríguez Durán

  
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare conforme a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 114 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no solo incluya información veraz en la Lectura de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Carta de aprobación del filólogo

Cartago, 11 de septiembre de 2023

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, incorporada a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0247, portadora de la cédula de identidad número 3-0447-0799 y, Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0245, portador de la cédula de identidad número 1-1345-0416, ambos vecinos de Quebradilla de Cartago, revisamos el trabajo final de graduación que se titula: *ANÁLISIS DE SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL MÉXICO DE LA CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL, DE ENERO 2019 A DICIEMBRE 2022*, sustentado por José Leonardo Granados Altamirano.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de ortografía, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. A pesar de esto, la originalidad y la validez del contenido son responsabilidad directa de la persona autora.

Esperamos que la participación de Filólogos Bórea Costa Rica satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

X

---

Elena Redondo Camacho  
Filóloga - Carné ACFIL n.º 0247

X

---

Daniel González Monge  
Filólogo - Carné ACFIL n.º 0245

## Tabla de contenido

Capítulo I. Introducción.....	1
1.1. Objetivo general .....	3
1.2. Objetivos específicos.....	3
Capítulo II. Marco teórico.....	5
2.1. Epidemiología .....	5
2.1.1. Incidencia de LMA.....	5
2.1.2. Edad del diagnóstico.....	8
2.1.3. Género y etnicidad.....	8
2.1.4. Prevalencia .....	10
2.2. Etiología .....	10
2.2.1. LMA relacionada con la terapia .....	11
2.2.2. Predisposición de línea germinal .....	12
2.2.3. Hematopoyesis clonal y leucemogénesis .....	13
2.2.4. Exposiciones y LMA secundaria .....	14
2.2.5. Predisposiciones de estilo de vida.....	14
2.3. Patogénesis .....	14
2.4. Características clínicas .....	15
2.5. Complicaciones .....	16
2.5.1. Leucostasis .....	16
2.5.2. Complicaciones infecciosas.....	17
2.5.3. Sangrado.....	19
2.5.4. Lisis tumoral.....	20
2.6. Diagnóstico.....	21
2.7. Afección extramedular .....	24
2.7.1. Sarcoma mieloide .....	24
2.7.2. Infiltración a SNC.....	25
2.8. Clasificación y perfil citogenético, molecular.....	27
2.8.1. Clasificación general .....	27
2.8.2. LMA con Mutación TP53, LMA con mutaciones genéticas que se relacionan con la mielodisplasia y LMA con anomalías citogenéticas que se relacionan con la	

mielodisplasia .....	33
2.8.3. Predisposición de la línea germinal .....	34
2.8.4. Clasificación de riesgo .....	35
2.8.5. Diferencia de las clasificaciones de riesgo entre el ELN 2017 y el ELN 2022, en una cohorte de vida real del grupo PETHEMA (grupo cooperativo de investigación de la hematología española) .....	37
2.9. Tipos de mutaciones .....	38
2.9.1. Mutación t(8:21) .....	38
2.9.2. NPM1 .....	39
2.9.3. Mutación FLT3 .....	40
2.9.4. CEBPA .....	41
2.9.5. Mutación IDH1, IDH2 (genes de isocitrato deshidrogenasa) .....	42
2.9.6. Mutación TP53 .....	42
2.9.7. Inv 16 .....	43
2.9.8. Mutación 11q23 .....	43
2.9.9. Cariotipo normal .....	44
2.9.10. Cariotipo adverso .....	45
2.10. Factores pronósticos .....	46
2.10.1. Pronóstico molecular .....	49
2.11. Enfermedad residual medible .....	49
2.11.1. Toma de decisiones de ERM en LMA .....	53
2.12. Tratamiento .....	54
2.12.1. Evaluación de riesgo antes del tratamiento .....	54
2.12.2. Tratamiento generalidades .....	55
2.12.3. Pacientes considerados aptos para terapia intensiva .....	56
2.12.3.1. Terapia de inducción de remisión .....	56
2.12.4. Terapias de inducción de remisión pacientes candidatos a quimioterapia intensiva .....	59
2.12.4.1. LMA con mutación FLT3 .....	59
2.12.4.2. Reinducción .....	60
2.12.4.3. LMA sin mutación FLT3 .....	60

2.12.4.4. Reinducción .....	60
2.12.4.5. Gemtuzumab ozogamicina para pacientes con LMA CD 33 .....	60
2.12.4.6. CPX-351 para LMA con cambios que se relacionan con mielodisplasia o LMA relacionada con la terapia .....	60
2.12.5. Terapia de consolidación de remisión .....	64
2.12.6. Terapias de consolidación en pacientes candidatos a quimioterapia intensiva .....	67
2.12.6.1. Consolidación en pacientes con mutación FLT3 .....	67
2.12.6.2. Consolidación en pacientes sin mutación FLT3 .....	67
2.12.6.3. Otras opciones terapéuticas en consolidación .....	67
2.12.7. Terapia de mantenimiento .....	70
2.12.7.1. Pacientes con mutación FLT3 .....	73
2.12.7.2. Pacientes sin mutación del FLT3 .....	73
2.12.8. Pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva .....	73
2.12.9. Estado físico y elección de terapias en pacientes mayores .....	74
2.12.10. Recomendaciones de tratamiento en adultos mayores .....	77
2.12.10.1. Pacientes aptos para tratamiento intensivo .....	77
2.12.10.2. Pacientes mayores no aptos para tratamiento intensivo .....	78
2.12.10.3. LMA recidivante en el anciano .....	78
2.12.11. Enfermedad en recaída y refractaria .....	79
2.12.11.1. Regímenes de rescate comunes en pacientes que no responden a la inducción inicial o con enfermedad recidivante que son candidatos para terapia intensiva .....	80
2.12.11.2. Citarabina de dosis intermedia (con o sin antraciclina) .....	80
2.12.11.3. FLAG-IDA .....	80
2.12.11.4. MEC .....	80
2.12.11.5. CLAG-M .....	80
2.12.12. Terapias dirigidas genéticamente .....	81
2.12.12.1. Terapia contra FLT3 .....	81
2.12.12.2. Tratamiento IDH 1 Y 2 .....	81
2.12.12.3. Tratamiento con mutación de TP53 .....	82

2.12.12.3.1. Magrolimab .....	82
2.12.13. Terapias no dirigidas genéticamente .....	82
2.12.13.1. Vyxeos .....	82
2.12.13.2. Venetoclax .....	83
2.12.13.3. Conjugados anticuerpo-fármaco .....	84
2.13. Evaluación de la respuesta .....	84
2.13.1. Respuesta completa (RC) .....	84
2.13.2. Respuesta completa con hematológica incompleta (RCi) .....	84
2.13.3. Remisión parcial (RP) .....	84
2.13.4. RC con recuperación hematológica parcial (RCh) .....	84
2.13.5. Estado libre de leucemia morfológica (MLFS) .....	85
2.13.6. No respuesta .....	85
2.13.7. Enfermedad refractaria .....	85
2.13.8. Enfermedad recidivante.....	85
2.13.9. Cuándo evaluar la respuesta .....	85
2.14. Trasplante de células madre hematopoyéticas, generalidades .....	86
2.14.1. Indicaciones de trasplante de médula ósea.....	87
2.14.2. TMO autólogo (TMO-auto) .....	88
2.14.3. TCH alogénico.....	89
2.14.4. Indicaciones de TMO-alo en primera remisión completa .....	90
2.15. Supervivencia en LMA .....	92
Capítulo III. Metodología .....	95
3.1. Planteamiento del problema .....	95
3.2. Justificación.....	95
3.3. Hipótesis.....	96
3.3.1. Objetivo general .....	97
3.3.2. Objetivos específicos .....	97
3.4. Tipo de estudio.....	97
3.5. Población de estudio.....	97
3.6. Criterios de inclusión .....	97
3.7. Criterios de exclusión.....	98

3.8. Tamaño de la muestra .....	98
3.9. Limitaciones de la investigación .....	98
3.10. Recolección, procesamiento y análisis de datos.....	99
Capítulo IV. Resultados.....	101
Capítulo V. Discusión .....	138
Capítulo VI. Conclusiones y recomendaciones .....	154
6.1. Conclusiones .....	154
6.2. Recomendaciones.....	155
Bibliografía .....	158

## Índice de tablas

Tabla 1 Clasificación de la OMS de LMA actualización 2022 (24).....	30
Tabla 2 Clasificación ICC 2022 (24).....	32
Tabla 3 Clasificación de riesgo ELN 2022 por genética al diagnóstico inicial .....	35
Tabla 4 Resumen tratamiento de inducción de remisión, recomendaciones NCCN .....	61
Tabla 5 Regímenes de rescate comunes en pacientes que no responden a la inducción inicial o con enfermedad recidivante que son candidatos a terapia intensiva .....	63
Tabla 6 Resumen de la Red Nacional Integral del Cáncer y las directrices europeas de LeukemiaNet para la terapia después de la remisión en pacientes con LMA, tomado de Madeiros B <i>et al.</i> , AJH, 2019 (43).....	68
Tabla 7 Esquema de tratamiento pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva (7)....	74
Tabla 8 Distribución y tasa de incidencia anual por cada 100 000 habitantes de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	101
Tabla 9 Distribución según edad al diagnóstico, género e índice de masa corporal de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	104
Tabla 10 Distribución según características clínicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	105
Tabla 11 Distribución según clasificación de riesgo del ELN 2022 en el total de la población de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	107
Tabla 12 Distribución según la clasificación de riesgo de la ELN 2022 en pacientes con tratamiento de quimioterapia intensiva con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	107

Tabla 13 Distribución según hallazgo molecular y citogenético de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	109
Tabla 14 Distribución de enero de 2019 a diciembre de 2022, según cariotipo de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social .....	111
Tabla 15 Distribución según tratamiento de inducción de remisión vs. quimioterapia paliativa, de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	113
Tabla 16 Distribución según respuesta a la inducción de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	113
Tabla 17 Distribución según protocolo de quimioterapia de reinducción de remisión de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	114
Tabla 18 Distribución según respuesta a la reinducción de remisión de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	115
Tabla 19 Distribución según dosis de citarabina como tratamiento de consolidación de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	115
Tabla 20 Distribución según el número de consolidaciones con citarabina de los pacientes con diagnóstico de LMA de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	116
Tabla 21 Distribución según esquema terapéutico con negativación de la ERM de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	116
Tabla 22 Mediana de supervivencia global según esquema terapéutico con negativización	

de la ERM .....	118
Tabla 23 Mediana de sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	119
Tabla 24 Mediana de sobrevida global de los pacientes con LMA que reciben quimioterapia intensiva en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	120
Tabla 25 Mediana de sobrevida global según el riesgo por ELN 2022 de los pacientes con diagnóstico de LMA que recibieron tratamiento intensivo en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre.....	121
Tabla 26 Mediana de supervivencia global entre los que reciben quimioterapia intensiva y los paliativos .....	122
Tabla 27 Mediana de sobrevida global según el grupo etario (<65 o ≥65 años) de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	123
Tabla 28 Mediana sobrevida global según grupo etario <65 o ≥65 años de los pacientes que recibieron el esquema 7 + 3, con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	124
Tabla 29 Distribución de la mediana de sobrevida en meses del total de la población según edad (<60 y ≥60 años), de acuerdo con la clasificación de riesgo ELN 2022 de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	125
Tabla 30 Mediana supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	126
Tabla 31 Mediana sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social,	

de enero de 2019 a diciembre de 2022, según clasificación de riesgo de LMA .....	127
Tabla 32 Distribución de recaídas en pacientes postratamiento intensivo por riesgo de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	128
Tabla 33 Distribución según la tasa de mortalidad por año de estudio de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	128
Tabla 34 Distribución según la mortalidad en pacientes menores y mayores de 60 años de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	129
Tabla 35 Distribución de fallecimientos por riesgo según ELN 2022 y momento en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	130
Tabla 36 Distribución de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022, momento evolutivo de la muerte con sus respectivos porcentajes.....	132
Tabla 37 Causa de muerte en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva .....	134
Tabla 38 Distribución según la clasificación de riesgo de la ELN 2022 de los pacientes que recibieron un TMO-alo con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	134
Tabla 39 Distribución según indicaciones de trasplante de médula ósea alogénico de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	135
Tabla 40 Indicación de trasplante de médula ósea vs. pacientes con trasplante alogénico realizado.....	136
Tabla 41 Distribución según la indicación de trasplante alogénico de los pacientes	

trasplantados con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 ..... 137

## Índice de ilustraciones

Ilustración 1 Incidencia de pacientes con leucemia mieloide aguda (incluso por sexo) en los Estados Unidos por año de diagnóstico, 1975-2016 (datos del SEER con base en la presentación de noviembre de 2018) (5).....	7
Ilustración 2 Incidencia de pacientes con leucemia mieloide aguda en los EE. UU. por edad en el momento del diagnóstico, 2011-2016 (datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales, con base en la presentación de noviembre de 2018) (5).....	8
Ilustración 3 Incidencia de pacientes con leucemia mieloide aguda en los Estados Unidos por edad y sexo, 2011-2016 (datos del SEER, vigilancia epidemiología y resultados finales, que se basan presentación de noviembre de 2018) .....	9
Ilustración 4 Distribución de subconjuntos de LMA definidos citogenética y molecularmente que se presentan en adultos más jóvenes (36).....	46
Ilustración 5 Distribución según edad de diagnóstico de los pacientes con LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	102
Ilustración 6 Distribución según edad de diagnóstico y género de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	103
Ilustración 7 Distribución del riesgo según ELN 2022 por edad de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	108
Ilustración 8 Distribución de los hallazgos moleculares y citogenéticos más frecuentes en pacientes con LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	112
Ilustración 9 Curva de supervivencia global según esquema terapéutico con negativización de la ERM de los pacientes con LMA del Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	118

Ilustración 10 Sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	119
Ilustración 11 Sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que recibieron quimioterapia intensiva, en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	120
Ilustración 12 Distribución de sobrevida global según el riesgo por ELN 2022 de los pacientes con diagnóstico de LMA que recibieron tratamiento intensivo en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	121
Ilustración 13 Distribución de los pacientes con diagnóstico de LMA según supervivencia global en meses entre los que reciben quimioterapia intensiva y los paliativos en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	122
Ilustración 14 Sobrevida global según el grupo etario <65 o ≥65 años de los pacientes con LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	123
Ilustración 15 Sobrevida global según grupo etario (<65 o ≥65 años) de los pacientes que recibieron el esquema 7 + 3, con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	124
Ilustración 16 Distribución en meses de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	126
Ilustración 17 Sobrevida libre de enfermedad según clasificación de riesgo de ELN 2022 de los pacientes con LMA del Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022 .....	127
Ilustración 18 Distribución según causa de muerte en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja	

Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	133
Ilustración 19 Distribución de indicación de trasplante de médula ósea vs. pacientes con trasplante alogénico realizados con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.....	136

## Resumen

**Antecedente:** la leucemia mieloide aguda (LMA) es un trastorno maligno de la médula ósea que se caracteriza por la expansión clonal y la detención de la diferenciación de las células progenitoras mieloides, que compromete la médula ósea y órganos extrahematopoyéticos. Esta predomina en el sexo masculino y tiene una incidencia aumentada en mayores de 68 años. El tratamiento se basa en una inducción con citarabina y una antraciclina y consolidaciones con citarabina en dosis altas o intermedias, según la clasificación de riesgo se debe consolidar con TMO-alo (trasplante de médula ósea alogénico). La sobrevida de los pacientes depende de la edad, las comorbilidades, el riesgo citogenético y molecular y de la opción de quimioterapia intensiva y la sobrevida global a 3 y 5 años es de 35 % y 24 %.

**Objetivo:** analizar la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.

**Materiales y métodos:** se realiza un análisis de todos los pacientes con LMA del Hospital México de la CCSS (Caja costarricense de Seguro Social) para análisis de sobrevida, se recolectó un total de 161 pacientes en 4 años, con fecha de corte el 6 de junio de 2023 para un total de observación de 54 meses. Los datos se analizaron mediante el programa de Microsoft Excel Med Calc versión 22.007 y SPSS 2023. Se analizaron los datos de distribución de frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión, estimaciones de sobrevida de Kaplan-Meier, pruebas de Log-Rang para comparar las curvas de sobrevida.

**Resultados:** la sobrevida global (SG) de los pacientes con LMA del Hospital México corresponde a una mediana de 4,76 meses, muy por debajo de lo establecido en los datos internacionales 8,5 meses (1). La población en estudio vive casi un 50 % menos que lo que establecen los estándares internacionales. Para la sobrevida libre de enfermedad de acuerdo con la clasificación de riesgo del ELN 2022 se obtiene para el riesgo favorable una mediana no alcanzada, seguido del riesgo intermedio con 9,10 meses y el riesgo adverso 4,46 meses, un riesgo favorable con mayor sobrevida comparable a la estadística internacional, pero con un riesgo intermedio con alto porcentaje de recaída y un riesgo adverso con pobre pronóstico.

## Abstract

**Background:** Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant bone marrow disorder characterized by clonal expansion and the arrest of the differentiation of myeloid progenitor cells, which involves the bone marrow and extra hematopoietic organs. It predominates in the male sex; it has an increased incidence in people over 68 years of age. Treatment is based on an induction with cytarabine and an anthracycline, and consolidations with cytarabine in high or intermediate doses, according to the risk classification it must be consolidated with TMO-alo (allogeneic bone marrow transplant). The survival of patients depends on age, comorbidities, cytogenetic and molecular risk, and the option of intensive chemotherapy and the overall survival at 3 and 5 years is 35% and 24%.

**Objective:** To analyze the global survival and disease-free survival of patients diagnosed with Acute Myeloid Leukemia in the Mexico hospital of the Costa Rican Social Security Fund, from January 2019 to December 2022.

**Materials and methods:** An analysis is carried out of all patients with AML of the Mexico hospital of the CCSS (Caja Costarricense de Seguro Social), for survival analysis, a total of 161 patients were collected in 4 years, with a cut-off date of June 6, 2023 for a total observation of 54 months, the data were analyzed using the Excel program Med Calc version 22.007 and SPSS 2023, the frequency distribution data, central trend and dispersion measures, Kaplan-Meier survival estimates, Log-Rang tests were analyzed to compare the curves of Survival.

**Results:** The overall survival (OS) of patients with AML at Hospital Mexico corresponds to a median of 4.76 months, well below what is established in the international data 8.5 months (1). The study population lives almost 50% less than what is established by international standards. For disease-free survival according to the ELN 2022 risk classification, an unattained median is obtained for the favorable risk, followed by the intermediate risk with 9.10 months and the adverse risk 4.46 months, a favorable risk with greater survival comparable to international statistics, but with an intermediate risk with a high percentage of relapse and an adverse risk with poor prognosis.

### Lista de abreviaturas

- 2HG (R-2-hidroxiglutarato).
- ADN (ácido desoxirribonucleico).
- AIR (acondicionamiento intensidad reducida).
- AMKL (leucemia megacarioblástica aguda).
- AMO (aspirado de médula ósea).
- ANKRD26 (gen que codifica proteína de repeticiones de anquirina implicada en la función de las células madre).
- ARN (ácido ribonucleico).
- ASFA (Sociedad Americana de Aféresis).
- ASXL1 (factor de transcripción ASXL1).
- B12 (vitamina del complejo B).
- BCL-2 (B-cell lymphoma).
- BCL2 (B-cell lymphoma 2).
- BCOR (mutación del gen BCOR).
- BCR:ABL (fusión de los genes BCR:ABL producto de la traslocación t(9:22)).
- BZIP (región básica de la cremallera de leucina).
- CBFC-MYH11 (fusión de genes CBFC-MYH11 asociados al t(16:16)).
- CCSS (Caja Costarricense de Seguro Social).
- CD (antígenos de diferenciación celular).
- CEBPA (factor de potenciación de la unión CCAAT/enhancer-Beta).
- CHIP (hematopoyesis clonal de potencial indeterminado).

- CIBMTR (Centro Internacional de Trasplante de Sangre y Médula Ósea).
- CID (coagulación intravascular diseminada).
- C-KIT (proteína codificadora del receptor del factor de crecimiento derivado de células madre).
- Del (5q) (delección del brazo largo del cromosoma 5).
- Del (7q) (delección del brazo largo del cromosoma 7).
- DfN (enfoques de inmunofenotipo aberrante diferente del normal).
- DNMT3A (gen que codifica enzimas involucradas en el proceso de metilación del ADN).
- DNMT3A (mutación de ADN (citosina-5)-metiltransferasa 3 A).
- DPCR (reacción en cadena de polimerasa digital).
- EBMT (Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea).
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).
- EE. UU. (Estados Unidos de América).
- EICH (enfermedad de injerto contra huésped).
- ELN (European Leukemia Net).
- ELN (European Leukemia Net).
- ERM (enfermedad residual medible).
- ERM-LL (enfermedad residual medible de bajo nivel).
- ERM-Mol (enfermedad residual medible molecular).
- ESMO (sociedad europea de oncología médica).
- ETO (Eight-Twenty-One o RUNX1T1).
- ETP-ALL (leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T tempranos).

- ETV6 (mutación del gen ETV6).
- EZH2 (factor de transcripción EZH2).
- FDA (administración de alimentos y medicamentos de EE. UU.).
- FISH (hibridación fluorescente in situ).
- FLT3 (gen de tirosina quinasa 3).
- GATA 2 (factor de unión a GATA 2, un factor de transcripción).
- HiDAC (citarabina en dosis altas).
- HMA (agentes hipometilantes).
- HR (hazard ratio).
- IC (intervalo de confianza).
- ICC (International Consensus Classification).
- IDAC/LDAC (citarabina en dosis intermedia/baja).
- IDH1 y 2 (genes de isocitrato deshidrogenasa 1 y 2).
- IHQ (inmunofenotipificación por tinción de inmunohistoquímica).
- IMC (índice de masa corporal).
- Inv(16) (inversión del cromosoma 16).
- ITD (duplicación en tándem interna).
- KAT6A::CREBBP (gen regulador de expresión génica).
- KMT2A (gen que codifica proteína lisina metiltransferasa 2 A).
- KRAS (mutación del oncogén viral del sarcoma de rata de Kirsten).
- LAIP (integración del inmunofenotipo diagnóstico asociado a la leucemia).
- LCR (líquido cefalorraquídeo).

- LDH (lactato deshidrogenasa).
- LLOD (límite inferior de detección).
- LLOQ (límite inferior de cuantificación).
- LMA (leucemia mieloide aguda).
- LMA NOS (LMA no especificada).
- LMA-CBF (leucemia mieloide aguda-factor de unión central).
- LMA-MRC (leucemia mieloide aguda con cambios que se relacionan con mielodisplasia).
- LMMC (leucemia mielomonocítica crónica).
- LPA (leucemia promielocítica aguda).
- MAC (régimen de acondicionamiento mieloablativo).
- MAPK1 (proteína quinasa regulada por señalización).
- MECOM (gen que codifica proteínas que actúan como factores de transcripción).
- MFC (citometría de flujo multiparámetro).
- MLFS (Estado libre de leucemia morfológica).
- MLL (leucemia de linaje mixto).
- MLL/ KMT2A (fusión de los genes MLL/KMT2A que interfieren en la regulación génica).
- MO (médula ósea).
- MPAL (leucemia aguda de fenotipo mixto).
- MPO (mieloperoxidasa).
- MRT (mortalidad relacionada con el tratamiento).
- MSH3 (proteína de reparación del ADN).

- NCCN (Red Nacional Integral del Cáncer).
- NCI (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.).
- NGS (secuenciación de próxima generación por sus siglas en inglés).
- NMP (neoplasia mieloproliferativa).
- NPM1 (nucleofosmina 1).
- NRAS (oncogen del neuroblastoma, sarcoma en ratas).
- NUP98 (gen que codifica proteínas de transporte celular).
- OMS (Organización Mundial de la Salud).
- PET (tomografía por emisión de positrones).
- PET-CT (tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada).
- PETHEMA (Grupo cooperativo de investigación de la hematología española).
- PHF6 (mutación del gen de PHF6).
- PML-RARA (fusión de los genes PML-RARA).
- QPCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa).
- RC (remisión hematológica completa).
- RCh (respuesta hematológica con recuperación hematológica parcial).
- RCi (remisión completa con recuperación hematológica incompleta).
- remisión completa (RC).
- RM (resonancia magnética).
- RP (remisión parcial).
- RR (riesgo relativo).
- RU (Reino Unido).

- RUNX1 (factor de transcripción RUNX1).
- RUNX1T1 (factor de transcripción relacionado con Runt 1).
- RUNX3 (factor de transcripción RUNX3).
- SEER (Programa de Vigilancia Epidemiología y Resultados de EE. UU.).
- SF3B1 (mutación del gen de SF3B1).
- SG (sobrevida global).
- SLE (sobrevida libre de enfermedad).
- SLT (síndrome de lisis tumoral).
- SMD (síndrome mielodisplásico).
- SMD/NMP (síndrome mielodisplásico/ neoplasia mieloproliferativa).
- SNC (sistema nervioso central).
- SPF (síndrome plaquetario familiar).
- SRSF2 (mutación del gen de SRSF2).
- STAG2 (gen que codifica la proteína stromal antigen 2).
- STAT3 (factor de transcripción STAT3).
- T(8;21) (traslocación entre los cromosoma 8 y 21).
- TAC (tomografía axial computarizada).
- TC (tomografía computarizada).
- TET2 (mutación del gen de TET2).
- TKD (dominio de tirosina quinasa).
- TLR (receptor tipo Toll).
- TMO (trasplante de médula ósea).

- TP53 (proteína tumoral 53).
- TRAIL (factor de necrosis tumoral relacionado con la apoptosis).
- U2AF1 (gen que codifica región de empalme en el ARN).
- VIH (virus de inmunodeficiencia humana adquirida).
- ZRSR2 (gen que codifica proteína involucrada en empalme en el ARN).

## Capítulo I. Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad hematológica caracterizada por clonalidad de progenitores mieloides que producen un aumento de blastos malignos dentro del estroma de la médula ósea, produciendo la disminución del desarrollo y crecimiento de progenitores normales. Lo anterior genera las características clínicas que inducen las citopenias (1).

Al producirse las citopenias (descenso de leucocitos, hemoglobina y plaquetas), los pacientes están expuestos a presentar la sintomatología clásica que representa a las leucemias agudas: astenia, adinamia, disnea de esfuerzo o en reposo, hiporexia, pérdida de peso, petequias, equimosis, hematomas por trombocitopenia y compromiso del sistema inmunológico por leucopenia, tanto de la respuesta inmune innata como adaptativa, manifestado por cuadros de infecciones severas, con compromiso sistémico y riesgo de muerte. Todos estos síntomas se desarrollan en un tiempo aproximado de 4 a 8 semanas donde el paciente consulta por persistencia y deterioro clínico de estos síntomas (2).

Previo y durante el tratamiento, hay un riesgo de infección severa, pulmonar principalmente, gastrointestinal y tejidos blandos, que puede llevar a un compromiso sistémico severo con *shock* séptico, lo que aumenta la morbilidad y mortalidad antes y en el tratamiento (2). El sangrado que aumenta las complicaciones en LMA se da principalmente en cerebro y pulmones.

La leucocitosis extrema con más de 100 000 leucocitos por  $\mu\text{l}$ , aumenta el riesgo de complicaciones por leucostasis y lisis tumoral obligando a la citorreducción con leucoaféresis y fármacos como la hidroxycarbamida o dosis altas de citarabina. Todo este cuadro de síntomas y complicaciones obliga a los pacientes con LMA a requerir de sistemas de salud especializados, donde se les brinden medidas de apoyo, recurso humano especializado y unidades de cuidados intensivos en caso de que sea necesario, tanto al diagnóstico como durante el tratamiento aplasiente.

La LMA es una enfermedad que aumenta con la edad, en el país, como en muchos lugares del mundo, la población cada vez aumenta su expectativa de vida. Esto se debe a la mejora en los servicios de salud y el acceso a estos servicios, por lo que la incidencia de

LMA va en aumento y cada vez requiere de mejores medidas de diagnóstico y clasificación de riesgo, así como de tratamientos que mejoren la sobrevida.

El diagnóstico de LMA se realiza mediante aspirado de médula ósea (AMO) para ver la morfología medular. Además, se debe tomar muestra para citometría de flujo (CMF) que ayuda a identificar el tipo de blasto patológico mediante inmunotipificación, así como biología molecular, cariotipo y FISH (hibridación fluorescente *in situ*) necesarios para establecer parámetros de categorización de riesgo que ayudan a definir las diferentes terapias y toma de decisiones en estos pacientes (1).

Estas pruebas tienen un alto costo económico, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), cuenta con citometría de flujo para diagnóstico de LMA y seguimiento de enfermedad residual medible (ERM). Además, se cuenta con biología molecular mediante qPCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa) para identificar algunas de las alteraciones moleculares y seguimiento de estas mutaciones. Se realiza, asimismo, análisis de cariotipo que se utiliza para reconocer mutaciones citogenéticas. El análisis de FISH se usa, pero con limitaciones para realizar paneles completos sugeridos por estándares internacionales, por el costo económico que este tiene, lo que lleva a seleccionar a los pacientes de acuerdo con la clasificación por citometría de flujo para guiar las posibles alteraciones asociadas en esta técnica.

El tratamiento de la LMA se define de acuerdo con la condición física, la edad, las comorbilidades, la condición cognitiva, el apoyo social y la clasificación de riesgo. El análisis de estas condiciones define el tipo de terapia intensiva o no intensiva en estos pacientes. La edad no se considera un parámetro único para elección de la terapia en LMA sino que está dentro del análisis de aptitudes. La terapia intensiva es con intención curativa con medicamentos que producen aplasia profunda, según el riesgo después de inducir la remisión se procede con consolidación de terapia estándar a dosis altas o intermedias de citarabina o con trasplante de médula ósea, para aumentar la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) (3).

Cada vez se estudian más tratamientos con intención de generar menor toxicidad y evitar mayores complicaciones.

La remisión se valora mediante AMO o biopsia. La ERM (Enfermedad residual medible) por citometría de flujo o qPCR, ha tendido un auge en los últimos años y es esencial para valorar persistencia de enfermedad o remisión molecular. Al negativizarse la ERM después de la terapia está demostrado un impacto en SG Y SLE.

El trasplante de médula ósea alogénico (TMO-alo) se realiza en pacientes de riesgo intermedio y adverso, el cual mejora la SG. Cada vez se utiliza más gracias a obtención de donantes no solo idénticos, sino también haploidéntico o no emparentados. El impacto en sobrevida de la LMA depende de las herramientas diagnósticas para estratificación de riesgo, la edad, las comorbilidades asociadas, el tratamiento, el equipo de atención de apoyo en centros especializados y la disponibilidad del trasplante de médula ósea TMO (3).

En Costa Rica no hay estadística de incidencia de LMA, tampoco estudios de evaluación de sobrevida ni mortalidad. Este estudio pretende analizar la SG y SLE, en los pacientes con leucemia mieloide aguda, diagnosticados en el Hospital México de la CCSS durante 4 años, de enero de 2019 a diciembre de 2022. Se analizan características epidemiológicas, los diferentes perfiles de riesgo de acuerdo con la última publicación de la ELN 2022 (European Leukemia Net), los tratamientos que se utilizan en estos pacientes, el porcentaje de remisión, de respuesta a estas terapias, los parámetros de sobrevida asociados a los perfiles de riesgo y el tratamiento instaurado. Además, se toman en cuenta las indicaciones de TMO y la cantidad de pacientes sometidos a esta terapia.

### **1.1. Objetivo general**

Analizar la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.

### **1.2. Objetivos específicos**

1. Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con leucemia mieloide aguda del Hospital México.
2. Identificar las características clínicas, perfil biológico y clasificación de riesgo de la población con LMA del Hospital México.

3. Analizar los protocolos de tratamiento que se utilizan en los pacientes con LMA, la tasa de remisión hematológica completa y enfermedad medible residual, al final de la inducción, reinducción y consolidaciones, con establecimiento de la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.
4. Determinar la causa de muerte de los pacientes con LMA.
5. Calcular el porcentaje de pacientes en los que se realiza un trasplante de médula ósea alogénico o autólogo y sus indicaciones.

## Capítulo II. Marco teórico

### 2.1. Epidemiología

La LMA es un trastorno maligno de la médula ósea que se caracteriza por la expansión clonal y la detención de la diferenciación de las células progenitoras mieloides, produciendo los diferentes tipos de citopenias y sus complicaciones asociadas (2,4). Es importante destacar que la sobrevida global va en aumento en todo el mundo, por lo que la incidencia de LMA se incrementa. La incidencia ajustada por edad es de 4,3 por 100 000 personas anualmente en los Estados Unidos de América (EE. UU.) a 2018 y hasta 5,06 por cada 100 000 personas en Europa hasta el 2013, esto según los datos de organizaciones internacionales (5).

La incidencia aumenta con la edad con una mediana en el momento del diagnóstico de 68 años en los EE. UU. y 70 años en Europa (1,5). La etiología de la LMA es heterogénea. En algunos pacientes, está implicada la exposición previa a agentes terapéuticos, ocupacionales o ambientales que dañan el ADN (ácido desoxirribonucleico). Sin embargo, estas asociaciones no se han logrado demostrar en varios estudios, hay que tomar en consideración el antecedente, ya sea de quimioterapia o radiación y su asociación con SMD (síndrome mielodisplásico) y su asociación posterior con LMA, pero la mayoría de los casos de LMA permanecen sin una etiología clara. La LMA es la forma más común de leucemia aguda en adultos y tiene la supervivencia más corta (supervivencia a 5 años es de 24 %) (5).

#### 2.1.1. Incidencia de LMA

Es importante conocer la incidencia de la LMA, ya que está va en aumento. En el país no hay datos sobre la incidencia o prevalencia de LMA. La mayoría de las estimaciones se realiza por medio de estadísticas internacionales tanto de EE. UU. como de Europa. En 2016, la incidencia ajustada por edad de LMA (incluida la leucemia promielocítica aguda [LPA]) en SEER (Programa de Vigilancia Epidemiología y Resultados de EE. UU.) fue de 4,3 por 100 000 personas-año.

Las tasas estimadas de incidencia de LMA ajustadas por edad en el Reino Unido (RU), Canadá y Australia reflejan las de la población de EE. UU. Al igual que EE. UU., otros

países europeos, como Suecia y Dinamarca, tienen sistemas de registro de larga data y han notificado tasas de incidencia similares (5). Un análisis basado en un registro danés informó una tasa de incidencia general de LMA ajustada por edad de 5,4 por 100 000 personas-año (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 4,99–5,74). Datos de seguros de EE. UU. informaron una estimación de incidencia de LMA de 29,0 por 100 000 personas-año para personas de 65 años o más, que fue un 66 % más alta que los 17,5 por 100 000 personas-año observados en SEER para el mismo año, lo que deja en manifiesto el incremento de este tipo de leucemia con la edad y, principalmente, mayores de 65 años (5).

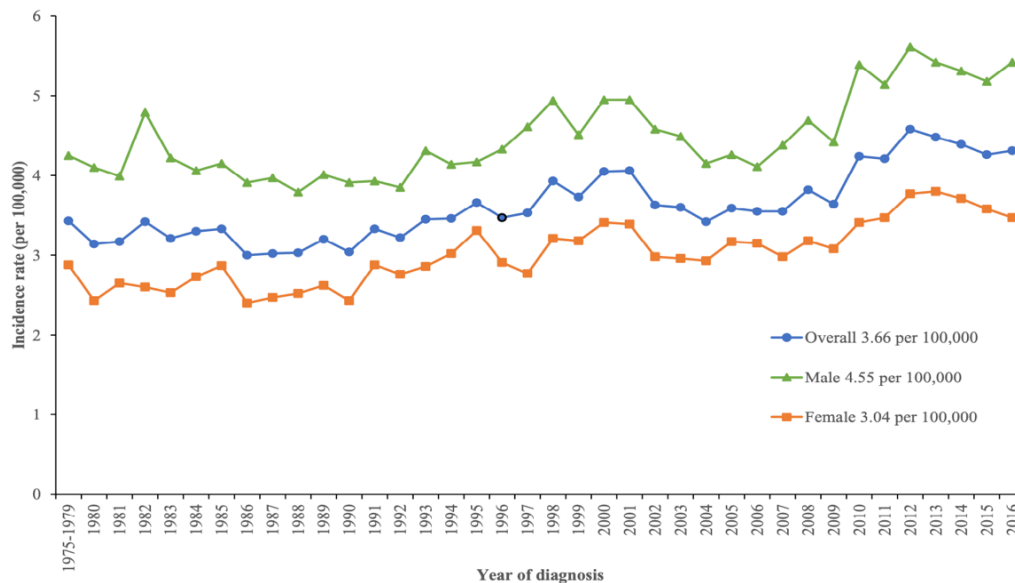
En Asia, se informan tasas de incidencia de LMA estandarizadas por edad más bajas que en occidente. En Japón y China, la incidencia estimada de LMA es aproximadamente la mitad de la de EE. UU. y Europa (2).

Estas diferencias denotan un posible subregistro en el momento de la estimación de incidencia de LMA, en estas poblaciones. Sin embargo, ambos registros indican un aumento de la incidencia en pacientes mayores de 65 años, una mayor prevalencia en hombres que en mujeres. Además, se debe considerar la dificultad para mantener datos actualizados, incluso en países de primer mundo.

En Costa Rica no hay actualización reciente de incidencia y prevalencia de LMA, el Ministerio de Salud tiene un registro nacional de tumores donde se encuentran los datos de neoplasias con mayor incidencia en el país por sexo entre los años 2000 y 2013. No hay una distinción de leucemias agudas como tal ni tampoco de LMA (6).

### ***Ilustración 1***

Incidencia de pacientes con leucemia mieloide aguda (incluso por sexo) en los Estados Unidos por año de diagnóstico, 1975-2016 (datos del SEER con base en la presentación de noviembre de 2018) (5)

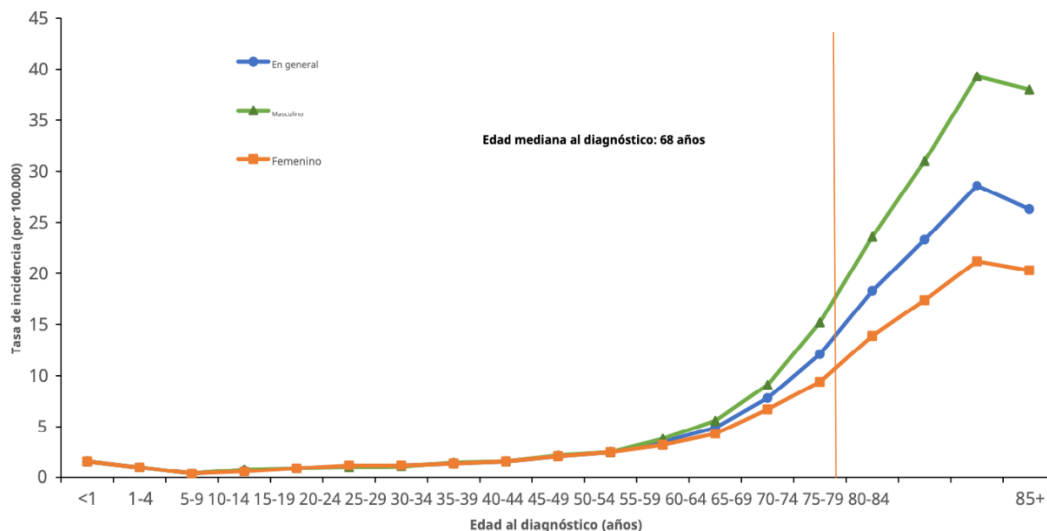


Incidence rate: tasa de incidencia; Year of diagnosis: años de diagnóstico; Overall: general; Male: masculino; Female: femenino.

La Ilustración 1 presenta la base de datos de incidencia de LMA más grande registrada, dónde se puede observar el aumento de la incidencia conforme al tiempo, posiblemente evidenciado por el envejecimiento de la población. Además, de una notificación superior de casos de LMA, con la incidencia del sexo masculino mayor que el femenino.

### **Ilustración 2**

Incidencia de pacientes con leucemia mieloide aguda en los EE. UU. por edad en el momento del diagnóstico, 2011-2016 (datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales, con base en la presentación de noviembre de 2018) (5)



En esta ilustración se puede observar el aumento del pico de incidencia a partir de los 60 años, donde crece aceleradamente.

#### **2.1.2. Edad del diagnóstico**

La LMA es principalmente una enfermedad de los adultos mayores. La incidencia ajustada por edad para los mayores de 65 años es de 20,1 por 100 000 personas-año en comparación con 2,0 por 100 000 personas-año para los menores de 65 años (5). Un análisis más reciente del SEER basado en datos de 2011-2016 muestra una mediana de edad en el momento del diagnóstico de LMA de 68 años (ver Ilustración 2) (5). En el Reino Unido, Canadá, Australia y Suecia, la mediana de edad notificada en el instante del diagnóstico oscila entre 63 y 71 años. Sin embargo, en India, Brasil y Argelia, la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 40, 42 y 45 años, respectivamente (5).

#### **2.1.3. Género y etnicidad**

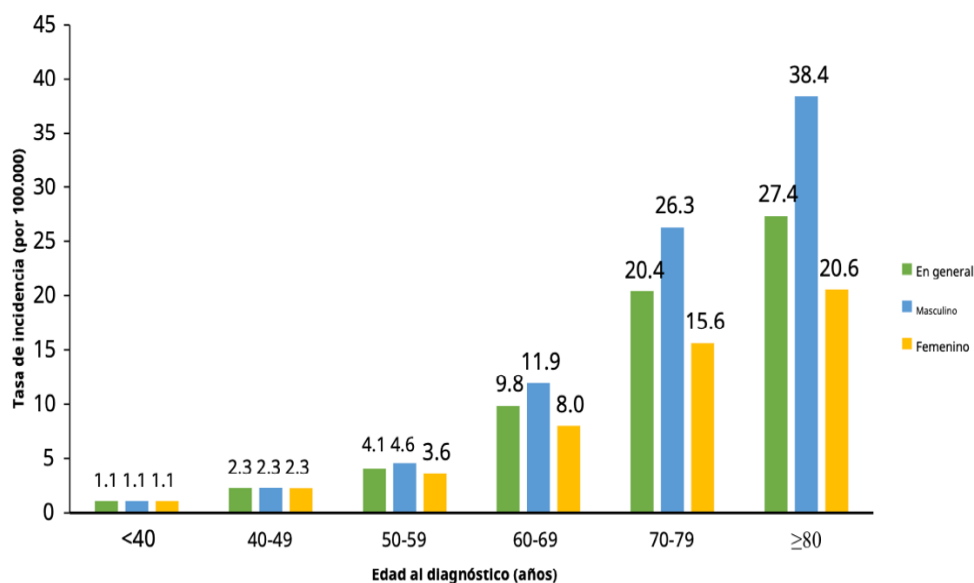
Desde el punto de vista epidemiológico, no hay grandes diferencias en cuanto a la etnia. La presentación de LMA es mayor en hombres que en mujeres. Los hombres tienen entre 1,2 y 1,6 veces más probabilidades de desarrollar LMA durante su vida, como lo demuestran estudios con base en la población en los EE. UU., el Reino Unido, Canadá,

Dinamarca, Australia y Argelia (5). A partir del 2016, los datos de SEER sugieren una incidencia ajustada por edad de 5,42 y 3,47 por cada 100 000 personas-año en hombres y mujeres respectivamente, como lo demuestra la Ilustración 1 (5). En comparación con los caucásicos, se informa que los afroamericanos tienen un grupo de menor incidencia (0,07 frente a 0,12 por cada 100 000 personas-año) de LMA asociada con la translocación entre los cromosomas 8 y 21  $t(8;21)$  o una inversión del cromosoma 16 ( $inv(16)$  o  $t(16;16)$ ), denominado específicamente leucemia mieloide aguda con factor de unión central (LMA-CBF) y considerado como un riesgo citogenético favorable. Además, se informa que las mujeres tienen una menor incidencia de LMA-CBF (0,09 frente a 0,14 hombres por cada 100 000 personas-año) (5).

Los estadounidenses de origen asiático tienen un menor riesgo de desarrollar leucemia que los de raza blanca (2). En los Estados Unidos, la LMA es más común entre los blancos no hispanos que entre los blancos hispanos, los afrodescendientes, los asiáticos y los isleños del Pacífico (2).

### ***Ilustración 3***

Incidencia de pacientes con leucemia mieloide aguda en los Estados Unidos por edad y sexo, 2011-2016 (datos del SEER, vigilancia epidemiología y resultados finales, que se basan presentación de noviembre de 2018)



En esta ilustración es posible observar al igual que en las anteriores el aumento de incidencia después de los 60 años, así como la mayor incidencia en hombres.

#### **2.1.4. Prevalencia**

Si la incidencia de LMA ha sido difícil de determinar en la comunidad internacional, más difícil es aún el cálculo de la prevalencia. De acuerdo con esta afirmación, los datos de SEER estimaron que había 61 048 personas que vivían con LMA (incluida la LPA) en los EE. UU. a partir de 2016 con una prevalencia de 19 personas por cada 100 000 habitantes (5). EL SEER de EE. UU. estimó 18.726 casos prevalentes de LMA en personas de 65 años o más a partir de 2016. Es más difícil estimar la prevalencia en pacientes jóvenes con LMA (5).

Al tomar en consideración el envejecimiento de la población mundial con la creciente incidencia de LMA, aproximadamente el 75 % de los pacientes con LMA en los EE. UU., tienen 65 años o más. Sin embargo, un estudio del Reino Unido de ocho registros de cáncer que abarcan más de la mitad de la ciudadanía informó que el 43 % de los pacientes con LMA tenían una edad > 65 años, mucho menos que lo informado en los EE. UU., aunque los métodos de estudio fueron diferentes. Es importante destacar que no parece haber distinción en la prevalencia entre hombres y mujeres hasta la edad de 65 años (5).

#### **2.2. Etiología**

La etiología de la LMA en su mayoría es de novo. Las asociaciones que se relacionan principalmente con LMA secundaria se originan del uso previo de tratamientos con quimioterapia, radiación o uso de químicos en la industria. Sin embargo, para este último, el consumo de alcohol o tabaco no tiene una asociación directa (5).

La perturbación genética de las células progenitoras hematopoyéticas es la base de la fisiopatología de la LMA, que favorece la clonalidad y malignidad de los mieloblastos inmaduros y provocan la hematopoyesis ineficaz (2,5). La LMA secundaria es una descripción inclusiva que surge del daño del ADN inducido por una exposición previa a la quimioterapia, radioterapia o agentes citotóxicos de la industria. Además, es posible tener LMA asociadas al SMD o las neoplasias mieloproliferativas previas (2). La LMA secundaria que actualmente se define principalmente con el riesgo citogenético y molecular asociado,

comprende cerca del 10 al 30 % de todas las LMA y el subconjunto de LMA relacionada con la terapia (principalmente alquilantes y antraciclinas), comprende aproximadamente del 7 al 15 % (5). Sin embargo, la proporción de casos de LMA que son verdaderamente secundarios es difícil de estimar dado un alto porcentaje probable de casos que surgen de SMD no diagnosticados (5).

### **2.2.1. LMA relacionada con la terapia**

LMA relacionada con terapia previa comprende del 10 % al 15 % de todas las LMA recién diagnosticadas, la incidencia de casos que muestran una relación con la terapia previa para otra enfermedad aumenta debido en parte por el aumento de sobrevivientes de cáncer. La *LMA relacionada con la terapia* ya no se considera una entidad de enfermedad, el término ahora se usa como un calificador de diagnóstico para las entidades de la enfermedad que se definen principalmente por su perfil genético (7).

Se ha pensado que estas neoplasias son la consecuencia directa de eventos mutacionales inducidos por la terapia citotóxica o la selección de clones resistentes a la quimioterapia. En general, estas LMA se asocian con lesiones genéticas adversas y más del 90 % muestran un cariotipo anormal. Hasta 75 % de los casos, típicamente se presenta de 5 a 7 años después de la primera exposición a agentes alquilantes o radiación (7).

La LMA asociada a quimioterapia previa se estima en 1 % al 3 % de los pacientes tratados por linfomas de Hodgkin, con una mediana de presentación de 2,6 a 4,6 años, principalmente asociado a uso de alquilantes, que también se observa en cáncer de mama. El riesgo principalmente se observa con el uso de ciclofosfamida, sin embargo, hay estudios donde esta relación no se encontró (5). Los inhibidores de la topoisomerasa II (como las antraciclinas, la mitoxantrona y el etopósido) se relacionan, específicamente con leucemia mielomonocítica aguda y leucemia monocítica aguda (5).

Las mutaciones somáticas en LMA secundaria al igual que en la LMA de novo se encuentran en aproximadamente en un 70 % (5). La mutación TP53 (proteína tumoral 53) es el gen mutado con mayor frecuencia en LMA asociado al tratamiento (alrededor del 35 % vs. 13 % observado en la LMA de novo). Otras mutaciones somáticas más comunes: son IDH1 (gen de isocitrato deshidrogenasa 1) (10 %), IDH2 (gen de isocitrato deshidrogenasa

2) (10 %), NRAS (oncogen del neuroblastoma, sarcoma en ratas) (10 %), FLT3 (gen de tirosina quinasa 3) (7 %), DNMT3A (mutación de ADN (citosina-5)-metiltransferasa 3 A) (7 %) y KRAS (mutación del oncogén viral del sarcoma de rata de Kirsten) (5 %) (5). Hasta el 30 % tiene un cariotipo complejo con mutación TP53 (5). El antecedente de alquilantes presenta con frecuencia monosomías 5 o 7 y del (5q) (delección del brazo largo del cromosoma 5) o del (7q) (delección del brazo largo del cromosoma 7), así como mutaciones en TP53, similar a lo observado con radioterapia (5).

### **2.2.2. Predisposición de línea germinal**

Una minoría de los casos presenta mutaciones de la línea germinal, aberraciones cromosómicas congénitas y síndromes de predisposición final, que puede generar blastos leucémicos principalmente al presentarse otras mutaciones somáticas con el paso del tiempo (2,5).

No se conoce el dato exacto de las LMA que surgen con predisposición de línea germinal. El síndrome plaquetario familiar (SPF) y la haploinsuficiencia GATA2 (factor de unión a GATA 2, un factor de transcripción) son las alteraciones que presentan mayor riesgo de LMA y es importante conocerlas para escoger donantes de médula ósea. El SPF tiene mutación del gen RUNX1 (factor de transcripción RUNX1), que es crítico para la hematopoyesis normal, esta mutación se detecta en aproximadamente el 10 % de los casos de LMA esporádicos y con frecuencia coexisten con mutaciones en reguladores epigenéticos (ASXL1 [factor de transcripción ASXL1], EZH2 [factor de transcripción EZH2], IDH2), genes del complejo del espliceosoma (SRSF2 [mutación del gen de SRSF2], SF3B1 [mutación del gen de SF3B1], así como los reguladores transcripcionales BCOR [mutación del gen BCOR] y PHF6 [mutación del gen de PHF6]) (1,5). Aproximadamente, el 35 % de los pacientes con SPF desarrollan LMA. Las mutaciones en GATA2 (ubicado en 3q21.3), relevante para la hematopoyesis, conducen a una haploinsuficiencia que confiere un riesgo del 6 %, 54 % y 63 % de SMD/LMA a los 10, 20 y 30 años respectivamente. La monosomía del cromosoma 7 es comúnmente observada y ASXL1 (mutación del factor transcripcional mielóide) es comúnmente comutado (5).

El síndrome de Shwachman-Diamond confiere un riesgo estimado para LMA/SMD del 11 % y el 36 % a los 20 y 30 años, respectivamente. La anemia de Fanconi, con riesgo

aproximado del 8 % de LMA y un 15 % de riesgo de LMA/SMD a la edad de 20 años. La anemia de Diamond-Blackfan presenta un aumento del riesgo de LMA cuantificado por una relación observada/esperada de 27.9 %. El síndrome de Kostmann aumenta el riesgo de LMA de por vida del 11 %-22 %. El síndrome de Bloom predice un riesgo de LMA de por vida cercano al 20 % (5).

De los pacientes con LMA con mutación en CEBPA (factor de potenciación de la unión CCAAT/enhancer-Beta), aproximadamente el 10 % corresponde a mutaciones de la línea germinal, con un aumento poco sorprendente en la incidencia con mutaciones bialélicas en CEBPA, por lo tanto, aproximadamente el 1 % de todas las LMA nuevas pueden relacionarse con una mutación CEBPA (5). Las mutaciones de la línea germinal en el factor de transcripción ETV6 (mutación del gen ETV6) (ubicado en 12p13), que es fundamental para la diferenciación mieloide, conducen a un síndrome conocido como trombocitopenia-5 y también se han asociado con un mayor riesgo de LMA, aunque no se han cuantificado definitivamente. En última instancia, el síndrome de Down confiere un riesgo de LMA a lo largo de la vida del 1 % al 2 % y un incremento de 150 veces en el riesgo de LMA a los 5 años en comparación con la población general (5).

### **2.2.3. Hematopoyesis clonal y leucemogénesis**

Los individuos sanos adquirirán mutaciones comúnmente asociadas con neoplasias malignas mieloides, que pueden estar presentes, pero que no son suficientes para desarrollar neoplasias mieloides malignas. Estas mutaciones son más frecuentes en pacientes mayores (5). Dicha hematopoyesis clonal se produce con una frecuencia alélica variable de  $\geq 2$  %, está se define como hematopoyesis clonal de potencial indeterminado o CHIP. Aun estando presentes no generan mielodisplasia ni citopenias (5). El gen mutado con mayor frecuencia como CHIP es DNMT3A, se detecta en el 60 %-70 %. Las mutaciones en TET2 y ASXL1 siguen a DNMT3A, seguido de TP53 en cuarto lugar, demostrado en uno de los estudios de secuenciación de exoma completo más grandes (5). En definición CHIP es benigno, no obstante este aumenta el riesgo de neoplasias malignas hematológicas, demostrado en los estudios dedicados más grandes que informaron HR (*hazard ratio*) de 11,1 y 12,9 (IC del 95 %: 3,9–32,6 y 5,8–28,7, respectivamente) en comparación con controles de esta edad en

un seguimiento de hasta 8 años (5). Todos los pacientes CHIP con TP53 y IDH1 o IDH2 desarrollaron LMA, la mediana de tiempo fue de 9,6 años (5).

#### **2.2.4. Exposiciones y LMA secundaria**

Las exposiciones ambientales/ocupacionales están asociadas con un mayor riesgo de LMA. El químico leucemógeno principalmente asociado es el benceno, caracterizado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como *carcinógeno para los humanos*. La exposición al benceno se ha relacionado con la monosomía 5, 6, 7 y 10, la trisomía 8, 9, 17, 21 y 22, mutaciones en RUNX1, RUNX3 (factor de transcripción RUNX3), MSH3 (proteína de reparación del ADN) y TP53 (5).

La exposición recurrente al formaldehído, encontrado principalmente en pesticidas, aumenta la probabilidad de anomalías cromosómicas. Sin embargo, no hay estudios que vinculen esta relación. Ningún pesticida específico se asocia consistentemente con un mayor riesgo. La mayoría puede tener una asociación en industrias que trabajen con benceno y tengan exposición crónica (5). Además, se observa un mayor riesgo de LMA entre las personas empleadas en la industria de la energía nuclear (5).

#### **2.2.5. Predisposiciones de estilo de vida**

En un gran metaanálisis de 26 estudios que agrupan 12971 pacientes con LMA, se concluye que la obesidad y el sobrepeso se relacionan con una mayor incidencia de LMA, con un RR (riesgo relativo) de 1,23, IC 95 % (1,12-1,35) con  $p < 0,001$  (8). El IMC (índice de masa corporal) alto no afecta significativamente la SG o la SLE para LMA no promielocítica (8).

Un factor de riesgo importante para el desarrollo de LMA es el tabaquismo. Se informa que en fumadores actuales y los exfumadores de al menos 1 paquete al día el  $RR = 1,40$ , (IC del 95 %: 1,22–1,60;  $p < 0,001$ ) y  $RR = 1,25$ , (IC del 95 %: 1,15–1,36;  $p < 0,001$ ), respectivamente en comparación con los no fumadores. Además, los estudios que investigan el papel del consumo de alcohol en la etiología de la LMA generaron resultados inconsistentes, sin asociaciones entre LMA y alcohol (1,5).

### **2.3. Patogénesis**

La leucemia se desarrolla a partir de mutaciones somáticas seriadas, en células madre y progenitoras hematopoyéticas con capacidad de autorrenovación y propagación del clon neoplásico. Estas conducen a un clon expandido de células que se manifiesta en sangre periférica o en sitios extramedulares (1).

Las translocaciones cromosómicas bien caracterizadas, como t(8:21) en el factor de unión al núcleo (LMA-CBF) dan como resultado la formación de proteínas quiméricas como (RUNX1-RUNX1T1 (factor de transcripción relacionado con Runt 1), que altera la maduración mieloide (4). Estudios de modelos animales plantean dos modelos de leucemogénesis, mutaciones de clase I que resultan en la activación de vías proliferativas que deben ocurrir junto con mutaciones de clase II que alteran la diferenciación hematopoyética normal para que se desarrolle la leucemia (4).

Las mutaciones comunes de clase I, como FLT3, K/NRAS, TP53 y c-KIT (proteína codificadora del receptor del factor de crecimiento derivado de células madre) se encuentran en 28 %, 12 %, 8 % y 4 % de los casos, respectivamente, también figura (STAT3) (factor de transcripción STAT3) en la estimulación de la proliferación y supervivencia celular. Las mutaciones notables de clase II incluyen NPM1(nucleofosmina 1) y CEBPA, que se encuentran en 27 % y 6 % de los casos, respectivamente y confieren un mejor pronóstico. Las alteraciones en los genes implicados en la regulación epigenética han surgido recientemente como una tercera clase de mutaciones, con efectos posteriores, tanto en la diferenciación como en la proliferación celular. Estos incluyen mutaciones en los genes que se relacionan con la metilación del ADN DNMT3A, TET2 (mutación del gen de TET2) e IDH-1 e IDH-2, que se encuentran en más del 40 % de los casos de LMA (4). Queda mucho por descubrir sobre el aporte de las mutaciones individuales, el comportamiento de la LMA depende de estas interacciones.

### **2.4. Características clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la LMA se producen por la acumulación de células mieloides malignas en la médula ósea, la sangre periférica y, con poca frecuencia, en otros órganos. En su mayoría se presenta como una combinación de leucocitosis y signos de

insuficiencia de la médula ósea, como anemia, trombocitopenia y leucopenia, demostrada en el hemograma (2,4). La fatiga, la anorexia y la pérdida de peso son quejas comunes. Por lo general, no se observan linfadenopatias ni organomegalias. Si no se trata, la muerte generalmente se produce dentro de los meses posteriores al diagnóstico como consecuencia de una infección o hemorragia principalmente (4).

La infiltración leucémica extramedular de las encías, la piel y otros tejidos blandos (sarcoma granulocítico), incluidas las meninges es menos frecuente (2). La hiperleucocitosis, definida como un recuento de leucocitos  $>100\ 000 \times \mu/l$ , puede conducir a la leucostasis por la oclusión de los capilares y, en última instancia, a la falla multiorgánica y la muerte. La lisis tumoral puede ocurrir en casos raros de LMA con una carga tumoral muy alta, que puede conducir a insuficiencia renal (2). La diátesis hemorrágica grave puede ocurrir en algunos pacientes, porque los blastos leucémicos pueden activar el endotelio vascular y causar hiperfibrinólisis(2). Esto sucede principalmente en pacientes con LMA promielocítica, por activación del factor tisular, con menos frecuencia en LMA monoblástica o monocítica por la sobreexpresión del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa, que puede generar sangrado intracraneal fatal (2).

## **2.5. Complicaciones**

### **2.5.1. Leucostasis**

La hiperleucocitosis puede inducir leucostasis, con compromiso del SNC (sistema nervioso central) y pulmonar. Además, lisis tumoral y coagulación intravascular diseminada (CID), se observa en el 5 % al 20 % de los pacientes con leucemia aguda, principalmente monocítica (9,10). Se define como leucocitos mayores que 100 000 por  $\mu/l$  en leucemias mieloides agudas y aumentan la morbilidad y mortalidad (9–11).

La leucostasis es una complicación de un órgano diana debida a obstrucción microvascular, hiperviscosidad, isquemia, tromboembolismo o hemorragia. En LMA puede ocurrir con más de 100 000 leucocitos por  $\mu/l$  y en casi todos con más de 400 000 leucocitos por  $\mu/l$ . Sin embargo, en la LMA M4 Y M5 (de la clasificación francesa-americana-británica) se puede presentar leucostasis con menos de 50 000 leucocitos por  $\mu/l$  y no existe una

correlación directa entre el número de leucocitos y el recuento de blastos con el desarrollo de leucostasis (9,10).

Debido a las tasas de mortalidad temprana de hasta el 50 % durante la terapia de inducción o 30 días después del diagnóstico. La hiperleucocitosis, especialmente si se complica con leucostasis, es una emergencia hematológica que requiere tratamiento inmediato con terapias citorreductoras (12).

Los órganos más afectados son el sistema nervioso central y los pulmones. Los síntomas de afectación del sistema nervioso central incluyen: confusión, mareos, cefalea, tinnitus, visión borrosa, somnolencia, estupor, delirio, coma, ataxia, déficit neurológico focal y hemorragia intracraneal. Las complicaciones pulmonares incluyen disnea, taquipnea, hipoxemia, hemorragia alveolar difusa e insuficiencia respiratoria (9,10). Otras manifestaciones incluyen isquemia aguda de la pierna, trombosis de la vena renal y priapismo (9).

La leucoaféresis en pacientes con leucostasis es una indicación de categoría I por el ASFA (Sociedad Americana de Aféresis) y se acepta como tratamiento de primera línea. La leucoaféresis profiláctica no ofrece ninguna ventaja adicional sobre la quimioterapia intensiva y la atención de apoyo, incluso en pacientes con síndrome de lisis tumoral. En cualquier paciente que muestre signos o síntomas de leucostasis, se debe iniciar una citorreducción urgente para reducir la gravedad de los síntomas, ya sea con agentes quimioterapéuticos o leucoaféresis, según la disponibilidad y rapidez necesarias (9,10).

Un estudio que busco el impacto pronóstico de la leucoaféresis en mortalidad temprana para síndrome de lisis tumoral y CID no pudo demostrar alguna influencia positiva de leucoaféresis en la supervivencia y la incidencia de complicaciones tempranas, como lisis tumoral y CID. Esto fortalece la decisión de no realizar leucoaféresis profilácticas (11).

### **2.5.2. Complicaciones infecciosas**

Los pacientes con leucemias agudas tienen mayor riesgo de infección, que aumentan la morbilidad y mortalidad asociadas (13). En pacientes con leucemia mieloide aguda las alteraciones cuantitativas y cualitativas de los neutrófilos predisponen a infecciones bacterianas, fúngicas y virales. La quimioterapia aplasante confiere un mayor tiempo de

neutropenia en LMA que aumenta el riesgo de infecciones. A pesar de los avances en los antibióticos y las profilaxis, los pacientes con LMA tienen riesgo de sufrir una infección mortal (13).

Las profilaxis antimicrobianas se utilizan para reducir el riesgo de infecciones. Durante el tratamiento intensivo de la LMA los pacientes experimentan exposiciones prolongadas a los antimicrobianos que provocan efectos adversos, interacciones farmacológicas, alteraciones de la microbiota intestinal y mayor riesgo de desarrollar microorganismos multirresistentes que aumentan los costos de atención y ameritan cambios en las estrategias de tratamiento (13,14).

Las nuevas terapias antimicrobianas son más dirigidas y la determinación del riesgo infeccioso se observa conforme se avanza en las investigaciones (13).

La neutropenia febril ocurre en más del 80 % de los pacientes con leucemia aguda, a pesar de las técnicas de detección de infecciones, la etiología se identifica en menos de 50 % de los episodios (13). La terapéutica empírica se utiliza en estos pacientes, sin embargo, no hay consenso sobre la duración del tratamiento cuando el paciente mejora y no se identifica un germen (13). Esto lleva a exposición prolongada a los antibióticos, lo que genera selección de gérmenes y resistencia. En los últimos años la evidencia del desescalamiento de antibióticos en pacientes con mejoría clínica sin identificar un germen ha ganado bastante aceptación (13).

Los pacientes con LMA tienen un riesgo aumentado de infecciones fúngicas invasivas, que aumentan la morbimortalidad. Los azoles son los agentes que más se utilizan para la prevención y el tratamiento de infecciones fúngicas, como el fluconazol, pero la aparición de candidas resistentes y su falta de actividad contra mohos limitan su uso. El posaconazol es un fármaco de segunda generación con actividad contra mohos y candidas resistentes que demostró reducir la tasa de infecciones fúngicas invasivas y mostrar beneficio de supervivencia, por lo que actualmente se recomienda como profilaxis primaria en pacientes que se someten a quimioterapia de inducción de remisión (13).

Según la literatura, la tasa de mortalidad asociada a la infección en estos pacientes es del 3 al 7.3 % durante la quimioterapia y la mitad de todas las muertes se atribuyen a

infecciones. Los bacilos gramnegativos y los hongos son los principales responsables de estas infecciones (14). El 95 % de los pacientes tiene al menos un episodio de neutropenia e infección durante la inducción, con un promedio de 1,4 infecciones en este periodo (14).

Las infecciones pueden pasar desapercibidas por el compromiso de la inmunidad. La terapia se puede ver comprometida por las comorbilidades existentes, el daño orgánico por infecciones o toxicidad asociada, ya sea por quimioterapia o por uso prolongado de antibióticos, que pueden retardar la recuperación y la continuación del tratamiento (14).

El riesgo de exposición antes de tuberculosis, toxoplasma y hepatitis B debe tomarse en cuenta, ya que estas infecciones pueden reactivarse durante el tratamiento o de forma aguda con la inmunosupresión (14). De ahí la importancia de un historial completo de exposición, pruebas serológicas y pruebas de tuberculosis antes de la quimioterapia, así como una evaluación de la necesidad de profilaxis. La detección y el tratamiento de infecciones virales crónicas como el VIH (virus de inmunodeficiencia humana adquirida) y la hepatitis B y C disminuirán el riesgo de complicaciones durante la quimioterapia (14).

### **2.5.3. Sangrado**

Los pacientes con LMA tienen trombocitopenia prolongada debido a las terapias citotóxicas que reciben y a sus trastornos subyacentes (15). A pesar de la administración de transfusiones de plaquetas profilácticas, los pacientes continúan con riesgo de hemorragia clínicamente significativa. Los datos históricos demuestran que el sangrado clínicamente significativo ocurre en aproximadamente el 20 % al 32 % de los pacientes trombocitopénicos con LMA (excluyendo a los pacientes con leucemia promielocítica) y en el 34 % al 58 % de los pacientes que se someten a TMO alogénico (15). Anomalías y defectos de la función plaquetaria, hiperleucocitosis, lesiones anatómicas, uremia, hipoalbuminemia, trasplante reciente de médula ósea, hemorragia reciente y hematocrito bajo son factores de riesgo asociados para sangrado en estos pacientes (15).

Dentro de las complicaciones del sangrado, las hemorragias del SNC, son las más temidas y las que aumentan la mortalidad de los pacientes (16). Pocos estudios han examinado la hemorragia intracraneal específicamente en pacientes con LMA recién

diagnosticada que reciben quimioterapia de inducción intensiva y transfusiones de plaquetas profilácticas durante la trombocitopenia con menos de 10 000 plaquetas x  $\mu\text{L}$  (16).

La mayoría de los episodios hemorrágicos graves ocurren durante la quimioterapia de inducción. Se informó que la hemorragia intracraneal ocurre en hasta el 6 % de los pacientes con leucemia aguda (16).

Un estudio de cohorte retrospectivo de Koschade *et al.*, incluyó a 423 pacientes con LMA recién diagnosticados (excluyendo la leucemia promielocítica aguda), que se sometieron a quimioterapia intensiva entre 2007 y 2019, evaluó los factores de riesgo, las características clínicas y los resultados de la hemorragia intracraneal (16). En este estudio, 17 de 423 pacientes (4 %) sufrieron hemorragia intracraneal durante la estancia hospitalaria y 4 pacientes (24 %) fallecieron directamente a causa de esta, a pesar de las transfusiones de plaquetas profilácticas de rutina (16). Estos pacientes tuvieron una supervivencia general afectada negativamente (mediana de SG, 20,1 frente a 104,8 meses) y era más probable que no continuaran con el tratamiento curativo (16). Los principales factores de riesgo fueron el sexo femenino, la trombocitopenia grave menos de 10 000 plaquetas x  $\mu\text{L}$  y la disminución del fibrinógeno (16).

#### **2.5.4. Lisis tumoral**

Los pacientes con LMA con hiperleucocitosis tienen riesgo de SLT (síndrome de lisis tumoral) espontáneo y aún más después del inicio de la terapia citorreductora (12). Este se caracteriza por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperkalemia por la rápida destrucción de las células tumorales que puede producir lesión renal y arritmias cardíacas. El SLT es raro en la LMA con desencadenantes mal definidos que en su mayoría se extrapolan de pacientes con neoplasias linfoides malignas (12).

Los informes sobre la incidencia de SLT en pacientes con LMA varían, con tasas de SLT del 3 al 17 % notificadas (12). Sin embargo, el riesgo de SLT en pacientes con LMA e hiperleucocitosis es mayor, con tasas de 26 a 50 % y 45 % que se informaron en pacientes con leucocitos de  $>50\,000/\mu\text{l}$  y  $>100\,000/\mu\text{l}$  en el momento de la presentación, respectivamente (12). En un estudio retrospectivo de 772 pacientes con LMA que se sometieron a quimioterapia de inducción para la LMA, se identificaron como factores de

riesgo para el desarrollo de SLT lactato deshidrogenasa elevada, ácido úrico  $>7,5$  mg/dl, creatinina  $> 1,4$  mg/dl y glóbulos blancos  $> 25\ 000/\mu\text{l}$  (12). Como era de esperar, el riesgo de SLT aumentó con el grado de elevación de leucocitos con pacientes que presentaban conteos de leucocitos  $>75\ 000/\mu\text{L}$  que tenían 5.8 (IC 95 %: 2.2–14.4) y 9.6 (IC 95 %: 4.4–17.6) probabilidades más altas para el desarrollo de SLT clínico y de laboratorio, respectivamente, en comparación con pacientes con leucocitos de  $\geq 25\ 000/\mu\text{L}$  (12).

## 2.6. Diagnóstico

La LMA se define con base en la inspección morfológica que revela un recuento de blastos mieloides de  $\geq 20\%$  de un conteo en 500 células de la médula ósea (MO) para alteraciones citogenéticas recurrentes el conteo de blastos es  $\geq 10\%$  (1,7). Los recuentos de blastos deben incluir mieloblastos, monoblastos/promonocitos y megacarioblastos, pero no monocitos anormales (1).

El historial médico debe revisarse para revelar signos de una enfermedad hematológica, exposición previa a radiación, quimioterapia o toxinas leucemogénicas como benceno e insecticidas organoclorados (1). Los datos de hemogramas previos al diagnóstico de LMA, son insuficientes para hacer un diagnóstico definitivo de LMA en asociación con SMD. Sin embargo, se debe tener en cuenta el antecedente de SMD o SMD/NMP (síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa) previos (1).

Se recomienda un aspirado de MO para citología inmunofenotipado, biología molecular, citogenética y una biopsia de trépano para histología en el momento del diagnóstico en pacientes con aspirado seco (1). La interpretación de los cambios morfológicos puede ser un desafío. La presencia de una anomalía genética recurrente anula las incertidumbres morfológicas que se puedan generar (1).

La citometría de flujo multiparámetro (MFC), utilizando un mínimo de seis colores y siguiendo un protocolo de citometría de flujo establecido, como los criterios de la European LeukemiaNet (ELN) para la clasificación de la leucemia inmunofenotípica. Es necesaria para el diagnóstico de entidades específicas, como la leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL), LMA no especificada (NOS) con diferenciación mínima y leucemia megacarioblástica aguda (1,2).

La clasificación citogenética debe basarse en la evaluación de al menos 20 metafases. Se informa un clon anormal solo si se identifican al menos 2/20 células con la misma anomalía cariotípica. El análisis del cariotipo puede pasar por alto aberraciones crípticas clínicamente significativas como MLL/ KMT2A (fusión de los genes MLL/KMT2A que interfieren en la regulación génica), inv(16), entre otras. Por esto, se recomienda el análisis complementario de hibridación *in situ* fluorescente y debe considerarse obligatorio cuando falla el análisis citogenético convencional (1).

Los fenotipos aberrantes pueden utilizarse posteriormente para detectar la enfermedad residual mínima. La LMA se confirma con la detección de al menos dos marcadores en mieloblastos: MPO (mieloperoxidasa), CD (antígenos de diferenciación celular), CD13, CD33, CDw65 y CD117. La MPO es la que tiene mayor especificidad mielóide (2). Al menos un marcador pan mielóide (CD13, CD33 y CDw65) está presente en >95 % de los pacientes con LMA, aunque los tres antígenos solo se detectan juntos en la mitad de los pacientes. Los antígenos linfoides se detectan en al menos 25 % de los individuos con LMA, el T CD7 en al menos 10 % al 30 % y el CD19 en al menos el 3 % de los pacientes (2).

Los estudios moleculares para detectar la presencia de mutaciones en el gen FLT3 (duplicación en tándem interna [ITD] o dominio de tirosina quinasa [TKD]) deben realizarse de inmediato para permitir el inicio oportuno de un inhibidor de FLT3. Algunos estudios moleculares adicionales para la detección de mutaciones en NPM1, PML-RARA (traslocación (15:17) que genera fusión de los genes PML-RARA), RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11 (fusión de genes CBFβ-MYH11 asociados al t(16:16) y doble CEBPA deben realizarse en el momento del diagnóstico debido a su importancia pronóstica. La presencia de mutaciones en TP53, RUNX1 y ASXL1 clasifica a los pacientes en el grupo de riesgo adverso ELN, por lo tanto, se recomienda la prueba. Además, se deben evaluar IDH1 e IDH2 en busca de mutaciones para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de los inhibidores farmacológicos cuando estén disponibles. Si está disponible, la secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés) de un panel de genes comúnmente mutados en la LMA brinda importante información pronóstica y terapéutica adicional (1).

La presencia de afectación extramedular debe evaluarse clínicamente, aunque su valor pronóstico es discutible. La afectación extramedular de LMA se encontró en el 17 % de los pacientes mediante tomografía por emisión de positrones (PET). Ante cualquier signo o síntoma neurológico, la punción lumbar debe llevarse a cabo cuando los blastos se reducen en la sangre periférica y debe realizarse una resonancia magnética (RM) craneal o una tomografía computarizada (TC) si la RM no está disponible (1).

Para un abordaje adecuado inicial de la LMA la NCCN (Red Nacional Integral del Cáncer) recomienda un abordaje adecuado con base en los siguientes puntos (17):

- Historia y examen físico completo, buscando datos de lesiones extramedulares, infiltración de SNC, así como antecedentes de exposición a químicos, ambientales (17).
- Hemograma completo, plaquetas, con panel metabólico completo y diferencial, ácido úrico, lactato deshidrogenasa (LDH) para identificar riesgo de lisis tumoral (17).
- Evaluación de B12 (vitamina del complejo B) y ácido fólico, para descartar déficit carenciales y contribuir a la hematopoyesis (17).
- Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno para identificar el riesgo de coagulopatía de consumo (17).
- Los análisis de biopsia y aspirado de MO, incluida la inmunofenotipificación por tinción de inmunohistoquímica (IHQ) + citometría de flujo y análisis citogenético (cariotipo + FISH) (17).
- Análisis moleculares (ASXL1, c-KIT, FLT3 [ITD y TKD], NPM1, CEBPA [bialélico], IDH1, IDH2, RUNX1, TP53 principalmente) (17).
- TC cerebral sin contraste, en caso de posible hemorragia SNC (17).
- Resonancia magnética en caso de sospecha de infiltración SNC (17).
- PET-CT (Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada) si se sospecha LMA extramedular (17).

- Punción lumbar en caso de alteración del SNC (17).
- Ecocardiograma en pacientes con antecedentes de cardiopatía, radiación a tórax previa (17).

## **2.7. Afección extramedular**

### **2.7.1. Sarcoma mielóide**

Es un tumor extramedular de células granulocíticas inmaduras asociadas a LMA, en casos raros puede presentarse en pacientes no leucémicos (18). Tiene un predominio masculino y puede darse a cualquier edad, se presenta principalmente en los ganglios linfáticos, piel, tejidos blandos, testículos, hueso, el peritoneo y el tracto gastrointestinal (18,19). Ocurre en asociación con LMA en su mayoría y afecta al 2,5 al 9.1 %. El sarcoma mielóide aislado tiene una incidencia de 2 casos por millón de habitantes (18). La mayoría de la literatura se restringe a reporte de casos, pequeñas series retrospectivas. Por lo tanto, el conocimiento clínico, presentación y tratamiento es limitado (18).

El diagnóstico es clínico, radiológico y con biopsia de tejido comprometido. Se prefiere resonancia magnética a TAC (tomografía axial computarizada) para lesiones de SNC y musculoesqueléticas. El PET ayuda en la localización de tumores, aumenta la detección de lesiones y ayuda a la planificación de la radioterapia y seguimiento (18,19).

La CMF, inmunohistoquímica y FISH, aumentan la precisión diagnóstica. El pronóstico es malo, los pacientes que no se tratan mueren en poco tiempo (19). El sarcoma mielóide aislado termina transformándose en LMA, en aproximadamente 12 meses. El asociado a SMD o NMP (neoplasia mieloproliferativa) tiene peor pronóstico, así como los que afectan el SNC y tejido linfático hematopoyético (18,19).

Al tratamiento lo limita la falta de ensayos controlados, este depende del tamaño, el sitio de afectación, edad del paciente, el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y el antecedente de tratamiento de LMA (18). El tratamiento es sistemático, ya que el 71 % al 100 % de los tratados solo con radioterapia o cirugía progresan a LMA (18). El esquema de tratamiento para LMA induce remisión en hasta el 65 %, con mediana de supervivencia global de 40 meses (18).

El impacto pronóstico de las personas con sarcoma mielóide aislada o sincrónica (con enfermedad medular) es controvertido. Muchos estudios respaldan una peor supervivencia global y libre de enfermedad en sarcoma mielóide aislado, otros estudios dicen lo contrario y apuntan a un peor pronóstico con enfermedad medular sincrónica, las conclusiones no permiten establecer algún impacto pronóstico independiente por la heterogeneidad de las poblaciones y los sesgos que surgen entre los distintos tipos de tratamiento incluido el TMO. Tampoco se estableció la variación específica del sitio del órgano en el pronóstico, pero se habla en algunos estudios de una mejor supervivencia en pacientes con afectación de órganos reproductivos o gastrointestinales, mientras que otros estudios no (19,20).

### **2.7.2. Infiltración a SNC**

La supervivencia general en leucemias agudas con infiltración de SNC es excepcionalmente baja debido a la posterior formación de tumores cerebrales, la infiltración es más común en la leucemia linfoblástica aguda que en la LMA, aunque las tasas de afectación para LMA pueden estar subestimadas (21).

Existe una única subpoblación de células leucémicas que es capaz de resistir en el nuevo microambiente (SNC) debido a su alta adaptabilidad. Estas entran en la aracnoides, migran y proliferan intensamente en el líquido cefalorraquídeo y, en consecuencia, se filtran en los espacios perivasculares y el parénquima cerebral (21). Además, el SNC es un sitio inmunológico privilegiado que también protege a las células leucémicas de la quimioterapia. El CD56/NCAM es la molécula de superficie más importante a menudo sobreexpresada por las células madre leucémicas que les ofrece la capacidad de infiltrarse en el SNC (21). La infiltración del SNC desde el punto de vista de la clínica es inespecífica, en la mayoría de los casos, esta es asintomática y de ahí la importancia de realizar diagnóstico de infiltración de SNC con citometría de flujo y análisis citológico del LCR (líquido cefalorraquídeo) (21).

La infiltración del SNC no diagnosticada en la LMA en adultos se relacionan con la falta de punción lumbar al diagnóstico de rutina, ya que se realizan solo cuando se manifiestan signos o síntomas del SNC. Es por esto por lo que en caso de hiperleucocitosis al diagnóstico, aún en ausencia de otros síntomas, se aconseja la realización de una evaluación de punción lumbar. Hay alguna relación entre la infiltración del SNC y

alteraciones citogenéticas específicas, como la inversión del cromosoma 16 y las anomalías del cromosoma 11 estas representan factores de riesgo para la leucemia del SNC (21).

La afectación del SNC durante el tratamiento de la LMA es poco común y su incidencia ha disminuido desde la incorporación de citarabina en dosis altas (21). En una revisión que comprendió datos de 3261 pacientes adultos inscritos en ensayos clínicos alemanes, se documentó afectación del SNC en el 0.6 % de los pacientes adultos en el momento de la presentación inicial y en el 2.9 % de los casos de recaída. Sin embargo, en los lactantes se identificó una posible afectación del SNC en el 29 % de los casos (21).

Un estudio italiano de Del Príncipe *et al.* se informaron los resultados de 103 pacientes con LMA sometidos análisis de LCR para encontrar el porcentaje de afectación del SNC, independientemente de los síntomas neurológicos, mediante análisis por citología convencional y citometría de flujo (22).

Las 103 muestras de LCR se examinaron mediante citología convencional, mientras que 95 (92 %) también se examinaron mediante CMF (22). En el momento del diagnóstico, 70 pacientes (68 %) tenían SNC negativo, mientras que 33 (32 %) tenían SNC positivo (22). En 11 de 33 (33 %), la infiltración del SNC se documentó por CC (citometría convencional) o CMF, en 21 (67 %) solo por CMF(22). La positividad del SNC se asoció significativamente con un fenotipo M4-M5 de la LMA con ( $p = 0,0003$ ) y con niveles altos de lactato deshidrogenasa ( $p = 0,006$ ) (22). Se encontró que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general (SG) a 5 años eran más cortas en pacientes con SNC+ que en aquellos con SNC- (18 % frente a 50 %  $p = 0.006$  % y 19 % frente a 46 %,  $p = 0,02$ , respectivamente) (22). Las muestras de LCR deben investigarse de forma rutinaria por CMF, ya que una cierta proporción de compromisos del SNC pueden pasar desapercibidos si el examen se basa exclusivamente en citología (22).

Las manifestaciones sintomáticas de la infiltración del SNC, aunque raras, suelen ser sutiles y se pueden atribuir a otras causas, como hiperleucocitosis, neuropatía, infecciones o metástasis del parénquima cerebral (21). En la mayoría de los casos, la afectación del SNC en la leucemia aguda es asintomática. Los síntomas y signos en un examen neurológico están presentes en la mitad de los pacientes con  $\geq 5$  leucocitos en LCR y el 80 % de los pacientes con leucocitos en LCR por debajo de este número no presenta ningún síntoma. Los síntomas

pueden ser: cefalea, pérdida del equilibrio, síncope, cambios de humor, convulsiones, náuseas/vómitos, papiledema visión doble, entumecimiento facial, sordera, ceguera y dificultades para tragar, dolor de espalda, debilidad en las piernas o los brazos, entumecimiento o dolor y pérdida del control de la vejiga (21). Otro síntoma raro es la aparición repentina de obesidad, que puede ser causada por la localización hipotalámica de las células leucémicas (21).

## **2.8. Clasificación y perfil citogenético, molecular**

### **2.8.1. Clasificación general**

La LMA representa un grupo heterogéneo de trastornos genéticamente distintos. La Clasificación de Consenso Internacional de LMA, que actualizó la cuarta edición revisada de la clasificación de LMA de la Organización Mundial de la Salud, introdujo cambios en los umbrales de blastos y nuevas entidades genéticas para definir la LMA, ampliando aún más el espectro de clasificación identificado por perfiles citogenéticos y mutacionales (ver la Tabla 1). Debido a su impacto primordial en el fenotipo y el resultado de la enfermedad, se priorizan las aberraciones genéticas al definir la clasificación de la enfermedad de LMA, con características predisponentes adicionales (que se relacionan con la terapia, SMD, SMD/NMP, predisposición de la línea germinal) anexados como calificadores del diagnóstico primario (7).

La actualización conserva muchos de los tipos de LMA definidos con anomalías genéticas recurrentes e incluye otras entidades que se relacionan genéticamente, esto permite una clasificación más definida (23). Aunque se reconoce la importancia de la terapia previa, antecedentes de neoplasias mieloides (es decir, SMD o SMD/NMP) o trastornos genéticos de línea germinal subyacentes que predisponen al desarrollo de LMA, la clasificación ahora identifica tales asociaciones como calificadores para el diagnóstico, en lugar sobre cómo categorías de enfermedades específicas para reducir la confusión causada por la superposición sustancial de las categorías anteriores. Se eliminan las categorías independientes anteriores de neoplasias mieloides que se relacionan con la terapia y LMA con cambios que se relacionan con la mielodisplasia (23).

La anterior categorización de LMA-MRC (leucemia mieloide aguda con cambios que se relacionan con mielodisplasia) intentaba identificar pacientes con peor pronóstico. Sin embargo, muchos de estos pacientes tenían alteraciones citogenéticas de bajo riesgo, lo que destaca la necesidad de refinamiento molecular, tomando también en consideración el traslape entre los cambios asociados a mielodisplasia y LMA relacionada con la terapia (23).

La LMA con TP53 mutado ahora se reconoce como una entidad separada dentro del grupo de neoplasias mieloides, se asocia típicamente con anomalías citogenéticas complejas y con un resultado pobre, ya sea de novo, como progresión de SMD o con antecedente de quimioterapia previa (23). Las mutaciones que se relacionan con la mielodisplasia confieren un pronóstico adverso. Por lo tanto, se mantiene una categoría de LMA con anomalías citogenéticas que se relacionan con la mielodisplasia, LMA con TP53 mutado y LMA con mutaciones genéticas que se relacionan con la mielodisplasia. Mutaciones de ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2 (gen que codifica la proteína Stromal Antigen 2), U2AF1 (gen que codifica región de empalme en el ARN) o ZRSR2 (gen que codifica proteína involucrada en empalme en el ARN) califican para un diagnóstico de LMA con mutaciones genéticas que se relacionan con la mielodisplasia (23).

Las clasificaciones de la cuarta edición revisada de la OMS incluyeron tres categorías específicas de LMA, sin tener en cuenta el porcentaje de mieloblastos en el entorno clínico apropiado: LMA con t(8;21), inv(16) o t(16;16) y leucemia promielocítica aguda con t(15;17). El ICC (International Consensus Classification) amplía las categorías que pueden diagnosticarse como LMA con <20 % de blastos para abarcar anomalías genéticas recurrentes adicionales, con al menos 10 % de blastos (23). Las categorías de LMA restantes conservan el requisito de presencia del 20 % o más. Los casos de SMD con 10 % a 19 % de blastos ahora se diagnostican como SMD/LMA. Estos casos se subclasifican como SMD/LMA con TP53 mutado, SMD/LMA con mutaciones genéticas que se relacionan con la mielodisplasia (SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR, STAG2), SMD/LMA con anomalías citogenéticas que se relacionan con la mielodisplasia o SMD/LMA, NOS (23,24).

Las categorías, sarcoma mieloide, neoplasias mieloides asociadas con el síndrome de Down y la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, no han cambiado. Las

leucemias agudas de linaje ambiguo no se abordaron, pero un grupo de trabajo del ICC informa sobre ellos por separado en el futuro (23).

Después de excluir todas las demás categorías genéticas, algunos casos permanecerán sin clasificar y seguirán siendo diagnosticados como LMA, NOS. Los subtipos morfológicos o citoquímicos de LMA, NOS que se utilizan tienen una importancia pronóstica limitada. Cabe señalar que la leucemia eritroide pura se asocia típicamente con mutaciones en TP53 y estos casos ahora se clasifican dentro de la categoría de LMA con mutaciones en TP53 (23).

Al tener un grupo de anomalías genéticas definitorias de LMA, se elimina el uso confuso del término LMA NOS que se basaba en la diferenciación (24). Esto ayudó a eliminar el requisito de más de 20 % de blastos en estas anomalías definitorias de LMA, excepto en BCR:ABL (fusión de los genes BCR:ABL producto de la traslocación t(9:22) y CEBPA (24).

Bajo la presencia de la mutación KMT2A (gen que codifica proteína lisina metiltransferasa 2 A), MECOM (gen que codifica proteínas que actúan como factores de transcripción) y NUP98 (gen que codifica proteínas de transporte celular) un recuento de blastos por debajo del 20 % es aceptable. La LMA con reordenamiento KMT2A es el nuevo término que reemplaza: “LMA con t(9;11) (p22;q23); KMT2A-MLLT3” (24).

Las mutaciones de RUNX1 en LMA se superponen con una gama tan amplia de características moleculares definitorias que se determinó que carecían de suficiente especificidad para definir un tipo de LMA independiente (24).

LMA definida por diferenciación, incluye casos que carecen de anomalías genéticas definitorias, este número disminuirá conforme se avance en los descubrimientos genéticos. Para este grupo de pacientes se incluye un marco integral actualizado de marcadores y criterios de diferenciación, armonizados con los de la leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) y la leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T tempranos (ETP-ALL) (24).

La leucemia eritroide aguda es un tipo distinto de LMA caracterizado por proliferación neoplásica de células eritroides con características de detención de la maduración y alta prevalencia de alteraciones bialélicas de TP53 (24). Generalmente, un

predominio eritroide  $\geq 80\%$  de elementos de la médula ósea, de los cuales  $\geq 30\%$  corresponde a proeritroblastos (24).

La leucemia megacarioblástica aguda (AMKL), que se presenta principalmente en niños con síndrome de Down y adultos. Esta requiere inmunofenotipado y detección de marcadores de diferenciación megacariocítica para el diagnóstico (24).

### **Tabla 1**

*Clasificación de la OMS de LMA actualización 2022 (24)*

---

#### **Clasificación de neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2022**

---

A. Neoplasias mieloproliferativas

B. Mastocitosis

C. Neoplasias mielodisplásicas

D. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

E. Leucemia mieloide aguda

E.1 LMA con alteraciones genéticas definidas

A. Leucemia promielocítica aguda con fusión PML: RARA

B. Leucemia mieloide aguda con fusión RUNX1::RUNX1T1

C. Leucemia mieloide aguda con fusión CBFβ::MYH11

D. Leucemia mieloide aguda con fusión DEK::NUP214

E. Leucemia mieloide aguda con fusión RBM15::MRTFA

F. Leucemia mieloide aguda con fusión BCR::ABL1 #

G. Leucemia mieloide aguda con reordenamiento KMT2A

H. Leucemia mieloide aguda con reordenamiento MECOM

I. Leucemia mieloide aguda con reordenamiento NUP98

J. Leucemia mieloide aguda con mutación NPM1

K. Leucemia mieloide aguda con mutación CEBPA #

L. LMA relacionada con mielodisplasia Ψ

M. LMA con otras alteraciones genéticas definidas

# Únicas alteraciones que requieren  $\geq 20\%$  de blastos

E.2 LMA definida por diferenciación

---

- 
- A. Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación
  - B. Leucemia mieloide aguda sin maduración
  - C. Leucemia mieloide aguda con maduración
  - D. Leucemia basófila aguda
  - E. Leucemia mielomonocítica aguda
  - F. Leucemia monocítica aguda
  - G. Leucemia eritroide aguda
  - H. Leucemia megacarioblástica aguda
- E.3 Sarcoma mieloide
- F. Neoplasias mieloides secundarias
1. Neoplasias mieloides secundarias a exposición a terapia citotóxica (LMA, SMD o SMD/NMP)
  2. Neoplasias mieloides secundarias a predisposición germinal (LMA, SMD, NMP o SMD/NMP)
- G. Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa
- H. Leucemias agudas de linaje mixto o ambiguo
1. Leucemia aguda de linaje ambiguo con anomalías genéticas definitorias
  2. Leucemia aguda de linaje ambiguo, definida inmunofenotípicamente
- I. Neoplasias de células histiocíticas/histiocíticas/dendríticas
1. Neoplasias de células dendríticas plasmocitoides
  2. Neoplasias de células de Langerhans y otras células dendríticas
  3. Neoplasias histiocíticas
- J. Síndromes genéticos tumorales con predisposición a la neoplasia mieloide
- 

Ψ e11. LMA relacionada con mielodisplasia (OMS).

Neoplasia con  $\geq 20$  % de blastos que expresan un inmunofenotipo mieloide y albergan anomalías citogenéticas y moleculares específicas asociadas con SMD, que surge de novo o después de un historial conocido de SMD o SMD/NMP (se excluyó terapia previa). El criterio morfológico se eliminó de la clasificación diagnóstica.

La Tabla 1 muestra la clasificación actual de LMA de la OMS, con las clasificaciones como descritas, la Tabla 2 muestra la última clasificación del consenso internacional con base en la clasificación de la OMS 2022.



**Tabla 2***Clasificación ICC 2022 (24)***Clasificación de LMA del International Consensus Classification (ICC) 2022•**1. Leucemia promielocítica aguda (LPA)  $\geq 10\%$ 

a. LPA con t(15;17) (q24.1;q21.2)/PML::RARA

b. LPA con otros reordenamientos RARA

Incluye LMA con t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA;

t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; t(11;17) (q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; cryptic inv(17q) o del(17) (q21.2q21.2)/STAT5B::RARA, STAT3::RARA; Otros genes rara vez se reordenan con RARA: TBL1XR1 (3q26.3), FIP1L1 (4q12), BCOR (Xp11.4).

2. LMA con t(8;21) (q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1  $\geq 10\%$ 3. LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11  $\geq 10\%$ 4. LMA con t(9;11) (p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A  $\geq 10\%$ 5. LMA con otros reordenamientos de KMT2A  $\geq 10\%$ 

Incluye LMA con t(4;11) (q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A;

t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A; t(10;11) (p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A;

t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A; t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL;

t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1 (ocurre predominantemente en la población pediátrica).

6. LMA con t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214  $\geq 10\%$ 7. LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EVI1)  $\geq 10\%$ 8. LMA con otros reordenamientos MECOM  $\geq 10\%$ 

Incluye LMA con t(2;3) (p11-23;q26.2)/MECOM::?; t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; t(3;12)(q26.2;p13.2)/

ETV6:MECOM; t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1.

9. LMA con otras translocaciones recurrentes raras  $\geq 10\%$  \*10. LMA con t(9;22) (q34.1; q11.2)/BCR::ABL1  $\geq 20\%$ 

La categoría de SMD/LMA no se utiliza para LMA con BCR: ABL1 debido a su superposición con la progresión de LMC, BCR: ABL1-positivo.

11. LMA con NPM1 mutado  $\geq 10\%$ 12. LMA con mutaciones en marco de bZIP CEBPA  $\geq 10\%$ 13. LMA y SMD/LMA con TP53 mutado [10 %-19 % (SMD/LMA) y  $\geq 20\%$  (LMA)]14. LMA y SMD/LMA con mutaciones genéticas que se relacionan con mielodisplasia [10 %-19 % (SMD/ LMA) y  $\geq 20\%$  (LMA)]: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2.15. LMA con anomalías citogenéticas que se relacionan con mielodisplasia [10 %-19 % (SMD/LMA) y  $\geq 20\%$  (LMA)]: cariotipo complejo ( $\geq 3$  anomalías cromosómicas clonales)

---

no relacionadas en ausencia de otra clase que defina anomalías genéticas recurrentes), del(5q) /t(5q)/ add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) o del(17p), del(20q) y/o anomalías clonales idic(X)(q13)

16. LMA no especificado de otro modo (NOS) [10 %-19 % (SMD/LMA) y  $\geq$ 20 % (LMA)]

17. Sarcoma mieloide

---

• (% blastos en SP o MO).

\* Alteraciones genéticas raras: t(1;3)(p36.3;q21.3)/PRDM16::RPN1; t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15::MR-TF1 (megacarioblástica); t(3;5)(q25.3;q35.1)/NPM1::MLF1; t(5;11)(q35.2;p15.4)/NUP98::NSD1; t(7;12)(q36.3;p13.2)/ETV6::MNX1; t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP; t(10;11)(p12.3;q14.2)/PI-CALM::MLLT10; t(11;12)(p15.4;p13.3)/NUP98::KMD5A; NUP98 y asociados; t(16;21)(p11.2;q22.2)/FUS::ERG; t(16;21)(q24.3;q22.1)/RUNX1::CBFA2T3; inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2.

### **2.8.2. LMA con Mutación TP53, LMA con mutaciones genéticas que se relacionan con la mielodisplasia y LMA con anomalías citogenéticas que se relacionan con la mielodisplasia**

Otro cambio importante en la clasificación es la eliminación de LMA con cambios que se relacionan con mielodisplasia. Más que el antecedente de SMD es la definición de alteraciones genéticas lo que determina este grupo (7).

La evidencia acumulada indica que, tanto desde una perspectiva clínica como molecular, la LMA y el SMD con mutación TP53 representan una entidad de enfermedad distinta. La mayoría de los casos con mutaciones en TP53 tienen cariotipos complejos y en aproximadamente la mitad, las mutaciones en TP53 ocurren en ausencia de otras alteraciones genéticas asociadas con la LMA. Clínicamente, estas neoplasias mieloides se asocian con un pronóstico muy precario. La presencia de una mutación patogénica en TP53 (en una fracción de alelo variante de al menos 10 %, con o sin pérdida del alelo TP53 salvaje) define la nueva organización LMA con TP53 mutado (7).

Los casos que carecen de la mutación de TP53, pero con mutaciones en ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2, se clasifican como LMA con mutaciones genéticas que se relacionan con la mielodisplasia, independientemente de cualquier antecedente de SMD. Estas mutaciones están altamente asociadas con la LMA después de SMD o SMD/NMP previos y confieren un pronóstico adverso incluso si ocurren en la LMA de novo, también abarca LMA con RUNX1 mutado (7).

La nueva categoría de LMA con anomalías citogenéticas que se relacionan con mielodisplasia ahora incluye casos clasificados como LMA-MRC debido a la presencia de hallazgos citogenéticos asociados a mielodisplasia, como cariotipo complejo, del (5q)/t(5q), -7/ del(7q), +8, del(12p), i(17q), -17, del(17p), del (20q). A pesar de esto, carecen de TP53 o mutaciones genéticas que se relacionan con mielodisplasia (7).

Todos los pacientes que presenten mutaciones que incluyan TP53 con o sin alteraciones de SMD, cambios genéticos o citogenéticos asociados a mielodisplasia con 10 % a 19 % de blastos se consideran LMA y deben tratarse como tales (7).

### **2.8.3. Predisposición de la línea germinal**

Cada vez más se reconoce que los individuos tienen una predisposición hereditaria de la línea germinal a las neoplasias malignas hematopoyéticas. El reconocimiento de tales predisposiciones hereditarias afecta el manejo del paciente, especialmente si se considera un TMO-alo y estrategias de vigilancia de la salud para el paciente y los familiares que comparten la variante causal (7).

Ciertos trastornos de la línea germinal están asociados con características específicas que es importante que las personas profesionales en Medicina reconozcan, aquellos asociados con defectos plaquetarios cuantitativos y cualitativos: ANKRD26 (gen que codifica proteína de repeticiones de anquirina implicada en la función de las células madre), ETV6 y RUNX1 y los asociados con disfunción de otros órganos: GATA2. Algunos trastornos se asocian solo con neoplasias malignas mieloides (por ejemplo, CEBPA), mientras que otros confieren riesgo a una variedad de neoplasias malignas hematopoyéticas y tumores sólidos (7).

Debido a que el plan de tratamiento para muchos pacientes con LMA incluye TMO-alo y los familiares son los donantes preferidos, las pruebas de alelos de riesgo de la línea germinal deben realizarse lo antes posible durante el manejo clínico. El uso de células madre hematopoyéticas de donantes portadores de RUNX1 y variantes CEBPA es prohibitivo. A pesar de esto, se carece de datos para la mayoría de los genes de predisposición y si alguna variante es permisiva para el trasplante (7).

### 2.8.4. Clasificación de riesgo

Desde 2017, han surgido nuevos datos que impulsaron la necesidad de ajustar la clasificación de riesgo del ELN. Además de la caracterización genética inicial, se destaca la importancia de la respuesta a la terapia inicial y la evaluación de la ERM temprana en la asignación de riesgos individuales (7).

**Tabla 3**

*Clasificación de riesgo ELN 2022 por genética al diagnóstico inicial*

<b>Categoría de riesgo</b>	<b>Anomalía genética</b>
<b>Favorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</li> <li>• Inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</li> <li>• Mutación NPM1, sin FLT3-ITD</li> <li>• BZIP en marco mutado CEBPA</li> </ul>
<b>Intermedio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutación NPM1, con FLT3-ITD</li> <li>• Tipo salvaje NPM1 con FLT3-ITD (sin lesiones genéticas de riesgo adverso)</li> <li>• T(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A</li> <li>• Anomalías citogenéticas o moleculares no clasificadas como favorables o adversas</li> </ul>
<b>Adverso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>• T(v;11q23.3)/KMT2A-reorganizado</li> <li>• T(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>• T(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP</li> <li>• Inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)</li> <li>• T(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-reorganizado</li> <li>• 25 o del(5q); 27; 217/abn(17p)</li> <li>• Cariotipo complejo, cariotipo monosomal</li> <li>• Mutación ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2</li> <li>• Mutación TP53a</li> </ul>

Fuente: ELN (7).

Para el FLT3, la proporción alélica de ITD ya no se considera en la clasificación de riesgo, en consecuencia, LMA con FLT-3 ITD (sin lesiones genéticas de riesgo adverso) ahora se clasifican en el grupo de riesgo intermedio, independientemente de la proporción alélica o la presencia concurrente de mutación NPM1. La LMA con mutaciones genéticas que se relacionan con la mielodisplasia ahora se clasifica en el grupo de riesgo adverso. Estas mutaciones, típicamente asociadas con la LMA después de una enfermedad hematológica previa, también son frecuentes en la LMA de novo e indican un riesgo adverso incluso en ausencia de anomalías citogenéticas que se relacionan con la mielodisplasia. La presencia de anomalías citogenéticas de riesgo adverso en LMA-NPM1 mutado, ahora se define como riesgo adverso (7).

Las mutaciones que afectan la región en cremallera de leucina de CEBPA confieren un resultado favorable, independientemente de si son bialélicas o monoalélicas. Por lo tanto, ahora se clasifican en el grupo de riesgo favorable. Las anomalías citogenéticas recurrentes adicionales, se incluyen en el grupo de riesgo adverso, que incluye t(3q26.2;v) que involucra al gen MECOM, t(8;16)(p11.2;p13.3) asociado con la fusión del gen KAT6A::CREBBP (gen regulador de expresión génica). Finalmente, los cariotipos hiperdiploides con múltiples trisomías (o polisomías) ya no se consideran cariotipos complejos ni de riesgo adverso (7).

Aunque numerosos informes han estudiado mutaciones en otros genes, por ejemplo, IDH1/IDH2 o DNMT3A (gen que codifica enzimas involucradas en el proceso de metilación del ADN), la evidencia actual aún no garantiza su asignación a un grupo pronóstico ELN distinto (7). En los marcadores: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2, por el momento, no deben utilizarse como marcador de pronóstico adverso si coexisten con subtipos de LMA de riesgo favorable (7).

Las alteraciones citogenéticas t(8:21), inv(16) que aparecen concomitantemente con mutaciones KIT o FLT3 se consideran de riesgo favorable.

Cariotipo monosómico se define como la presencia de dos o más monosomías distintas (excluyendo la pérdida de X o Y) o una sola monosomía autosómica en combinación con al menos una anomalía cromosómica estructural (excluyendo la LMA del factor de unión al núcleo). Cariotipo complejo se define como  $\geq 3$  anomalías cromosómicas que no se relacionan en ausencia de otras anomalías genéticas recurrentes que definan la clase, excluye

los cariotipos hiperdiploides con tres o más trisomías (o polisomías) sin anomalías estructurales (7).

### **2.8.5. Diferencia de las clasificaciones de riesgo entre el ELN 2017 y el ELN 2022, en una cohorte de vida real del grupo PETHEMA (grupo cooperativo de investigación de la hematología española)**

La secuenciación de próxima generación es necesaria para la estratificación precisa del riesgo genético de la leucemia mieloide aguda de acuerdo con las pautas (ELN) (25). Según la disponibilidad total de datos clínicos, citogenéticos y mutacionales de la cohorte de PETHEMA de la vida real, 546 pacientes tratados de forma intensiva se consideraron para la clasificación de evaluación de riesgo ELN. Se realizó un análisis separado en 379 pacientes tratados de manera no intensiva de acuerdo con las pautas del ELN. La mediana del tiempo de seguimiento para la cohorte global fue de 25,3 meses (25).

En los grupos de riesgo asignados según el ELN 2017, un 31.0 % pertenece a la categoría de riesgo favorable, el 24.7 % a la intermedia y el 44.3 % a la categoría de riesgo adverso. Aunque no se observaron diferencias significativas en la distribución del riesgo de acuerdo con la edad, los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) se clasificaron en su mayoría en el grupo de riesgo adverso. En los pacientes  $< 65$  años la clasificación de riesgo fue: favorable 33.7 %, intermedio 24.4 % y adverso 42.0 %: en los pacientes con  $\geq 65$  años la clasificación de riesgo fue: favorable 23.6 %, Intermedio 25.7 % y Adverso 50.7 % ( $P = 0,07$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la estratificación de grupos de riesgo según sexo (25).

En cuanto a la estratificación de riesgo ELN 2022, se clasificaron menos pacientes en los grupos de riesgo favorable (27.8 %) e intermedio (20.3 %), mientras que hubo un aumento de pacientes de riesgo adverso (51.8 %). Los pacientes de la categoría de riesgo adverso tenían un recuento de leucocitos más bajo ( $P < 0.001$ ) y menor porcentaje de blastos en médula ósea que los pacientes en las categorías favorable e intermedia (25).

La estratificación de riesgo de ELN de 2022 fue significativamente diferente entre pacientes con LMA más jóvenes y mayores. En los pacientes más jóvenes, los grupos de riesgo favorable e intermedio estaban sobrerrepresentados, mientras que el grupo de riesgo

adverso estaba predominantemente en pacientes con LMA de edad avanzada  $< 65$  vs.  $\geq 65$ , favorable 30.7 %-20.3 %, intermedio 21.6 %-16.9 % y adverso 47.7 %-62.8 %, respectivamente. Al comparar la estratificación de riesgo según el sexo, el 56.2 % de los pacientes varones se clasificó en la categoría de riesgo adverso frente al 46.2 % de las mujeres. En cambio, el 25.2 % de las mujeres se clasificó en la categoría intermedia frente al 16.6 % de los pacientes varones. Se observó una distribución similar en la categoría de riesgo favorable (27,3-28.6 %), respectivamente (25).

Entre los pacientes aptos para terapia intensiva, los de edad  $\geq 65$  años mostraron peor SG que los más jóvenes, independientemente de la clasificación de riesgo. En comparación con la clasificación de 2017, el 14.5 % de los pacientes aptos cambiaron el riesgo con la clasificación de 2022, lo que aumenta el grupo de alto riesgo de 44.3 % al 51.8 %. Un 3.7 % y 0.9 % de los pacientes con mutación FLT3 ITD se eliminaron de las categorías favorable y adversa de 2017, respectivamente, al grupo de riesgo intermedio de 2022. Se sugiere que el tratamiento con midostaurina puede ser un predictor de SG a 3 años (85.2 % con tratamiento vs. 54.8 % sin midostaurina). Un 8.6 % de los pacientes del grupo intermedio de 2017 se asignó al grupo de riesgo adverso de 2022 porque presentaban mutaciones que se relacionan con mielodisplasia (SMD). Los pacientes con una mutación relacionada con SMD no alcanzaron la mediana de SG, mientras que los pacientes con  $\geq 2$  mutaciones tenían una mediana de SG de 13,6 meses ( $P = 0,002$ ). Los pacientes con TP53 con o sin cariotipo complejo o  $inv(3)$  tuvieron un pronóstico sombrío (7,1 meses de mediana de SG) (25).

## **2.9. Tipos de mutaciones**

### **2.9.1. Mutación t(8:21)**

LA mutación t(8:21) se genera a partir de secuencias de fusión de translocación que codifican el dominio de unión al ADN del regulador maestro hematopoyético RUNX1 con el gen ETO (Eight-Twenty-One o RUNX1T1). La oncoproteína resultante, RUNX1/ETO, funciona como una versión negativa dominante de RUNX1 e interfiere con múltiples procesos celulares asociados con la diferenciación mieloide, la regulación del crecimiento y la estabilidad del genoma (26).

La anomalía t(8;21) se encuentra en aproximadamente el 5 %-10 % de todos los casos de LMA y en el 10 %-22 % de los casos de LMA con una maduración correspondiente a la clase M2 (27). La incidencia de LMA con anomalías citogenéticas favorables disminuye con la edad esto también es cierto para t(8;21) que es más común en pacientes más jóvenes y poco común en pacientes mayores de 60 años (27).

La incidencia de mutaciones de KIT en la LMA t(8;21) varía entre el 6 % y el 31 % en la mayoría de los estudios clínicos (27).

Para pacientes que reciben quimioterapia intensiva la presencia de t(8;21) generalmente se asocia con un riesgo relativamente bajo de recaída (27). Un informe que analizó los datos de supervivencia de 5876 pacientes con LMA (mediana de edad de 44 años), incluidos 421 pacientes con t(8;21) demuestra que la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo (5 años) para este subgrupo fue del 61 % y también se observó una supervivencia elevada similar en otros estudios (27).

### **2.9.2. NPM1**

Las mutaciones de nucleofosmina-1 (NPM-1) (> 95 % dentro del exón 12) ocurren en 30 % de los pacientes con LMA en general y entre 40 y 60 % de los pacientes con cariotipos normales. La NPM1 mutada se asocia con una mayor remisión completa (RC) (58 %-60 %), una mejor supervivencia general (SG, mediana de 16,2 meses) y una menor incidencia acumulada de recaídas con pronóstico favorable, particularmente en ausencia de FLT3 (28).

Las mutaciones concurrentes en FLT3-ITD ocurren aproximadamente con el doble de frecuencia en pacientes con NPM1 mutante en comparación con NPM1 salvaje (40.2 % frente a 13.7 %). Además, se observa NPM1 mutado en aproximadamente el 60 %-70 % de los casos con mutaciones en DNMT3A. NPM1 parece ser un marcador estable para la evaluación de ERM. Específicamente, la presencia de NPM1 mutante detectable después de un segundo ciclo de quimioterapia intensiva se identificó como el momento óptimo para la discriminación de ERM y se asoció con un riesgo de recaída (RR) del 82 % frente al 30 % en pacientes negativos. El aumento de los niveles de NPM1 mutante en la sangre periférica predijo de forma fiable la recaída entre los pacientes con RC morfológica, lo que sugiere un

papel futuro para las intervenciones específicas tras la detección de ERM para prevenir la recaída (28).

### **2.9.3. Mutación FLT3**

Aproximadamente, la mitad de los pacientes con LMA de novo tienen un cariotipo normal en la citogenética convencional. Los hallazgos genómicos permiten una mayor estratificación en grupos de alto o bajo riesgo (29). Los procesos de proliferación y diferenciación en la hematopoyesis, se llevan en parte por estimulación producida por ligandos de receptores de tirosina quinasa. Uno de los receptores implicado en este proceso es FLT3 que pertenece a la familia clase III de receptor tirosina quinasa, localizado en el cromosoma 13q12 y comprende 24 exones. Se ha visto que mutaciones en dicho gen se encuentran presentes en un alto porcentaje de pacientes con LMA y están involucradas como factor pronóstico de los pacientes (30). FLT3 se encuentra en forma monomérica no fosforilada. Al interactuar con su ligando, el receptor experimenta un cambio conformacional, formando un homodímero que inicia la activación del dominio tirosina quinasa, lo que conduce a la fosforilación de varios sitios en el dominio intracelular que posteriormente activan diferentes vías de señalización (30).

El gen de tirosina quinasa 3 relacionado con FLT3 es uno de los genes mutados con mayor recurrencia en la LMA y uno de los primeros descubiertos. Este gen codifica el receptor de tirosina quinasa transmembrana en células madre hematopoyéticas tempranas y células progenitoras y estimula la proliferación celular tras la activación. Mutaciones en FLT3 están presentes en alrededor del 30 % de los casos recién diagnosticados de LMA. Sin embargo, las aberraciones en FLT3 no son necesarias ni suficientes para el desarrollo de LMA son mutaciones conductoras, ya que ambos subtipos de FLT3, puede generar proteínas que permiten la activación de múltiples vías para una rápida proliferación (29). La mayoría de FLT3 son duplicaciones internas en tándem (ITD) dentro del dominio yuxtamembranoso (JMD) se observan en aproximadamente el 25 % de los casos de LMA, que dan como resultado un receptor que se activa de manera independiente del ligando y predice un mal pronóstico debido a una alta tasa de recaídas, una menor supervivencia general (SG) y una enfermedad más agresiva. Las mutaciones menos comunes en el dominio tirosina quinasa

(TKD) se observan en aproximadamente el 7 % de los pacientes y tienen un pronóstico incierto (29,30).

El FLT3 es importante en el impacto pronóstico de los pacientes con LMA. A pesar de esto, el ELN 2022 saca ya el FLT3 de la clasificación de riesgo adverso y lo coloca en riesgo intermedio. Esto se relaciona con el uso de inhibidores de FLT3, que son los que han causado el impacto en sobrevida similar a los pacientes de riesgo intermedio.

#### **2.9.4. CEBPA**

Las mutaciones del gen del factor de transcripción CCAAT/proteína de unión potenciadora alfa (CEBPA) se encuentran en aproximadamente el 10 %-20 % de los pacientes con LMA citogenéticamente normal, con mutaciones bialélicas (biCEBPA, más comúnmente en el dominio N-terminal y C-terminal en alelos separados) que representan aproximadamente el 50 %. La OMS reconoce biCEBPA como una entidad única y las pautas de ELN recomiendan la detección inicial de CEBPA debido al pronóstico favorable de las mutaciones de biCEBPA con la terapia estándar. Las mutaciones bialélicas de CEBPA se asocian con una SG mejorada y supervivencia libre de eventos en comparación con los demás tipos de LMA y el tratamiento estándar (28).

Un trabajo reciente ha destacado la heterogeneidad clonal dentro de las mutaciones CEBPA. Los pacientes con biCEBPA son más propensos a tener comutaciones en TET2 y GATA2 (observadas en ~30 % de los pacientes biCEBPA). Por el contrario, los pacientes con moCEBPA (mono alélico) tienen una mayor frecuencia de comutaciones en NPM1, FLT-3 ITD/TKD e IDH2. CEBPA no se recomienda como seguimiento de ERM (28). El ELN 2022 indica que solo las mutaciones en marco que afectan la región básica de la cremallera de leucina (bZIP) de CEBPA, independientemente de si ocurren como mutaciones monoalélicas o bialélicas, se han asociado con un resultado favorable (7).

Los pacientes con biCEBPA y moCEBPA comparten características biológicas similares. Los dos grupos tienen características citogenéticas y moleculares similares y albergan diferencias significativas en comparación con los pacientes con CEBPA-WT (tipo salvaje). Además, la comparación entre CEBPA mono y Bi alélicos, desde el punto de vista de respuesta a la inducción y negativización de ERM, son similares (31).

### **2.9.5. Mutación IDH1, IDH2 (genes de isocitrato deshidrogenasa)**

Las mutaciones de IDH1 y las mutaciones de IDH2 ocurren en el 6 %-10 % y el 9 %-13 % de los pacientes con LMA, respectivamente. IDH1 e IDH2 son enzimas metabólicas que usualmente catalizan la conversión de isocitrato en  $\alpha$  cetoglutarato. Sin embargo, las mutaciones en IDH1 e IDH2 codifican enzimas neomórficas que reducen el  $\alpha$ -cetoglutarato a R-2-hidroxiglutarato (2HG), un oncometabolito que promueve la proliferación celular independiente de citoquinas con diferenciación bloqueada. Estas modificaciones genéticas también pueden conducir a un aumento de las alteraciones epigenéticas, incluida la metilación de las histonas y el ADN, lo que puede afectar la diferenciación, así como otras modificaciones de la cromatina y un incremento de los efectos leucemógenos al inducir la dependencia de B Cell Lymphoma (BCL-2).(29).

La IDH2-R140 muestra una fuerte tasa de comutación con NPM1, mientras que IDH2-R172 ocurre independientemente de NPM1 y otras lesiones que definen la clase. En particular, esta última forma mutada se encuentra en solo el 1 % de los pacientes y constituye un subgrupo independiente (29).

### **2.9.6. Mutación TP53**

La proteína tumoral p53 (TP53) usualmente actúa como un gen supresor de tumores. Sin embargo, con frecuencia se inactiva por mutaciones sin sentido en el dominio de unión al ADN que conducen al despliegue de la proteína, disminución de la termo estabilidad y pérdida de la función de unión y transcripción del ADN. Las mutaciones de TP53 se encuentran en menos de 10 % de LMA de novo, del 5 % al 10 % de los SMD de novo, del 25 % al 30 % de los SMD que se relacionan con la terapia, hasta 70 % en pacientes con cariotipo complejo y se asocian con un mal pronóstico y una mediana de supervivencia de solo 5,4 meses. Además, son cada vez más frecuentes con estado de enfermedad recidivante o refractario (28,29). Los hipometilantes son el tratamiento preferido. A pesar de esto, solo dan como resultado tasas de RC del 20 al 30 % frente al 80.2 % en comparación con pacientes sin mutaciones de TP53, lo que representa una probabilidad significativamente mayor de enfermedad refractaria primaria con una mediana de SG de 6 a 12 meses (29).

Las pautas del ELN recomiendan la detección inicial de TP53 en el momento del diagnóstico para la estratificación del riesgo dadas sus implicaciones de mal pronóstico (28). Incluso en el entorno posterior al TMO-alo, los pacientes con mutaciones en TP53 experimentan una alta tasa de recaída y toxicidad, con medianas de SG de 8 meses, una SG al año del 35 % y una tasa de recaída del 53 % al año y sin evidencia del impacto del mantenimiento con azacitidina posterior al TMO (28). Las mutaciones de TP53 rara vez ocurrieron en pacientes sin cariotipo complejo, aproximadamente un (2.1 %) y la anomalía cromosómica 17p un (2.8 %) (32).

### **2.9.7. Inv 16**

La mutación inv(16) se informa en el 5 % al 8 % de los pacientes con LMA(33). Los blastos de LMA con inv(16) tienen una morfología mielomonocítica con gránulos basófilos inmaduros y se clasifican como LMA subtipo M4-con eosinofilia (33).

En la hematopoyesis adulta, la expresión de CBFb-SMMHC desregula la diferenciación hematopoyética multilinaje. La inhibición de esta mutación sería clave en el tratamiento de la LMA. A pesar de esto, aún no se cuenta con un tratamiento específico (33).

La supervivencia de los pacientes con LMA inv(16) es más alta que la de los pacientes con otros subtipos de LMA. Entre el 30 % y el 40 % de los pacientes todavía recaen y mueren a causa de la enfermedad, lo que sugiere la necesidad de desarrollar mejores estrategias terapéuticas (33).

### **2.9.8. Mutación 11q23**

Las anomalías citogenéticas recurrentes en el cromosoma 11q23 que involucran el gen de la leucemia de linaje mixto (MLL) en el 3 %–4 % de los pacientes adultos con LMA con más de 60 genes involucrados de translocación de 11q23 (34). MLL codifica una histona metiltransferasa que es fundamental para mantener la expresión génica durante el desarrollo embrionario y la hematopoyesis. Estas regulan positivamente la transcripción génica, lo que lleva a la transformación leucémica (34).

Debido a que los casos de LMA en adultos con anomalías 11q23 son raros, las características clínicas y la importancia pronóstica de las anomalías distintas de t(9;11) no se conocen bien (34).

Un estudio de Chen *et al.* analizó 148 pacientes con 11q23 donde concluyen que los pacientes presentaron a una edad más temprana y con un mayor porcentaje de blastos en la médula ósea (34). Además, se dio una asociación con deleciones de los cromosomas 5q, 7q o cariotipos complejos (34). Asimismo, el TMO en la primera remisión tuvo un beneficio significativo para mejorar la SG ( $P < 0.001$ ) y la supervivencia libre de recaídas ( $P < 0.001$ ) en pacientes con LMA y anomalías 11q23 (34).

### **2.9.9. Cariotipo normal**

La leucemia mieloide aguda con cariotipo normal tiene alta heterogeneidad. La implicación del panorama inmunogénico en el pronóstico de los pacientes con LMA y cariotipo normal ha permanecido en gran medida difícil de alcanzar (35).

De todos los casos de LMA, 40 %-50 % tiene un cariotipo normal (35). Se identificaron genes expresados de forma aberrante y la evaluación de su valor predictivo para la supervivencia de pacientes con LMA con cariotipo normal (35). Los genes como neurocaldina delta, proteína de unión a MAPK 1 (proteína quinasa regulada por señalización), copina 3 y factor de transcripción de la familia RUNX 1 proporcionan referencias adicionales para predecir el pronóstico de pacientes con cariotipo normal. Ahn *et al.* informaron que, en pacientes con cariotipo normal, la presencia de cromatina mutada, genes de empalme de ARN o ambos se asoció con una supervivencia deficiente (35). Los pacientes con cariotipo normal en LMA, muestran marcadas diferencias en términos de pronóstico (35). Las alteraciones de los genes que se relacionan con el sistema inmunitario indicaron que varias respuestas inmunitarias/inflamatorias, como la interleucina (IL)-10, IL-15, el receptor tipo Toll (TLR)8 y TRAIL (factor de necrosis tumoral relacionado con la apoptosis), están involucradas en la proliferación y diferenciación de las células de LMA que tienen un impacto pronóstico en los pacientes con cariotipo normal (35). Si bien identificar este tipo de alteraciones en pacientes con cariotipo normal puede tener un impacto en la toma de decisiones en cuanto al tratamiento, aunque hay estudios que evidencian alguna relación

con esta clase de alteraciones y riesgo adverso, son necesarias más investigaciones para establecer un impacto directo en la elección del tratamiento.

### **2.9.10. Cariotipo adverso**

Se designa para describir cariotipos con múltiples anomalías citogenéticas que no se relacionan. En la LMA se presenta, entre el 10 y el 14 % de todos los pacientes y hasta el 23 % entre los pacientes mayores de 65 años (36).

Dichos casos se identifican como cambios que se relacionan con mielodisplasia en la clasificación de la OMS. El mayor beneficio de la supervivencia en estos pacientes se obtiene del TMO-alo y se recomienda como tratamiento de consolidación una vez alcanzada la remisión completa (32). Este desafortunadamente, también se asocia con una alta tasa de recaída y más de la mitad de los pacientes recaen en los primeros 2 años (32).

El grupo de riesgo desfavorable incluye cariotipo complejo, inv(3) o t(3;3), t(6;9), t(6;11), t(11;19), del(5q) y monosomía de los cromosomas 5 o 7 (32). Este grupo incluye LMA con citogenética compleja y cariotipo monosómico (32). Estos tienen tasas de remisión completa mucho más bajas que varían entre 45 % y 55 % y una supervivencia a 5 años de solo 10 a 20 %, cuanto más mutaciones adversas se sumen al cariotipo complejo la posibilidad de remisión y de sobrevida disminuyen (32).

Por lo general estos pacientes tienen un pronóstico adverso, que requiere tratamientos experimentales para inducir la remisión. A pesar de esto, su pronóstico es pobre (32).

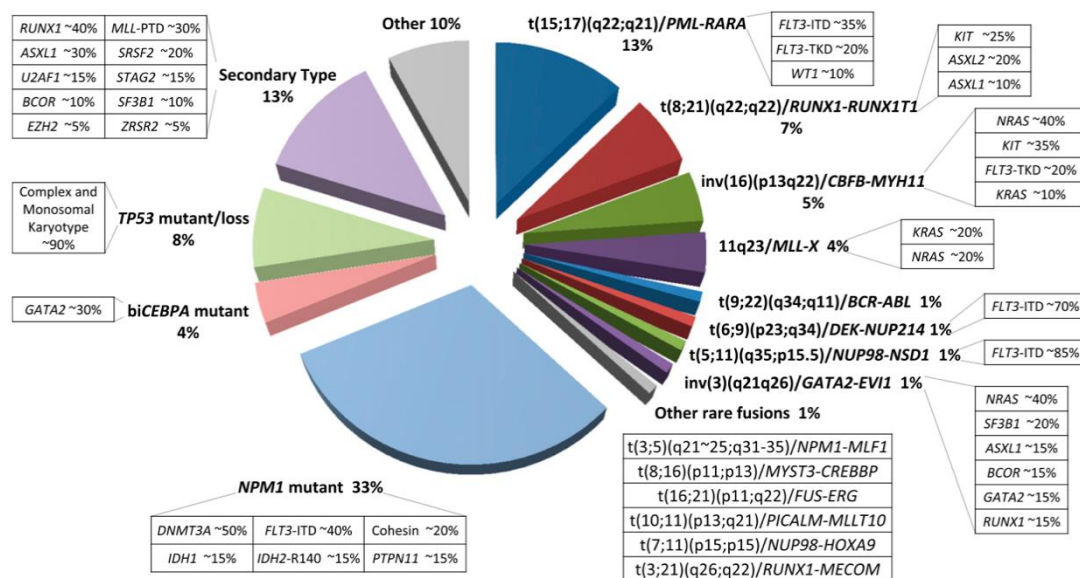
Breems *et al.* propusieron el concepto de cariotipo monosómico definido por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas separadas o una monosomía más una o más anomalías estructurales (32). La frecuencia general de monosomías en la LMA varía del 6 al 10 % y se ha informado hasta un 20 % en pacientes con LMA mayores de 60 años (32). Los cromosomas más comunes perdidos en monosomías incluyen 5 y 7, otras monosomías frecuentes incluyen los cromosomas 17, 18, 16, 5 y 3 (32).

Los pacientes con monosomías tienen un peor pronóstico que los pacientes con cariotipos complejos, pero sin monosomías, con estudios que demuestran supervivencia

global a los 4 años del 4 %, en comparación con el 21 % de los pacientes con otros cariotipos desfavorables, no obstante sin monosomías (32).

#### Ilustración 4

Distribución de subconjuntos de LMA definidos citogenética y molecularmente que se presentan en adultos más jóvenes (36)



Fuente: Grimwade *et al.* (2016).

El gráfico anterior resume los porcentajes de presentación citogenético y molecular en adultos más jóvenes. Esto como complemento a las diferentes mutaciones más frecuentes analizadas previamente (37).

### 2.10. Factores pronósticos

La edad en el momento del diagnóstico tiene una influencia significativa en la probabilidad de supervivencia a largo plazo de los pacientes con LMA. Los pacientes diagnosticados con LMA antes de los 40 años tienen una SG estimada a 5 años del 58.2 %. A pesar de esto, se observa una disminución de aproximadamente el 10 % en la SG a 5 años con cada década de vida en aumento (hasta un preocupante 0.4 % para los pacientes diagnosticado a una edad > 85 años). Otro ejemplo claro e informativo del marcado efecto de la edad en el instante del diagnóstico en la supervivencia de la LMA es la observación de que los diagnosticados antes de los 40 años tienen una SG a 2 y 5 años de 66.9 % y 58.2 %,

respectivamente, que es más de cinco veces que para aquellos diagnosticados a los 65 años o más.

La LMA secundaria y la asociada al tratamiento son entidades biológicamente distintas con una supervivencia inferior en contraste con la enfermedad de novo. Otros estudios informaron una SG media tan baja como 6,7 meses para LMA-t y una SG estimada a 1 año del 33 %. Dos grandes estudios europeos retrospectivos de pacientes con LMA demostraron que, independientemente de la edad, el género y las anomalías citogenéticas, un diagnóstico de LMA secundaria y LMA relacionada con el tratamiento predice una respuesta inferior a la terapia convencional y, en última instancia, una peor SG en pacientes con LMA (5).

Los datos sobre el papel pronóstico del nivel socioeconómico son inconsistentes. A pesar de esto, los pacientes con un ingreso familiar más bajo, que residen en un área de mayor nivel de pobreza o aquellos con seguros médicos con poca cobertura tienden a tener una peor supervivencia (5).

Un estudio de Sasaki *et al.* de 3738 pacientes evaluó la mortalidad temprana y los factores de riesgo asociada con esta. La lactato deshidrogenasa mayor que dos veces el límite superior normal, creatinina mayor que 1,3 mg/dl, bilirrubina total mayor de 1,3 mg/dl y ácido úrico mayor que 10 mg/dl contribuyen al aumento de mortalidad en quimioterapia intensiva, así como la leucocitosis mayor que 50 000 y la presencia de neumonía. Todos se relacionan con la carga leucémica inicial, la invasión de órganos y el compromiso de la médula, a los cuales se les asigna un puntaje y un riesgo de mortalidad asociada al tratamiento intensivo (38).

El IMC es un factor de riesgo controvertido para LMA. Algunos estudios de Japón en adultos con terapia 7 + 3 clasificados con IMC de <25 y >25, analizaron la eficacia y toxicidad de tratamiento y la supervivencia en cada grupo en un total de (369) pacientes. Los pacientes con un IMC de >25 mostraron una mejor tasa de remisión completa (86,1 % vs. 76.5 % con IMC <25) y una supervivencia global a 3 años (62,5 % vs. 50.1 %) PAG 0,012 respectivamente (39).

Los pacientes que reciben más quimioterapia de inducción por su IMC mayor tienen igual riesgo de infección que los pacientes con IMC <25 %. Además, este se asoció con un riesgo de mortalidad temprana (39). El estudio reveló que el IMC era un factor de pronóstico independiente para SG, pero no afectó a la SLE (39).

Para los pacientes que van a TMO, en un estudio Japonés de 113 pacientes el IMC basal afectó los resultados de la supervivencia después del TMO-alo, independientemente de otras características clínicas. El IMC con valor de corte de menos de 21,5 kg/m<sup>2</sup> es indicativo para intervenciones nutricionales. Además, los pacientes con IMC de < 18,5 kg/m<sup>2</sup> tenían tasas de supervivencia a 5 años más bajas que aquellos con IMC normal o altos (40).

Brauer *et al.* realizan un estudio de 662 pacientes con LMA, sometidos a TMO-alo, donde observan que los pacientes obesos al diagnóstico tienen una mortalidad sin recaída más alta y una SG más corta posterior al TMO, observados en todos los grupos de riesgo del ELN 2017. La pérdida de peso durante la quimioterapia hasta el TMO de al menos 2 puntos del IMC fue un predictor de mortalidad sin recaída más alto y SG más baja, solo en los pacientes obesos esta variabilidad del IMC no produjo resultados adversos (41). Dentro de las características clínicas de esta variabilidad del IMC se encuentran pacientes que tienen un IMC mayor en el momento del diagnóstico, mayor edad, no hay diferenciación entre los grupos en cuanto a la clasificación de riesgo, el ECOG, la ERM o el índice de comorbilidad del TMO (41).

Los cambios citogenéticos y moleculares constituyen uno de los factores pronóstico más fuerte para RC y SG en LMA. En consecuencia, los casos de LMA se pueden estratificar en grupos de riesgo de pronóstico favorable, intermedio o adverso en función únicamente de su perfil citogenético.

Los hallazgos citogenéticos son los factores pronósticos más importantes. Los pacientes con t(15;17) tienen un pronóstico excelente ~85 % curados (es decir, remisión a largo plazo), aquellos con t(8;21) o inv(16)/t(16;16) tienen un buen pronóstico (~55 % de curación) y los pacientes citogenéticamente normales tienen un pronóstico intermedio (~40 % de curación). Los pacientes con cariotipo complejo, t(6;9), inv(3) o monosomía 7 (-7) tienen muy mal pronóstico (2).

La detección de enfermedad residual mínima mediante citometría de flujo o biología molecular es un predictor independiente de recaída y supervivencia (4). Según algunos factores como edad avanzada, comorbilidades, estado funcional y experiencia en leucemia, la mortalidad temprana con quimioterapia intensiva a 4 semanas puede oscilar en menos del 5 % y más del 40 % (38).

### **2.10.1. Pronóstico molecular**

Los marcadores moleculares resultan útiles, tanto para el pronóstico como para el seguimiento de enfermedades (28). Metzeler *et al.* evaluaron la información genética de 664 pacientes con LMA para identificar las mutaciones del gen impulsor, destacaron muy bien la importancia pronóstica y la heterogeneidad molecular de la LMA (28). Aquí diez genes mutaron en más del 10 % de los pacientes y se identificó una mutación impulsora en el 97 %. Los pacientes de riesgo intermedio albergaron más mutaciones (mediana de 4 mutaciones impulsoras) que los pacientes de riesgo favorable o adverso, al igual que los pacientes con LMA secundaria (28). Los pacientes con mutaciones en NPM1 o biCEBPA mejoraron la SG en comparación con los pacientes con mutaciones en DNMT3A, RUNX1, ASXL1, SRSF2, TP53, BCOR, U2AF1 y SF3B1 (28). Las mutaciones en DNMT3A y RUNX1 se asociaron con una supervivencia inferior en pacientes más jóvenes (edad < 60), pero no en pacientes mayores (28). Las mutaciones en NPM1, DNMT3A y FLT3-ITD se encontraron en tasas más altas en pacientes con citogenética de riesgo intermedio, lo que destaca la compleja interacción citogenética y molecular de la LMA (28).

Los pacientes con LMA menores de 65 años con un cariotipo favorable con quimioterapia estándar tienen tasas de remisión completa que varían entre un rango de 85 % y 90 % y una SG a 5 años de 50 % al 60 % (32). Los pacientes con LMA con citogenética de riesgo intermedio tienen tasas de remisión completa significativamente peores, entre 65 % y 75 % y una supervivencia a 5 años de 35 a 45 % (32). El grupo de riesgo desfavorable tienen tasas de remisión completa mucho más bajas que varían entre 45 % y 55 % y una supervivencia a 5 años de solo 10 a 20 % (32).

### 2.11. Enfermedad residual medible

La evaluación de ERM en LMA se usa para proporcionar una metodología cuantitativa para establecer un estado de remisión más profundo, refinar la evaluación del riesgo de recaída después de la remisión. Esto permite identificar una recaída inminente para permitir una intervención temprana y como criterio de valoración sustituto para acelerar las pruebas y la aprobación de fármacos (7).

En la actualidad las dos metodologías más evaluadas son ERM basado en citometría de flujo multiparamétrico (CFM-ERM) y ERM molecular (Mol-ERM) evaluado por qPCR (7). Las tecnologías exploratorias emergentes son la secuenciación de próxima generación (NGS) y dPCR (reacción en cadena de polimerasa digital), más costosas y aún no bien estandarizadas (7).

El grupo de trabajo de ERM del ELN evaluó la estandarización y armonización de la ERM de manera continua y actualizó las recomendaciones de 2018 en función de desarrollos significativos en el campo (42). Todas las recomendaciones se clasifican por niveles de evidencia y acuerdo a los principales cambios en especificaciones técnicas (42).

Este grupo de trabajo incluye el uso de ERM como punto final de pronóstico, para pruebas de drogas, selección de la técnica, material y puntos de tiempo apropiados e implicaciones clínicas de la evaluación de ERM. Se dan recomendaciones técnicas para el análisis de ERM de flujo y molecular, lo que proporciona umbrales y define la respuesta con ERM, esto ayuda a detallar cómo se deben informar y combinar los resultados de ERM si se utilizan varias técnicas (42).

La detección de ERM por cualquier método durante la remisión morfológica después de la quimioterapia estándar es un fuerte factor pronóstico para la recaída posterior y supervivencia más corta en pacientes con LMA (42).

Un resultado de prueba de ERM *positivo* o *negativo* se refiere a la detección o no de una enfermedad medible por encima de umbrales específicos que pueden variar según el ensayo y el laboratorio (42). Es importante reconocer que un resultado negativo de MRD no necesariamente indica erradicación de la enfermedad, sino una enfermedad por debajo del umbral del ensayo en la muestra analizada y se puede experimentar una recaída (42).

Se continúa recomendando la integración del inmunofenotipo diagnóstico asociado a la leucemia (LAIP) y los enfoques de inmunofenotipo aberrante diferente del normal (DfN) para permitir el seguimiento de clones leucémicos emergentes (42).

El objetivo de este seguimiento es el reconocimiento de poblaciones anómalas ya establecidas al diagnóstico, para diferenciarlas de nuevas poblaciones emergentes. Así se identifica el inmunofenotipo ya conocido y, eventualmente, un nuevo subtipo de blasto leucémico que ayuda a detectar los umbrales de enfermedad (42).

La implementación de un conjunto mínimo de tubos/fluorocromos es un requisito previo para la ERM armonizada, incorpora los marcadores básicos de ERM CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7 y HLA-DR para evaluar todas las muestras. Además, se favorece la adición de CD38 siempre que sea posible, ya que agrega especificidad a ciertos inmunofenotipos leucémicos aberrantes, particularmente para el CD34, CD38, cuando los marcadores como CD56, CD7 y otros, como CD45RA, designados como marcadores de células madre leucémicas, se expresan de manera aberrante (42). En casos con un componente monocítico, también pueden ser relevantes marcadores adicionales como CD64, CD11b y CD4) (42).

El estándar para determinar la negatividad de MFC-ERM es la adquisición de  $> 500\ 000$  células CD45 y  $\geq 100$  células en el compartimiento de blastos (42). Se debe calcular el límite inferior de detección (LLOD) y el límite inferior de cuantificación (LLOQ) por sus siglas en inglés para la interpretación de resultados (42). La positividad de MFC-ERM se define como  $\geq 0.1\ %$  de células que expresan CD45 con el inmunofenotipo diana (7).

Para ERM molecular, se utilizan las técnicas de qPCR y dPCR (42). Estas deben alcanzar un límite de detección de al menos  $10^{-3}$ . Puede usarse sangre periférica o médula ósea, aunque la sensibilidad en la sangre es generalmente menor en un orden de magnitud en comparación con la médula ósea. Las anomalías que se relacionan con la leucemia adecuadas para el monitoreo de qPCR incluyen mutaciones NPM1; CBFβ::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A::MLLT3, DEK::NUP214, BCR::ABL1 genes de fusión y expresión WT1 (tumor de Wilms 1) (42). La validación es más robusta para mutación NPM1, así como CBFβ::MYH11 y RUNX1::RUNX1T1- LMA positivo (7,42).

Las recomendaciones clínicas del ELN 2021 para ERM más destacadas son las siguientes:

Se debe evaluar la ERM para refinar el riesgo de recaída en pacientes que logran remisión morfológica, con recuperación hematológica total o parcial (42).

Para pacientes con mutaciones NPM1, LMA FBC (RUNX1-RUNX1T1 o CBFβ-MYH11) o LPA (PML-RARA) se recomienda evaluación de ERM por qPCR o dPCR (42). Los pacientes que no presentan mutaciones citogenéticas recurrentes molecular deben ser monitorizados por ERM por MFC (42). No hay datos suficientes para recomendar NGS-ERM como una técnica independiente (42).

Para NPM1, RUNX1-RUNX1T1 y CBFβ-MYH11 mutados, la ERM debe evaluarse en sangre periférica después de dos ciclos de quimioterapia, en MO al final de la consolidación y en MO cada 3 meses luego de las consolidaciones (42). Los pacientes en seguimiento con MFC-ERM deben tener MO después de dos ciclos de quimioterapia, al final de la consolidación y antes del TMO si corresponde (42).

La positividad de la prueba ERM por qPCR se define como umbral de ciclo (Ct), < 40 y es negativa si Ct > 40 en 2 de 3 repeticiones (42). La recaída de ERM se define como conversión de ERM negativo a ERM positivo, independientemente de la técnica o aumento de ERM > 1 log<sub>10</sub> entre dos muestras positivas medidas en el mismo tejido al menos con 4 semanas de diferencia y, preferiblemente, de médula ósea (42).

El tener una ERM positiva por MFC o molecular después de completar la quimioterapia de consolidación o positivización de ERM en cualquier momento (ya sea molecular o MFC), se asocia con recaída de la enfermedad y resultados inferiores (42). Las mutaciones de NPM1 y CBF, pueden tener una supervivencia prolongada, a pesar de ERM-LL (enfermedad residual medible de bajo nivel) (<2 %) por encima del límite de detección (42).

La positividad de ERM antes del trasplante no debe verse como una contraindicación para el trasplante de células madre. Se debe considerar el condicionamiento mieloablativo en estos pacientes (42).

Los puntos de tiempo y los puntos de corte de ERM en los que un resultado puede influir en la decisión terapéutica se dan, por ejemplo, en un paciente con LMA que presenta NPM1 mutada, monitoreada por qPCR, con persistencia de ERM a  $>2\%$  de copias mutantes/ABL1 al final de la quimioterapia, (si la cantidad de copias mutantes del gen NPM1 es menor de  $2\%$  en relación con las copias del gen ABL1, sugiere que la cantidad de células leucémicas con NPM1 es relativamente baja y si es mayor quiere decir que la carga de mutaciones es alta y persiste la enfermedad) esto puede desencadenar la decisión de considerar TMO-alo para este paciente (42). Después de dos ciclos de quimioterapia (ya sea dos ciclos de inducción o un ciclo de inducción y un ciclo de consolidación), se hace referencia no solo a los riesgos favorables, sino también la instauración de otros tratamientos en riesgos intermedio o adverso, teniendo aún más en cuenta la necesidad de TMO-alo en estos pacientes de carácter urgente (42).

### **2.11.1. Toma de decisiones de ERM en LMA**

En resumen, en las recomendaciones del ELN 2022, el valor pronóstico de la detección de ERM en remisión completa (RC) o RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) se demuestra tanto en pacientes tratados con modalidades de tratamiento intensivo como menos intensivo (7). Varios estudios y un metaanálisis sistemático de 81 publicaciones han demostrado el valor pronóstico de la ERM para la recaída y la supervivencia general. Aun así, las estimaciones son imperfectas, porque la recaída todavía ocurre en una minoría de pacientes con ERM negativo (7). Por lo tanto, un resultado negativo de la prueba ERM puede no indicar la erradicación completa de la enfermedad, sino un umbral de enfermedad por debajo de la prueba MRD. No todos los pacientes con MRD positivo recaerán (7). Cabe destacar que ERM-Mol (enfermedad residual medible molecular) puede permanecer detectable a niveles bajos sin significancia pronóstica. Por lo tanto, se denominan operativamente negativos si los valores de ERM están por debajo del umbral vinculado al pronóstico (7,42). Por ejemplo, en LMA-CBF y LMA-NPM1 mutante, las transcripciones pueden mostrar un bajo nivel de expresión persistente después del tratamiento. A pesar de lo anterior, este no es un pronóstico de recaída (42). La presencia de MRD detectable antes del trasplante es un predictor desfavorable independiente del resultado posterior al trasplante. Sin embargo, actualmente no hay evidencia que muestre el beneficio

de cursos adicionales de quimioterapia intensiva antes del trasplante en pacientes con RC1 que son positivos para MRD (7).

La importancia del análisis de ERM radica en la asociación que tiene la negativización temprana con mejoría de la sobrevida y, claramente, en buscar otras estrategias terapéuticas como el TMO-alo en pacientes que persisten con ERM positiva (43).

Nicolas J. *et al.* realizan un metaanálisis que demuestra esta relación en pacientes tratados con LMA y negativización de ERM (43). Los hallazgos de este metaanálisis sugieren que el logro de la negatividad de la ERM se asocia con una SLE y una SG superiores (43). El valor de la negatividad de la ERM parece ser constante entre los grupos de edad, los subtipos de LMA, el momento de la evaluación, la fuente de la muestra y los métodos de detección (43).

En este estudio se incluyeron 81 publicaciones que informaban sobre 11.151 pacientes. La SLE estimada a 5 años fue del 64 % para los pacientes con ERM negativa y del 25 % para los que tenían ERM positiva y la SG estimada fue del 68 % para los pacientes con ERM negativa y del 34 % para los que tenían ERM positiva (43).

Este estudio no tiene una visualización del porcentaje de pacientes de acuerdo con el tiempo donde negativizan la ERM. Sin embargo, las estimaciones de SG y SLE se distinguen según negativización en la inducción, en la consolidación y después de la consolidación, donde se puede ver claramente que cuanto más se tarde en negativizar la ERM el porcentaje de SG Y SLE tiende a bajar (43).

## **2.12. Tratamiento**

### **2.12.1. Evaluación de riesgo antes del tratamiento**

La evaluación inicial de los pacientes con LMA recién diagnosticados debe centrarse en la aptitud del paciente para la terapia de inducción y consolidación estándar. Las enfermedades cardíacas, renales, pulmonares o hepáticas preexistentes, las enfermedades mentales, una puntuación de rendimiento del Grupo Oncológico Cooperativo del Este  $\geq 3$  y la edad  $>75$  años son los predictores más fuertes de mortalidad relacionada con la inducción

sin recaídas y se deben considerar para determinar la no elegibilidad para inducción intensiva y consolidación (1).

El riesgo de muerte prematura de pacientes mayores con LMA tras la inducción de quimioterapia se puede calcular utilizando siete parámetros clínicos: temperatura corporal, edad, leucemia de novo frente a leucemia secundaria, nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, nivel de fibrinógeno y concentración sérica de lactato deshidrogenasa (1).

### **2.12.2. Tratamiento generalidades**

El objetivo del tratamiento es el control y, siempre que sea posible, la erradicación de la enfermedad (7). Idealmente, este resultado se logra al inducir una RC con la terapia inicial, seguida de consolidación o mantenimiento para profundizar la remisión y maximizar la duración de la respuesta, posteriormente, de acuerdo con el riesgo el paciente debe someterse a TMO alogénico para aumentar la supervivencia y sobrevida libre de enfermedad (7). Se recomienda un breve retraso en el inicio del tratamiento para estabilizar a los pacientes e identificar la mejor opción de tratamiento con base en las pruebas de citogenética y moleculares para optimizar el resultado clínico (7). Si hay hiperleucocitosis, se sugiere la citorreducción inmediata (7). Si un paciente no puede tolerar una opción de tratamiento activo intensivo o no, el propósito de la terapia es mejorar la calidad de vida y disminuir la incidencia de complicaciones que se relacionan con las citopenias con soporte de transfusión y otras medidas de apoyo junto con cuidados paliativos (7).

En general, los pacientes deben manejarse de acuerdo con los mismos principios terapéuticos generales según si son candidatos para terapia intensiva y TCH alogénico. Esto depende de las comorbilidades asociadas, de la edad, de las alteraciones citogenéticas y moleculares, además de posibilidad de TMO. Durante el tratamiento muchos pacientes tienen complicaciones asociadas, que de acuerdo con la gravedad pueden contraindicar el seguimiento de la terapia inicialmente acordada y desviar el objetivo terapéutico a otras opciones menos citotóxicas (7).

En pacientes con LMA no LPA con un recuento de glóbulos blancos  $>100\,000 \times \mu/L$  y signos de leucostasis, se debe considerar el requisito de citorreducción (1,7). Esto se logra con 50-60 mg/kg de hidroxycarbamida por día, tratamiento quimioterapéutico estándar,

citarabina intravenosa (IV) o subcutánea o leucoaféresis (1). La mortalidad temprana no se redujo con la leucoféresis, por lo tanto, generalmente no se recomienda a menos que se presenten signos de leucostasis (11).

Si se diagnostica afectación del sistema nervioso central, el paciente debe recibir tratamiento con citarabina intratecal dos veces por semana, con dos inyecciones más posterior al aclaramiento del líquido cefalorraquídeo (1). La atención de apoyo es esencial para el paciente y debe incluir profilaxis y tratamiento del síndrome de lisis tumoral, infección, hiperfibrinólisis, hemorragia y eventual trombosis (1).

### **2.12.3. Pacientes considerados aptos para terapia intensiva**

#### ***2.12.3.1. Terapia de inducción de remisión***

Las antraciclina y la citarabina son la columna vertebral de la quimioterapia intensiva (7). Algunas alternativas son fludarabina, citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos e idarrubicina (FLAG-IDA) y regímenes de citarabina con base en mitoxantrona (7). Se ha vuelto estándar incorporar el inhibidor de la quinasa midostaurina en la terapia de primera línea para pacientes con mutación FLT3 (7). La midostaurina mejoró la SG a 4 años en un 7.1 %, de 44,3 a 51.4 % cuando se usó, como complemento de la inducción con daunorrubicina-citarabina y la consolidación con citarabina en dosis altas en pacientes de 18 a 59 años (7). Aunque el tratamiento del estudio incorporó el mantenimiento de un solo agente durante 12 ciclos mensuales, el valor de agregar la terapia de mantenimiento es incierto (7). Los inhibidores de FLT3 más nuevos y potencialmente más potentes se encuentran actualmente en evaluación aleatoria como alternativas terapéuticas a la midostaurina (7).

Si bien el estándar 7 + 3 induce la remisión en hasta el 60 %-80 % de las personas, la quimioterapia intensiva a menudo no es una opción viable para ciertos pacientes en función de la edad avanzada, el estado funcional inicial deficiente, las comorbilidades significativas o la disfunción orgánica que obligan a terapias menos citotóxicas para inducir remisión. Esto tomando en consideración que las personas mayores tienen alteraciones genéticas de más alto riesgo y esto lleva a una menor tasa de remisión. Sin embargo, la edad no debe considerarse como único parámetro para la elección del tratamiento (44,45).

El régimen 7 + 3 produce supervivencias estimadas a 5 años de 30 % a 35 % en pacientes jóvenes <60 años y 10 %-15 % en pacientes mayores  $\geq$ 60 años (46). La tasa de recaída oscila entre aproximadamente el 30 % y el 35 % en pacientes más jóvenes con factores de riesgo favorables, hasta el 70 % y el 80 % en pacientes mayores con factores de riesgo adversos (47). La SG a 5 años varía del 40 % al 50 % en pacientes de <60 años y del 20 % al 30 % en pacientes de > 60 a 70 años que reciben regímenes de quimioterapia de alta intensidad (47).

El protocolo (7 + 3), daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV d 1-3; o idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3; con citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup>/d IV continuo d 1-7 es el estándar de tratamiento intensivo para inducción de remisión en pacientes con LMA. De acuerdo con las alteraciones moleculares se pueden agregar otros fármacos dirigidos contra estas, que aumentarán la respuesta y profundidad al tratamiento, muchos de ellos aún en investigación (44).

Las investigaciones en curso ahora se enfocan en subconjuntos de LMA y combinaciones de tratamientos (46). Estos incluyen nuevos regímenes de quimioterapia intensiva que agregan dosis altas de citarabina, análogos de nucleósidos (fludarabina y cladribina) y agentes dirigidos (FLT3 o inhibidores de IDH y venetoclax) durante la inducción y las consolidaciones (46). Existen regímenes de menor intensidad para pacientes mayores/no aptos que utilizan agentes hipometilantes (HMA) o dosis bajas de cladribina/citarabina rotando con HMA, a los que se les agrega venetoclax u otros inhibidores dirigidos (46). Nuevas terapias dirigidas contra la LMA-TP53 o pacientes con antecedente de SMD, SMP o LMA asociada a la terapia están en investigación (46). Todos estos regímenes de tratamiento en inducción, readecuados de acuerdo con las necesidades y presentación de enfermedad, ayudan a mejorar las sobrevidas y dejan de lado en cierta medida la terapia convencional con 7 + 3 (46).

Un apartado especial lo constituye el subconjunto de LMA-CBF que representa aproximadamente del 10 % al 15 % de la LMA adulta e incluye anomalías cromosómicas que involucran inv16, t(16;16) y t(8;21) (46). Con los regímenes terapéuticos anteriores (citarabina/antraciclina) la tasa de curación fue del 30 % al 40 % con 1 consolidación y  $\geq$ 50 % con 3 a 4 consolidaciones (46). La optimización de fármacos con combinaciones (fludarabina más citarabina en dosis altas durante 5 a 6 ciclos de inducción/consolidación y

adición de GO (gemtuzumab ozogamicina) a la quimioterapia mejoró gradualmente la tasa de curación de menos del 50 % a  $\geq 75$  % (46). Este tipo de terapias se conoce como (FLAG-GO) y se utiliza por centros como el MD Anderson (46).

En un estudio de 813 pacientes con edad  $\geq 60$  años (mediana de edad, 67 años) tratados con 7 + 3 la mediana de supervivencia fue de 7 a 8 meses y la supervivencia estimada a los 3 años fue del 20 %, con una tasa de mortalidad temprana de hasta 12 % (46).

Según resultados del SEER, en aproximadamente 29 000 pacientes con LMA, los resultados son significativamente peores, incluso entre los pacientes que recibieron tratamiento más recientemente entre los años 2000-2017 (46). De acuerdo con estos informes los pacientes entre 40 a 59 años con LMA de novo (excluyendo LPA y LMA-CBF), la tasa de mortalidad temprana (4 semanas) fue del 27 % y la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 40 % (46). Entre los pacientes  $\geq 70$  años, la tasa de mortalidad a las 4 semanas fue del 45 % al 50 % y la tasa de supervivencia a los 5 años fue  $< 5$  % (46).

Se debe tomar en consideración que la variabilidad de los datos depende de los centros donde se traten los pacientes con LMA, por ejemplo, en una base de datos del NCI (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.) de 60738 pacientes, la tasa de mortalidad de 1 mes fue del 16 % en centros académicos y del 29 % en centros no académicos (PAG  $< .001$ ), la tasa de supervivencia a 5 años fue del 25 % frente al 15 % (PAG  $< .001$ ) (46). En el MD Anderson, por ejemplo, la tasa de mortalidad a las 4 semanas con quimioterapia intensiva es  $< 5$  % y la tasa de mortalidad temprana con regímenes de baja intensidad en pacientes mayores con LMA es de 2 % a 3 % (46).

La LMA en pacientes mayores se asocia con alta incidencia de anomalías citogenéticas y de cariotipo compleja que involucran a los cromosomas 5, 7, 17, monosomías y mutaciones de TP53, todas ellas hasta en un 20 % y LMA secundaria o asociada a la terapia en hasta un 20 %-30 % (46). En el MD Anderson las tasas de RC en estos pacientes son del 40 % al 50 %, las tasas de mortalidad de 4 a 8 semanas del 26 % al 36 %, con medianas de supervivencia de 4 a 6 meses y tasas de supervivencia al año de  $< 30$  % (46).

El estudio del MD Anderson por análisis multivariado toma en cuenta factores adversos independientes, predictores de mortalidad temprana que ayudan a definir si un

paciente se beneficia o no de una terapia de inducción intensiva. Estos son: edad  $\geq 75$  años; cariotipo adverso; antecedente de un trastorno hematológico; ECOG 2-4; nivel de creatinina de  $\geq 1,3$  mg/dl y tratamiento de inducción fuera de un entorno protegido (46). La mortalidad esperada a las 8 semanas fue del 10 % al 19 % con la presencia de 0 a 1 factores adversos y del 36 % al 65 % con la presencia de 2 a 5 factores adversos (46).

Con base en estos factores independientes, si la mortalidad esperada de 4 a 8 semanas es inferior al 10 %, se ofrece quimioterapia intensiva a los pacientes. Si es más del 10 % al 20 %, se les ofrecen enfoques de menor intensidad (46). Muchos estudios han comparado el uso de inducción de remisión con dosis altas de citarabina y antraciclinas vs. esquema tradicional 7 + 3. Los estudios no son concluyentes (46).

EL régimen (FLAG-IDA) es una terapia combinada de citarabina 2 g/m<sup>2</sup> diariamente durante 5 días, fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> a diario durante 5 días e IDA 8-10 mg/m<sup>2</sup> diario durante 3 días por 4 ciclos, desarrollado en el MD Anderson (46). La tasa de supervivencia a los 8 años fue del 66 % frente al 47 % de los pacientes que recibieron 7 + 3 (46).

Para pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva la azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>. SC d1-7 (alternativamente d1-5 + d8-9) o citarabina 20 mg/m<sup>2</sup> sc d1-10, con incremento gradual de la dosis de venetoclax hasta 400 mg con azacitidina y 600 con citarabina. Estas mejoran la tasa de supervivencia (7,46).

CPX-351 es una formulación liposomal de dos fármacos que encapsula citarabina/daunorrubicina en una proporción molar fija de 5:1 (7). En un estudio aleatorizado de Fase 3 abierto, en pacientes recién diagnosticados de 60 a 75 años con subtipos de enfermedades que incluyen LMA relacionada con el tratamiento, antecedentes de SMD o LMMC (leucemia mielomonocítica crónica) o LMA de novo con anomalías citogenéticas que se relacionan con mielodisplasia. CPX-351 mejoró la tasa de respuesta clínica y la SG en comparación con la inducción con citarabina-daunorrubicina (7 + 3), seguida de consolidación 5 + 2 (7). La SG a 5 años en el grupo de CPX-351 mejoró del 10 % al 18 % en comparación con los pacientes del grupo estándar. Faltan datos aleatorios para pacientes menores de 60 años y para LMA después de NMP previa (7).

## **2.12.4. Terapias de inducción de remisión pacientes candidatos a quimioterapia intensiva**

### **2.12.4.1. LMA con mutación FLT3**

Protocolo (7 + 3), daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3; o idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3; con citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup>/d IV continuo d1-7; más midostaurina 50 mg q12h VO d8-21 (7).

### **2.12.4.2. Reinducción**

Puede ser un segundo ciclo de 7 + 3 o régimen que contenga mayor dosis de citarabina de 2000 a 3000 mg m<sup>2</sup> cada 12 horas por 3 días, más midostaurina. De preferencia esta última en pacientes sin respuesta al primer ciclo (7).

### **2.12.4.3. LMA sin mutación FLT3**

Daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3, idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3 o mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3; con citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup>/d IV continuo d1-7 (7).

### **2.12.4.4. Reinducción**

Puede ser segundo ciclo de 7 + 3 o régimen que contenga mayor dosis de citarabina de 2000 a 3000 mg m<sup>2</sup> cada 12 horas por 3 días, de preferencia esta última en pacientes sin respuesta (7).

Otras opciones:

### **2.12.4.5. Gemtuzumab ozogamicina para pacientes con LMA CD 33**

Esquema (7 + 3), daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3 y citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup>/d IV d1-7; más GO 3 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 5 mg) IV, d1, 4, 7. GO también se administra ampliamente en el día 1 de la inducción únicamente.

La reinducción si no está en RC/RCh/RCi, RC (remisión hematológica completa, RCh (Respuesta hematológica con recuperación hematológica parcial), RCi (remisión completa con recuperación hematológica incompleta), puede ser con daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV d1-2 y citarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> IV (500-1000 mg/m<sup>2</sup> si tiene >60 años) durante

3 h cada 12 h d1-3 sin GO (7). Para LMA-CBF se utiliza esquema (7 + 3), idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3 y citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup>/d IV d1-7, más GO 3 mg/m<sup>2</sup> IV, d 4, 7.

**2.12.4.6. CPX-351 para LMA con cambios que se relacionan con mielodisplasia o LMA relacionada con la terapia**

CPX-351 100 U/m<sup>2</sup> (daunorrubicina 44 mg/citarabina 100 mg) IV d1, 3, 5. Reinducción (si no en RC/RCh/ RCi): CPX-351 100 U/m<sup>2</sup> IV d1, 3 solamente (7).

**Tabla 4**

*Resumen tratamiento de inducción de remisión, recomendaciones NCCN*

---

**Tratamiento LMA recomendaciones NCCN**

---

Edad < de 60 años elegible para tratamiento de inducción de remisión

Citogenética de riesgo favorable

Estándar 7 + 3 (daunorrubicina + gemtuzumab ozogamicina (CD33 positivo))

Estándar 7 + 3 (daunorrubicina o idarrubicina)

7 + 3 (mitoxantrona, para edad ≥60 años)

FLAG-IDA (fludarabina + HiDAC<sup>Z</sup> + factor estimulante de colonias de granulocitos-idarrubicina) + gemtuzumab ozogamicina

LMA con mutación de FLT3

Estándar 7 + 3 (daunorrubicina) + midostaurina

LMA de riesgo intermedio

Estándar 7 + 3 (daunorrubicina o idarrubicina), 7 + 3 (mitoxantrona para edad ≥60 años)

Estándar 7 + 3 (daunorrubicina) + gemtuzumab ozogamicina (CD33 positivo)

FLAG-IDA ± gemtuzumab ozogamicina

FLAG-IDA + venetoclax

Riesgo adverso, con o sin mutaciones del TP53, 17p

---

---

Estándar 7 + 3 (idarrubicina o daunorrubicina)

7 + 3 (mitoxantrona, para edad  $\geq 60$  años)

HiDAC+ idarrubicina o daunorubicina + etopósido (para pacientes  $\leq 45$  años)

FLAG-IDA

FLAG-IDA + venetoclax

Decitabina (días 1–5) + venetoclax

Decitabina (días 1–10) + venetoclax

- Azacitidina + venetoclax
- Citarabina a dosis bajas (LDAC) + venetoclax
- Terapia de baja intensidad (azacitidina o decitabina)

LMA secundaria distinta de CBF, antecedente de SMD, cambios que se relacionan con SMD

Encapsulación liposomal de CPX-351

Terapia estándar 7 + 3

Decitabina (días 1–5) + venetoclax

Azacitidina + venetoclax

LDAC + venetoclax

Terapia de baja intensidad (azacitidina o decitabina)

Terapia de baja intensidad no candidatos a terapia intensiva

Sin mutaciones adicionales

Azacitidina + venetoclax

Decitabina (días 1–5) + venetoclax

LDAC + venetoclax

Azacitidina o decitabina

Glasdegib + LDAC

Gemtuzumab ozogamicina (CD33 positivo)

LDAC

Mejor tratamiento complementario (hidroxicarbamida, apoyo con transfusión)

---

---

### Mutaciones de FLT3

Azacitidina + venetoclax

Decitabina (días 1–5) + venetoclax

LDAC + venetoclax

Azacitidina o decitabina o sorafenib

Azacitidina o decitabina + sorafenib

Gilteritinib + azacitidina

### Mutaciones IDH1 Y 2

Azacitidina + venetoclax

Ivosidenib + azacitidina en IDH1

Decitabina (días 1–5) + venetoclax

Ivosidenib solo IDH1

Enasidenib solo IDH2

---

## **Tabla 5**

*Regímenes de rescate comunes en pacientes que no responden a la inducción inicial o con enfermedad recidivante que son candidatos a terapia intensiva*

---

### **LMA con mutación FLT3**

---

-Gilteritinib 120 mg VO al día 1-28, cada 4 semanas, hasta la progresión de la enfermedad

Dosis intermedias de citarabina con o sin antraciclina

-Citarabina 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 h cada 12 h d1-3 (500-1000 mg/m<sup>2</sup> en pacientes ≥ 60 años); con o sin daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3; idarrubicina 8-10 mg/m<sup>2</sup> IV d 3-5; o mitoxantrona 8-10 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3

### FLAG-IDA

Considerar reducción de dosis en pacientes ≥60 años: fludarabina 20 mg/m<sup>2</sup>; citarabina 500-1000 mg/m<sup>2</sup>; idarrubicina 8 mg/m<sup>2</sup>

### MEG

---

---

-Mitoxantrona 8 mg/m<sup>2</sup> IV d1-5; etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> IV d1-5; citarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> IV d1-5 Cladribina 5 mg/m<sup>2</sup> IV d1-5; citarabina 2000 mg/m<sup>2</sup> IV d1-5 (comenzando 2 h después de la infusión de cladribina); mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3; Filgrastim 300 mg SC d 0-5

### TMO-alo

Considerar el trasplante para pacientes con enfermedad refractaria primaria, para pacientes en segunda RC (o RCh, RCi) o con citorreducción importante. A pesar de esto, enfermedad aún activa después de la terapia de rescate. Se debe tomar en consideración el segundo trasplante con ciertas condiciones

Opciones de rescate si no es candidato a terapia intensiva

Gilteritinib (LMA con mutación FLT3), 120 mg VO cada día 1-28 cada 4 semanas hasta progresión

Ivosidenib (LMA con mutación IDH1), 500 mg VO cada día 1-28 cada 4 semanas hasta progresión

Enasidenib (LMA con mutación IDH2), 100 mg VO cada día 1-28 cada 4 semanas hasta progresión

---

Fuente ELN 2022 (7).

### **2.12.5. Terapia de consolidación de remisión**

El enfoque actual de la terapia después de la remisión es que los pacientes con un riesgo relativamente bajo de recaída se sometan a ciclos sucesivos de quimioterapia sola y que los pacientes de mayor riesgo se sometan a un TMO (48). El TCH alogénico generalmente se recomienda para pacientes con características de alto riesgo (incluidos los de riesgo intermedio y adverso), luego de la terapia de rescate y para pacientes con LMA secundaria (48).

Después de lograr la RC (o RCh/RCi), los pacientes idealmente se consolidan con regímenes que incluyen dosis intermedias de citarabina en aquellos donde no se puede realizar un TMO-alo. La administración consecutiva los días 1 a 3, en lugar de días alternos (días 1, 3 y 5) puede acelerar la recuperación del hemograma. Aunque la citarabina en dosis altas (3000 mg/m<sup>2</sup>) todavía se usa en algunos centros, su mayor toxicidad y la incapacidad para mejorar la supervivencia argumentan en contra de su uso continuado (7).

Estudios retrospectivos y de registro informan una disminución de aproximadamente 10 a 30 % en la probabilidad de SG a 5 años en Latinoamérica frente a países desarrollados, durante la última década, que oscila entre 22 % y 55 % en adultos jóvenes (45). De manera similar, en todas las categorías de riesgo los resultados son menores en Latinoamérica (45). El riesgo favorable presenta una SG a 5 años que entre 40 % y 60 % y riesgo intermedio de 20 a 40 %. Se sospecha que, el acceso a menos medicamentos, menores terapias de soporte y menor capacidad instaurada de TMO son las causas más importantes de la menor sobrevida de LMA en Latinoamérica (45).

Además de los factores de riesgo iniciales, se recomienda la evaluación de ERM en CR o (RCh/RCi) para pacientes con riesgo no adverso en la primera remisión para informar la escogencia del tratamiento de consolidación (7). Para los pacientes con un riesgo estimado de recaída superior al 35 % a 40 %, la consolidación con TCH alogénico es la alternativa posremisión preferida. Estos incluyen pacientes con LMA de riesgo adverso o enfermedad de riesgo no adverso con persistencia de ERM. El TCH autólogo, aunque no se usa ampliamente, ofrece una opción en posremisión para pacientes con enfermedad de riesgo favorable o intermedio con una respuesta adecuada de ERM o para quienes no se dispone de TCH alogénico. En el subconjunto de pacientes que reciben inducción con un inhibidor de FLT3, GO o CPX-351 estos agentes pueden incorporarse a la consolidación (7).

La LMA con CBF generalmente se trata con citarabina en dosis altas (HiDAC) después de la remisión sin TMO, mientras que aquellos con citogenética de riesgo intermedio o adverso se tratan con citarabina luego de la remisión seguida de TMO (47). La falta de claridad con respecto a la dosificación adecuada de citarabina después de la remisión hace que la creación de consenso sobre la dosificación y el cronograma sea un desafío (47).

Se ha investigado un espectro de esquemas de dosificación de citarabina posteriores a la remisión, los más aceptados son los desarrollados por el CALGB (cáncer y leucemia del grupo B) con dosis de citarabina de 2 a 3 g/m<sup>2</sup>, dos veces al día en días alternos por 6 dosis (47). Los primeros estudios demostraron que HiDAC (citarabina altas dosis) produjo una SLE superior en comparación con dosis más bajas de citarabina. Sin embargo, datos sugieren que la citarabina de dosis intermedia (IDAC 1 a 1,5 g/m<sup>2</sup>) es suficiente para lograr los efectos antileucémicos máximos (47).

Un metaanálisis realizado por Magina *et al.* que comparó la eficacia de HiDAC después de la remisión con citarabina en dosis intermedia/baja (IDAC/LDAC) incluyó 9 estudios que abarcaron un periodo de casi 25 años (47). Llegaron a la conclusión de que no había una diferencia estadísticamente significativa entre los regímenes de HiDAC e IDAC/LDAC con respecto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE; HR 0,90, IC del 95 % 0,80–1,01) o la SG (HR 0,98, IC del 95 % 0,87–1,09) (47). Hubo un beneficio en SLE para HiDAC en el grupo de riesgo citogenético favorable (HR 0,57, IC del 95 %: 0,33–0,99). A pesar de esto, lo anterior no se tradujo en un beneficio en la SG (47). De manera similar, en un metaanálisis realizado por Wu *et al.* descubrieron que HiDAC mejoró, tanto la SLE como SG en comparación con LDAC (<1000 mg m<sup>2</sup> de citarabina) (47). En comparación con IDAC, HiDAC mostró un beneficio en la SLE (HR 0,43, IC del 95 % 0,33– 0,57,  $P < .00001$ ) con la ventaja impulsada únicamente por aquellos con citogenética favorable (47). HiDAC e IDAC resultaron con mayor toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 (47).

Los datos anteriores en LMA-CBF han sugerido que 3 o 4 ciclos de HiDAC se asocian con una disminución significativa en la tasa de recaída durante 5 años en comparación con un ciclo (43 % frente a 70 %, sin diferencias en SLE y SG (47).

Un estudio de Kolla B *et al.* analizó la sobrevida global y el riesgo de recaída en los pacientes tratados con citarabina a dosis intermedias vs. citarabina dosis altas, en LMA de riesgo favorable (49). Se demostró una recaída del 61 % a los 3 años en los pacientes con dosis intermedias y una SLE baja a los 3 años del 38 % y una SG del 60 % (49). Diferente del uso con dosis alta de citarabina, con una SLE del 68 % y una SG del 90 % a los 3 años. A pesar de una mayor proporción de positividad para EMR antes de la consolidación en este grupo (49).

La intensificación de la terapia posremisión con quimioterapia multifarmacológica no ha mostrado mejoría en SLE y SG. Esto se observó en múltiples ensayos aleatorizados donde se compararon diferentes quimioterapias multiagente contra HiDAC, ninguno logró mostrar un beneficio de supervivencia y se ofrece mayor toxicidad sin un beneficio (47).

Un estudio aleatorizado de Fase 3 que comparó la GO con la observación como terapia después de la remisión en adultos mayores con LMA en la primera RC no

proporcionó un beneficio en ninguno de los criterios de valoración de la SLE, la SG o la probabilidad de recaída (47).

El ensayo de Fase 3 RATIFY asignó a pacientes con terapia de inducción convencional y consolidaciones con citarabina el inhibidor de FLT3 midostaurina a 50 mg dos veces al día en los días 8 a 21 de un ciclo de 28 días durante cada curso de inducción y consolidación y luego continuamente durante 12 meses de mantenimiento (47). En este ensayo histórico, el grupo de midostaurina experimentó un beneficio en la SG (HR 0,78,  $p = 0,009$ ). Sin embargo, el beneficio adicional de la midostaurina en el entorno después de la remisión no está claro (47). En cuanto al gilteritinib y el quizartinib aprobados para LMA recaída/refractaria aún no se conoce el beneficio como terapia después de la remisión (47).

### **2.12.6. Terapias de consolidación en pacientes candidatos a quimioterapia intensiva**

#### ***2.12.6.1. Consolidación en pacientes con mutación FLT3***

3-4 ciclos de IDAC 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> IV (500-1000 mg/m<sup>2</sup> si tiene >60 años) durante 3 h q12h d1-3, más midostaurina 50 mg q12h PO d8-21 (en todos los ciclos) (7) o según RATIFY, citarabina 3 g IV durante 3 h q12h d1-3; más midostaurina 50 mg q12h PO d8-21 (en todos los ciclos).

#### ***2.12.6.2. Consolidación en pacientes sin mutación FLT3***

3-4 ciclos de IDAC 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> IV (500-1000 mg/m<sup>2</sup> si tiene >60 años) durante 3 h q12h d1-3 (7) o en riesgo bajo 3-4 ciclos de HIDAC 2000-3000 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 h q12h d1-3.

#### ***2.12.6.3. Otras opciones terapéuticas en consolidación***

Si se utilizó gemtuzumab ozogamicina durante la inducción: 2-4 ciclos de IDAC 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> IV (500-1000 mg/m<sup>2</sup> si tiene >60 años) durante 3 h q12h d1-3. Se puede agregar GO 3 mg/m<sup>2</sup> en d1 (en hasta dos ciclos). Se considera omitir GO si se planea un TCH alogénico para reducir el riesgo de enfermedad venoclusiva (7).

Si se utiliza CPX-351 durante la inducción: 1-2 ciclos de CPX-351 65 U/m<sup>2</sup> (daunorrubicina 29 mg/ citarabina 65 mg) IV d1, 3, mismas recomendaciones de edad y antecedente de enfermedad hematológica previa (7).

**Tabla 6**

*Resumen de la Red Nacional Integral del Cáncer y las directrices europeas de LeukemiaNet para la terapia después de la remisión en pacientes con LMA, tomado de Madeiros B et al., AJH, 2019 (43)*

	NCCN
Pacientes < 60 años Riesgo favorable	-HiDAC 3 g/m <sup>2</sup> por 3 h cada 12 h los días 1, 3, 5 o 1, 2, 3 × 3-4 ciclos o Citarabina 1000- 1500 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h los días 1-4 + daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> el día 1 (primer ciclo) o los días 1-2 (segundo ciclo) + gemtuzumab ozogamicina 3 mg/m <sup>2</sup> el día 1×2 ciclos (CD33-positivo)
Pacientes < 60 años Riesgo Intermedio	-TMO hermano compatible o TMO de donante alternativo o -HiDAC 1,5-3 g/m <sup>2</sup> por 3 h cada 12 h los días 1, 3, 5 o 1, 2, 3 × 3-4 ciclos o -HiDAC 1,5-3 g/m <sup>2</sup> por 3 h cada 12 h los días 1, 3, 5 o 1, 2, 3 con midostaurina oral 50 mg cada 12 h los días 8-21 con (FLT3 mutado) o -Citarabina 1000 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h los días 1-4 + daunorrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> el día 1 (primer ciclo) o los días 1-2 del (segundo ciclo) + gemtuzumab ozogamicina 3 mg/m <sup>2</sup> el día 1×2 ciclos (CD33-positivo)
Riesgo adverso	
Pacientes < 60 años con enfermedad relacionada con el tratamiento distinta del CBF o con riesgo adverso	-TMO hermano compatible o TMO de donante alternativo o -HiDAC 1,5-3 g/m <sup>2</sup> cada 12 h los días 1, 3, 5 o 1, 2, 3 × 3-4 ciclos o -HiDAC 1,5-3 g/m <sup>2</sup> cada 12 h los días 1, 3, 5 o 1, 2, 3 con midostaurina oral 50 mg cada 12 h los días 8-21 con mutación FLT3 o -Citarabina dual liposomal 65 mg/m <sup>2</sup> y daunorrubicina 29 mg/m <sup>2</sup> en los días 1 y 3 (CPX-351) (LMA relacionada con terapia citotóxica o pacientes con antecedentes de SMD/LMMC o cambios citogenéticos compatibles con SMD)
Pacientes mayores de 60 años	
Riesgo favorable	Dosis intermedia de citarabina

---

	Dosis intermedia de citarabina + daunorrubicina + gemtuzumab ozogamicina (CD33 positivo)
Riesgo intermedio	Dosis intermedia de citarabina TCH alogénico
LMA con mutación de <i>FLT3</i> -ITD/TKD	Dosis intermedia de citarabina + midostaurina TCH alogénico
Riesgo adverso,	TCH alogénico <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuación del régimen de menor intensidad que se utiliza para la inducción</li> </ul> <p>(p. ej., [azacitidina o decitabina] + venetoclax)</p> <p>Encapsulación liposomal de CPX-351/doble fármaco de citarabina y daunorrubicina (preferido solo si se administra durante la inducción)</p> <p>Regímenes que contienen dosis intermedia de citarabina (preferidos solo si se administra durante la inducción)</p> <p>ELN</p>
Pacientes jóvenes (18-60/65 años)	
Genética de riesgo favorable	2 a 4 ciclos de IDAC (1000-1500 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h, días 1-3 o días 1-5 o 6) terapia adicional Midostaurina para pacientes con mutaciones <i>FLT3</i> (administradas después de la quimioterapia) GO, 3 mg/m <sup>2</sup> el día 1 del ciclo 1 y 2
Genética de riesgo intermedio	-TMO alogénico de donante emparentado o no emparentado o 2 a 4 ciclos de IDAC o -Terapia de dosis alta y TMO autólogo, Midostaurina para pacientes con mutaciones <i>FLT3</i> (administradas después de la quimioterapia) -GO, 3 mg/m <sup>2</sup> el día 1 del ciclo 1 y 2, evitar en caso de llevar al paciente a TMO-alo por riesgo de síndrome de obstrucción sinusoidal
Genética de riesgo adverso	-TMO alogénico de donante emparentado o no emparentado Midostaurina para pacientes con mutaciones <i>FLT3</i> (administradas después de la quimioterapia)

---

---

-CPX-351 1 o 2 ciclos

Pacientes  
(>60/65 años)

Genética de riesgo favorable - 2 a 3 ciclos de IDAC (500-1000 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h, días 1-3 o días 1-5 o 6)

Genética de riesgo intermedio/adverso Sin valor establecido; considerar TMO alogénico con un índice de comorbilidad de TMO bajo o terapia en investigación  
- CPX-351 1 o 2 ciclos

---

Fuente: Medeiros *et al.*, AJH 2019 (7,17,48).

Las recaídas ocurren, tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo y los resultados son generalmente muy malos (48). Mejorar las terapias de consolidación de remisión es necesario para evitar las recaídas y aumentar la supervivencia en los pacientes con LMA (48).

Un metaanálisis de Kinkini *et al.* analiza la SG y SLE en pacientes con LMA sometidos a dosis bajas e intermedias de citarabina vs. dosis altas, logra demostrar que la citarabina en altas dosis proporciona una ventaja de SLE estadísticamente significativa para el grupo de riesgo citogenético favorable, lo cual está en línea con los datos preliminares que también demuestran un beneficio en la SG. Sin embargo, al aplicar un enfoque basado en la evidencia, no se pudo mostrar un beneficio en la SG para la consolidación con citarabina en dosis altas en ninguno de los otros grupos analizados (50).

### **2.12.7. Terapia de mantenimiento**

No existe una definición generalmente aceptada de *terapia de mantenimiento*. En la mayoría de los ensayos, la terapia de mantenimiento se administró durante un periodo definido en pacientes que alcanzaron la remisión después de un tratamiento intensivo. La mayoría de los estudios no estandarizan las terapias dadas de inducción y consolidación, lo que hace más difícil establecer el beneficio de las terapias de mantenimiento (7).

Se han evaluado varios regímenes como terapias de mantenimiento en pacientes con LMA. El ensayo de Fase 3 RATIFY, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que agregó midostaurina oral a la terapia de consolidación con citarabina y se administró como terapia de mantenimiento de agente único, demostró después de una mediana de seguimiento

de 59 meses, que la midostaurina prolongó significativamente la SG frente al placebo (mediana, 74,7 meses frente a 25,6 meses, respectivamente y disminuyó el riesgo de muerte en un 22 % (48). La tasa de SG a los 4 años fue del 51.4 % en el grupo de midostaurina frente al 44.3 % en el grupo de placebo. A pesar de que muchos se sometieron a TMO y el ensayo de mantenimiento se interrumpió el riesgo de muerte fue un 24.3 % menor con midostaurina vs. placebo, con tasas de SG a 4 años de 63.7 % en el grupo de midostaurina frente al 55.7 %, lo que fue estadísticamente significativo (48). Sin embargo, hay otros estudios donde este beneficio no se observó (48). Otras terapias como uso de dosis bajas de citarabina después de las consolidaciones no tuvieron un impacto en SG (48).

El papel de los agentes hipometilantes como terapia de mantenimiento en la LMA sigue bajo investigación. Existen varios estudios de uso de decitabina y azacitidina como terapia de mantenimiento, sin embargo, muchos de estos estudios no han mostrado un beneficio en SG y SLE (48). El estudio aleatorizado de Fase 3 (HOVON 97), con uso de azacitidina ( $50 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ días}$  cada 4 semanas hasta 12 ciclos) se comparó con la observación (control) en pacientes de edad  $\geq 60$  años (48). Los pacientes tenían LMA o SMD con exceso de blastos y estaban en RC después  $\geq 2$  ciclos de quimioterapia intensiva (48). En 115 pacientes analizados, la terapia de mantenimiento con azacitidina mejoró la SLE a los 12 meses sobre el control (64 % frente a 42 %, respectivamente) (48). Con datos censurados de los pacientes con TMO se determinó una SG a 12 meses del 82 % en el grupo de azacitidina y del 63 % en el grupo de control (48).

Los agentes hipometilantes para el mantenimiento después de la remisión mejoran la SLE, a pesar de esto, no la SG en pacientes mayores con LMA (47). El CALGB realizó un ensayo prospectivo de Fase 2 con decitabina como terapia de mantenimiento para 134 adultos  $< 60$  años en la primera RC, obteniendo SLE a 1 y 3 años de 79 % y 54 %. Sin embargo, estos resultados fueron similares a los de un control histórico y se concluyó que el mantenimiento con decitabina no fue beneficioso (47).

La azacitidina oral está aprobada en los Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultos con LMA en primera remisión completa (RC) o RC con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (CRi) después de un tratamiento con quimioterapia de inducción intensiva que no son elegibles para un trasplante de células

hematopoyéticas (51). Las aprobaciones regulatorias de azacitidina oral se basaron en los resultados del ensayo aleatorizado de fase III QUAZAR, que mostró una mediana de ventaja en la supervivencia general de 9,9 meses con este fármaco *versus* placebo. Esto permite una dosificación extendida conveniente durante 14 días por ciclo de tratamiento de 28 días, lo cual no es factible con azacitidina inyectable (52).

Sorafenib un inhibidor del FLT3 está aprobado para mantenimiento solo o en combinación con azacitidina (51). Gilteritinib el segundo inhibidor de FLT3 aprobado por la FDA, indicado como monoterapia para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con mutación R/R con FLT3 (51). Gilteritinib tiene una recomendación de categoría 1 en las pautas de la NCCN para la indicación anterior. El ensayo de Fase 3 ADMIRAL incluyó a 371 pacientes con LMA con mutación R/R FLT3 tratados con gilteritinib en comparación con quimioterapia de rescate (51). Los pacientes se aleatorizaron 2:1 con 246 pacientes tratados con gilteritinib 120 mg vía oral al día y 109 pacientes tratados con quimioterapia de rescate. La mediana de SG mejoró significativamente en el grupo de gilteritinib (9,3 frente a 5,6 meses), así como mayor SLE. Actualmente, estudios de Fase 3 valoraron la combinación en mantenimiento con azacitidina (51).

Quizartinib como inhibidor de FLT3, aún no tiene aprobación por FDA (Administración de alimentos y medicamentos de EE. UU.) para tratamiento de inducción, consolidación o mantenimiento, se utiliza en otros países como Japón para pacientes en recaída refractarios con mutación FLT3 (51).

En cuanto a la terapia de mantenimiento con quizartinib en el estudio QuANTUM-R, la respuesta a quizartinib en pacientes con recaída/refractarios ocurre con más frecuencia que con la quimioterapia de rescate, lo que potencialmente permite que más pacientes se sometan a un trasplante y logren un beneficio clínico duradero. Quizartinib postrasplante es tolerable y puede estar asociado con una supervivencia prolongada en algunos pacientes. Sin embargo, la supervivencia postrasplante después de la quimioterapia de rescate y el tratamiento con quizartinib son similares (53).

Para centros donde se utilizan terapias de mantenimiento las recomendaciones del ELN son las siguientes:

### ***2.12.7.1. Pacientes con mutación FLT3***

Midostaurina 50 mg c/d 12 h VO d1-28, c/d 4 semanas, durante 12 ciclos (7). Sorafenib solo o en combinación con azacitidina.

### ***2.12.7.2. Pacientes sin mutación del FLT3***

Azacitidina oral 300 mg VO diariamente d1-14, cada 4 semanas, hasta la progresión de la enfermedad (7).

### **2.12.8. Pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva**

No existen criterios generalmente aceptados o validados para considerar que un paciente no es elegible para quimioterapia intensiva. Se ha logrado un progreso sustancial en el manejo de pacientes considerados no aptos para quimioterapia intensiva. En comparación con la azacitidina sola, la adición del inhibidor de BCL2 (B-cell lymphoma 2) venetoclax mejoró la respuesta clínica (RC/RCi, 66.4 % frente a 28.3 %) y la mediana de SG (14,7 frente a 9,6 meses). Para los pacientes que fallan en la terapia de primera línea basada en venetoclax, el pronóstico parece muy malo. Si no se pueden administrar hipometilantes, la citarabina en dosis bajas (LDAC) en combinación con venetoclax representa una opción de tratamiento alternativa (7).

Para pacientes recién diagnosticados con mutación IDH1, ivosidenib más azacitidina mejora la SLE (cociente de riesgos instantáneos, 0,33; IC del 95 %, 0,16-0,69), la respuesta clínica (RC/RCh, 52,8 frente a 17.6 %) y la mediana de SG (24,0 vs. 7,9 meses) en comparación con azacitidina más placebo (7).

En pacientes que reciben terapia combinada basada en HMA (con venetoclax, ivosidenib, otros agentes en investigación), la respuesta debe evaluarse temprano durante el primer ciclo (p. ej., en el día 14-21) debido a las altas tasas de respuestas tempranas observadas con combinaciones de HMA y la necesidad de retrasar o modificar la dosificación en el contexto de citopenias persistentes en una médula libre de leucemia. En ausencia de intolerancia al tratamiento, los enfoques de tratamiento no intensivos comúnmente se continuaron hasta la progresión de la enfermedad (7).

**Tabla 7***Esquema de tratamiento pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva (7)*

<b>Régimen</b>	<b>Recomendación de dosis</b>
Azacitidina o decitabina + venetoclax	Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> . SC/IV d1-7 (alternativamente d1-5 + d 8-9) o decitabina 20 mg/m <sup>2</sup> IV d1-5; Incremento gradual de la dosis de venetoclax: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg VO CD d 3-28  Ajuste la dosis de venetoclax si hay inhibidores potentes de CYP3A4 concurrentes: 10 mg el día 1, 20 mg el día 2, 50 mg el día 3, 100 mg vía oral una vez al día desde el día 4.
Dosis bajas de citarabina + venetoclax	Citarabina 20 mg/m <sup>2</sup> . SC diariamente, d1-10; Incremento gradual de la dosis de venetoclax: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg d3, 600 mg d4-28 VO  Ajuste la dosis de venetoclax si hay inhibidores potentes de CYP3A4 igual que régimen anterior.
Azacitidina más ivosidenib en LMA con mutación IDH1	Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> . SC/IV d1-7 (alternativamente d1-5 + d8-9); ivosidenib 500 mg PO QD d1-28; ambos cada 4 semanas, hasta la progresión.
Ivosidenib en monoterapia, documentándose mutación IDH1	Para pacientes muy frágiles, ivosidenib 500 mg PO QD d1-28 como monoterapia, hasta que se pueda considerar la progresión
Atención de apoyo	Incluir hidroxiurea para pacientes que no pueden tolerar ninguna terapia antileucémica o que no desean ninguna terapia

Fuente: ELN 2022 (7).

**2.12.9. Estado físico y elección de terapias en pacientes mayores**

El tratamiento de la LMA en pacientes mayores es todo un desafío. La edad, el estado funcional y las comorbilidades son los puntos para tomar en cuenta actualmente para la elección de las terapias (54). Las herramientas de evaluación geriátrica multiparámetro ofrecen una evaluación más completa. A pesar de esto, están limitadas por los recursos necesarios y la falta de estandarización y consenso en relación con el pronóstico (54).

El MD Anderson evaluó a 446 pacientes de  $\geq 70$  años que recibieron quimioterapia intensiva para la LMA y se encontró que el 54 % tenía una citogenética desfavorable y el 31 % contaba con una neoplasia maligna previa, lo que hace que la respuesta al tratamiento de inducción sea menor, además de un mayor riesgo de mortalidad asociada al tratamiento (54). La remisión completa (RC) se estimó en un 45 %, con una mortalidad a las 8 semanas del 36 % (54). La mediana de SG fue  $< 6$  meses para todos los pacientes y 13,8 meses para los que lograron RC (54). Sin embargo, no se compararon regímenes no intensivos.

Muchos estudios apuntan al riesgo de mortalidad en inducción a las 8 semanas postratamiento intensivo. Sin embargo, estos pacientes que no se someten a quimioterapia intensiva tienen tasas más altas de muerte prematura independiente de la edad (54).

Se deben estandarizar los criterios de selección para pacientes mayores con LMA y establecer parámetros claros que contraindiquen la quimioterapia intensiva. Muchos estudios no aclaran las causas de no elegibilidad para quimioterapia intensiva en estos pacientes, lo que define mal estos criterios y puede sesgar los estudios (54).

Aunque la edad no debe ser el único factor determinante de la idoneidad de un paciente para la terapia intensiva, es apropiado incluir la edad como una de las consideraciones. Según los datos del SEER de más de 8000 pacientes, el tratamiento intensivo aumentó la supervivencia global a (18,9 meses) frente a uso de HMA (6,6 meses) y sin tratamiento (1,5 meses). Los factores asociados con la muerte prematura incluyeron SMD previos, indicadores de desempeño deficientes y comorbilidades (54).

La mayor edad se asocia con una menor proporción de pacientes con un estado funcional de 0, en relación con la edad más joven. Este estado funcional más afectado tiene un impacto en la mortalidad a los 30 días (54). La citogenética favorable disminuyó significativamente del 17 % en pacientes más jóvenes al 4 % en pacientes mayores de 75 años, además, de un aumento correspondiente en la citogenética desfavorable y una mayor proporción con resistencia a múltiples fármacos (54).

Las escalas del estado funcional como ECOG o Karnofsky pueden ayudar a identificar a los pacientes con LMA de mayor riesgo independientemente de la edad (54). La

toxicidad del tratamiento y la mortalidad temprana a los 30 días son más altas en los adultos mayores con puntajes de desempeño deficientes (54,55).

Un análisis de 2767 pacientes con LMA en el Registro Sueco de Leucemia Aguda evaluó el efecto de la decisión de tratar a estos pacientes en relación con el estado funcional (54). El estado funcional se deteriora conforme aumenta la edad (54). Se notificó una muerte prematura en el 36 % de los pacientes de 76 a 89 años con un estado funcional de 3 a 4 que recibieron terapia intensiva frente al 52 % de los pacientes que recibieron solo paliación (54). Un análisis multivariado encontró que la alta mortalidad a las 8 semanas se asoció con un ECOG PS de 2 a 4, entre otros factores (54).

La mayoría de las personas pacientes deben considerarse para el tratamiento, la edad y el estado funcional no son suficientes para evaluar el estado físico. Las comorbilidades pueden ser tratadas y se necesita de mejores parámetros para establecer cuándo un paciente no es candidato a tratamiento intensivo (54).

Las comorbilidades aumentan con la edad. Además, muchos de los pacientes con LMA con comorbilidades se excluyen de los estudios, lo que limita los datos (54).

Los índices de comorbilidad, como el de Charlson y el índice de comorbilidad específico del trasplante de células hematopoyéticas, son válidos para predecir resultados en pacientes con LMA (54,55). Algunos estudios de 177 pacientes con LMA mayores de 60 años, tratados con quimioterapia de inducción, aquellos con una puntuación del índice de comorbilidad de trasplante  $\geq 3$  tuvieron una tasa de mortalidad temprana del 29 % vs. 3 % y 11 % en pacientes con puntajes de 0 y 1-2, respectivamente. Estas escalas ayudan en la toma de decisiones para estimar el riesgo de mortalidad asociado a las terapias (54).

Se han creado herramientas que ayuden a la evaluación geriátrica y evaluaciones multiparamétricas para proporcionar información pronóstica adicional. Estas evalúan al paciente y de una manera más global el estado físico, además, ayudan en la estratificación de riesgo y elección de las terapias. Sin embargo, aún no hay consenso sobre ciertos parámetros de estas escalas (54).

## **2.12.10. Recomendaciones de tratamiento en adultos mayores**

### ***2.12.10.1. Pacientes aptos para tratamiento intensivo***

La edad como se vio no es una contraindicación para quimioterapia intensiva. Esta es la opción de tratamiento conocida para inducir remisión y consolidar posteriormente al paciente con más quimioterapia o TMO autólogo o alogénico, para ofrecer una curación, en pacientes ancianos robustos con LMA (55).

El estándar actual para el tratamiento de ancianos > 75 años y LMA no aptos es la combinación de hipometilantes y venetoclax (55).

En ancianos candidatos a quimioterapia intensiva, con un perfil de riesgo favorable o intermedio sin FLT3 o mutaciones del IDH1 Y 2, el estándar 7 + 3 produce RC en el 60 %-70 % de los pacientes (55). Se puede asociar a otros medicamentos que aumentan el porcentaje de remisión, como el gemtuzumab ozogamicina (55).

CPX-351 es una formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina en una proporción molar fija de 5:1 con absorción mejorada en células leucémicas *in vitro* y da como resultado una vida media prolongada en plasma humano, actualmente se utiliza en adultos de 60 a 75 años donde demostró mayor eficacia en inducción de remisión, principalmente en pacientes con LMA secundaria o asociada al tratamiento con tasas de respuesta de 66.7 % frente a 51.2 % con terapia convencional (55).

En pacientes mayores con mutaciones del FLT3 la midostaurina está aprobada por la FDA y la EMA para el tratamiento de la LMA con mutación FLT3 de todas las edades que se someten a inducción con quimioterapia intensiva (55). Además de sorafenib o quizartinib en pacientes no candidatos a TMO-alo (51).

En cuanto a la citogenética de riesgo adverso y mutación TP53, en adultos mayores con tratamiento intensivo los resultados son bastante malos. Muchos centros no inician tratamiento intensivo en pacientes de más de 65 años con citogenética adversa o mutación del TP53 y se eligen para estudios clínicos o terapia con hipometilantes (55).

### ***2.12.10.2. Pacientes mayores no aptos para tratamiento intensivo***

Para estos pacientes, los tratamientos de baja intensidad, como hipometilantes y citarabina en dosis bajas (LDAC), representan una alternativa eficaz, aunque los resultados no son tan satisfactorios (55).

Venetoclax con hipometilantes ejercen un efecto sinérgico (55). El estudio VIALE-A un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, mostró una SG mejorada en pacientes con LMA no candidatos a quimioterapia intensiva en comparación con azacitidina sola (55). La mediana de SG aumentó de 9,6 a 14,7 meses y la tasa de RC fue significativamente mayor con la combinación que con azacitidina sola, respuesta de 36.7 % frente a 17.9 % (55).

Además, se observaron mejores respuestas y supervivencia en pacientes tratados con citarabina en dosis bajas con venetoclax, aunque las respuestas generales fueron menores que con el uso de hipometilantes (55). Otro de los fármacos recientemente aprobados es el glasdegib que en combinación con LDAC mejora las tasas de respuesta (RC/RCi 24.3 % frente a 5.2 %) y SG (8,8 frente a 4,9 meses) en comparación con LDAC solo (55).

En pacientes con LMA con mutación IDH1 Y 2, se demostró la eficacia del uso de azacitidina con venetoclax, para inducir la remisión (55). En pacientes que no toleren estos fármacos está aprobado el uso de ivosidenib en pacientes con mutación IDH1 y enasidenib en mutación IDH2, así como las combinaciones con azacitidina, tomando en consideración que las respuestas son menores que el uso combinado de azacitidina y venetoclax (55).

En la actualidad el tratamiento estándar de pacientes ancianos no aptos con una mutación FLT3 es azacitidina-venetoclax (55). La adición de un inhibidor de FLT3 en este caso la adición de gilteritinib en el estudio LACEWING no demostró un beneficio en la supervivencia. A pesar de esto, si en la RC en comparación con monoterapia con azacitidina (55).

### ***2.12.10.3. LMA recidivante en el anciano***

La SG es bastante mala con un máximo de 6 meses (55). El manejo de estos pacientes depende del contexto clínico y la biología de la enfermedad (55). Las estrategias de

tratamiento van desde la reinducción con quimioterapia hasta TMO principalmente en pacientes aptos con recaídas tardías de más de 1 año (55). El tratamiento también puede ser dirigido a mutaciones específicas y en caso de no tener este tipo de alteraciones, se puede intentar un tratamiento menos intensivo con azacitidina y venetoclax. Sin embargo, para pacientes mayores con riesgo desfavorable en la mayoría de las ocasiones se ofrece un tratamiento paliativo (55).

#### **2.12.11. Enfermedad en recaída y refractaria**

El pronóstico es particularmente sombrío en pacientes con enfermedad recidivante/refractaria, con tasas de curación no superiores al 10 %, el TMO-alo es la única esperanza realista de curación en estos pacientes (56). Se debe tomar en cuenta someter a estos pacientes a ensayos clínicos (56). Las terapias de baja intensidad, como modificadores epigenéticos, generalmente se ofrecen a pacientes que no son elegibles para recibir quimioterapia intensiva debido a la edad o las comorbilidades o el tratamiento paliativo en un gran número de casos (56).

Es importante destacar el potencial de evolución clonal y la aparición de objetivos accionables no detectados en el diagnóstico. En la actualidad estos incluyen la aparición de mutaciones IDH1/IDH2 o clones de dominio de tirosina quinasa FLT3. Por lo tanto, la reevaluación molecular en la recaída es relevante para identificar a los pacientes a quienes se les puede brindar opciones de salvamento. Los pacientes que no logran la remisión después de 2 ciclos de inducción (incluido al menos un ciclo de citarabina en dosis intermedia) se definen como pacientes con LMA refractaria primaria. Es poco probable que los pacientes se beneficien de más ciclos de quimioterapia convencional y, en cambio, deben ser derivados para considerar un TCH alogénico o participar en ensayos clínicos (7).

Los factores asociados con una supervivencia reducida en la recaída de la LMA incluyen una SLE más corta (<6-12 meses), cariotipo de riesgo desfavorable en el momento del diagnóstico, mayor edad (45-55 años) o antecedentes de TCH. En general, después de que la citorreducción se ha logrado, se recomienda el TCH alogénico. Si el TCH no es una opción realista (p. ej., en el paciente mayor), puede ser apropiado el control de la enfermedad mediante una opción no intensiva, como HMA con o sin venetoclax (7). Gilteritinib tiene

una recomendación de categoría 1 en las pautas de la NCCN para pacientes en recaída refractarios de acuerdo con el ensayo de Fase 3 ADMIRAL (51).

Para los pacientes con LMA con mutación IDH1/IDH2 en recaída/refractaria, el rescate con ivosidenib o enasidenib es una posibilidad porque estos inhibidores de la IDH generan tasas de RC en el rango del 20 % y una respuesta general, incluida la mejoría hematológica en aproximadamente el 40 %, con finalización de 6 ciclos de terapia, con una remisión y supervivencia más prolongada, no así en pacientes mayores de 60 años con 2 o tres líneas de tratamiento previas (7).

***2.12.11.1. Regímenes de rescate comunes en pacientes que no responden a la inducción inicial o con enfermedad recidivante que son candidatos para terapia intensiva***

***2.12.11.2. Citarabina de dosis intermedia (con o sin antraciclina)***

Citarabina 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 h q12h d1-3 (500-1000 mg/m<sup>2</sup> en pacientes > 60 años); con o sin daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3; idarubicina 8-10 mg/m<sup>2</sup> IV d3-5; o mitoxantrona 8-10 mg/m<sup>2</sup> IV d1-3 (7).

***2.12.11.3. FLAG-IDA***

Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> IV d 2-6; citarabina 1500-2000 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 h, comenzando 4 h después de la infusión de fludarabina, d 2-6; idarubicina 10 mg/m<sup>2</sup> IV d 2-4; G-CSF 5 mg/kg SC d 1-5; se puede administrar G-CSF adicional a partir de los 7 días posteriores al final de la quimioterapia hasta el recuento de glóbulos blancos mayor que 500 µ/L (7). Considerar reducción de dosis en pacientes > 60 años: fludarabina 20 mg/m<sup>2</sup>; citarabina 500-1000 mg/m<sup>2</sup>; idarrubicina 8 mg/m<sup>2</sup>.

***2.12.11.4. MEC***

Mitoxantrona 8 mg/m<sup>2</sup> IV d1-5; etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> IV d1-5; citarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> IV d1-5 (7).

#### **2.12.11.5. CLAG-M**

Cladribina 5 mg/m<sup>2</sup> IV d1–5; citarabina 2000 mg/m<sup>2</sup> IV d1–5 (comenzando 2 h después de la infusión de cladribina); mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> IV d1–3; G-CSF 300 mg SC d0–5 (7).

#### **2.12.12. Terapias dirigidas genéticamente**

##### **2.12.12.1. Terapia contra FLT3**

La midostaurina es un inhibidor oral con actividad contra el FLT3 activado que ha alterado el panorama para el tratamiento de la LMA de novo (29). El ensayo cáncer y leucemia del grupo B (CALGB) RATIFY, examinó los efectos de agregar midostaurina a la quimioterapia estándar en adultos de 18 a 59 años con diagnóstico reciente de LMA y una mutación FLT3 (29). Los pacientes recibieron quimioterapia de inducción estándar 7 + 3 y luego recibieron midostaurina o placebo en los días 8 a 21(29). Posteriormente, si los pacientes lograron una remisión completa (RC), se sometieron a quimioterapia de consolidación con midostaurina, los días 8 a 21 durante cuatro ciclos y después ingresaron a una fase de mantenimiento con midostaurina o placebo (29). La tasa de RC fue del 58.9 % en el grupo de midostaurina y del 53.5 % en el grupo de placebo (29). La mediana de SG fue de 74,7 meses en el grupo de midostaurina y de 25,6 meses en el grupo de placebo (29). La mediana de supervivencia libre de eventos fue más prolongada en el grupo de midostaurina (8,2 meses) en comparación con el placebo (3 meses) (29). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) también aumentó con midostaurina a 26,7 meses frente a los 15,5 meses con placebo (29). En general, se demostró que los adultos más jóvenes con LMA recién diagnosticada y una mutación FLT3 tenían un 22 % menos de riesgo de muerte con la adición de midostaurina a la quimioterapia estándar (29).

Quizartinib, gilteritinib, sorafenib, inhibidores potentes de mutación FLT3 como se mencionaron anteriormente, tienen mayor evidencia en pacientes en recaída refractarios, mayores tasas de remisión en la reinducción con otros agentes y como terapias puente al TMO-alo, en caso de no ser candidatos a TMO se utilizan como terapias de mantenimiento. Quizartinib aún no tiene aprobación FDA en LMA en recaída refractaria.

### **2.12.12.2. Tratamiento IDH 1 Y 2**

Ivosidenib y enasidenib son inhibidores orales de molécula pequeña selectivos de IDH1 e IDH2 mutantes, respectivamente. Las mutaciones de IDH1 SE dan en aproximadamente 7 % y las de IDH2 en 10 %, en LMA de novo, se utilizan principalmente en pacientes en recaída/refractarios, como monoterapia o terapia combinada, lo que aumenta las tasas de remisión posrecaída (29).

### **2.12.12.3. Tratamiento con mutación de TP53**

La mutación de TP53 se produce en aproximadamente 6 % de LMA de novo. A pesar de esto, hasta un 50 % de LMA de riesgo adverso puede presentar este tipo de mutaciones (4). En general, el uso de decitabina durante 10 días mostró resultados prometedores en uno de los grupos de pronóstico más desafiantes en la LMA (29). La decitabina igualó la tasa de supervivencia entre pacientes con LMA con perfiles citogenéticos de riesgo desfavorable, mutaciones en TP53 o ambos, con pacientes que tenían un perfil citogenético de riesgo intermedio (29). Aunque no es curativa, la decitabina puede ayudar a inducir la remisión clínica durante periodos más prolongados y brindar una oportunidad más duradera para un puente hacia el TMO (29).

#### **2.12.12.3.1. Magrolimab**

Magrolimab es un anticuerpo monoclonal anti CD47, produce el desbloqueo de la señal antiapoptótica sobrepresada en las células cancerosas promueve la fagocitosis de células tumorales mediada por macrófagos y es sinérgico con azacitidina, que aumenta la expresión de señales de fagocitosis (29). Actualmente, en estudios en combinación con azacitidina para el tratamiento de LMA con mutación de TP53.

### **2.12.13. Terapias no dirigidas genéticamente**

#### **2.12.13.1. Vyxeos**

Se aprueba para pacientes con LMA/SMD y LMA/NMP secundarias. Tanto la daunorrubicina como la citarabina ejercen sus efectos citotóxicos en el ámbito de la síntesis y reparación del ADN, destruyendo sinérgicamente las células leucémicas (29). Los diferentes perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de los dos fármacos dificultan la

conservación de una proporción particular en la sangre. Por lo tanto, se desarrolló Vyxeos, un portador liposomal con una proporción fija de citarabina a daunorrubicina de 5:1. Vyxeos mantiene la relación fija hasta por 24 h, que es más tiempo que el tradicional 7 + 3 y da como resultado una mayor exposición y absorción del fármaco por parte de las células tumorales (29). La aprobación se basó en un ensayo de control aleatorizado de fase III abierto que comparó Vyxeos con 7 + 3, en pacientes de 60 a 75 años con LMA/SMD y LMA/NMP recién diagnosticados. En comparación con el 7 + 3 convencional, mostró una mejor mediana de SG (9,6 frente a 6,0 meses; HR 0,69; IC del 95 %: 0,52 a 0,90), así como una tasa de remisión más alta (48 % frente a 33 %), manteniendo un perfil de seguridad similar (4).

### ***2.12.13.2. Venetoclax***

BCL2 es una proteína antiapoptótica sobre expresada especialmente por las células madre leucémicas. Venetoclax, un inhibidor de BCL2, mostró resultados modestos como agente único en LMA R/R con una tasa de respuesta del 19 %. A pesar de esto, lo que es más importante, mostró efectos sinérgicos con LDAC y HMA en un ensayo multicéntrico de fase I/II (29).

Recientemente, se publicaron oficialmente los resultados de VIALE-A, un ensayo de confirmación para la evaluación de venetoclax en combinación con azacitidina en pacientes con LMA no tratada previamente (29). La mediana de supervivencia general fue de 14,7 meses en el grupo de tratamiento en comparación con 9,6 meses en el grupo de control (29). Las tasas de RC/RCi fueron del 66.4 % frente al 28,3 (p < 0,001) en los grupos de tratamiento frente a placebo. Especialmente emocionantes son sus tasas compuestas de RC en pacientes con mala citogenética, incluido el 55 % en pacientes con mutaciones TP53, aproximadamente el 75.4 % en pacientes con IDH1/2, lo que es significativo en comparación con las tasas de RC de 0 a 36.4 % en pacientes con las mismas mutaciones tratados con AZA sola (29).

VIALE-C es un estudio de fase III, en pacientes con LMA no tratada previamente no aptas para quimioterapia intensiva o  $\geq 75$  años que se aleatorizaron a venetoclax más LDAC o placebo más LDAC (29). La mediana de SG fue de 7,2 frente a 4,1 meses en tratamiento frente a placebo, con una reducción del 25 % en el riesgo de muerte, aunque no

estadísticamente significativa (29). Las tasas de RC/RCi fueron del 48 % frente al 13 % para venetoclax más LDAC y LDAC solo (29).

### ***2.12.13.3. Conjugados anticuerpo-fármaco***

Los conjugados de fármaco-anticuerpo es otra línea de inmunoterapias prometedoras en la batalla contra la LMA. El antígeno CD33 se expresa mucho en los mieloblastos leucémicos, aproximadamente el 90 % de los mieloblastos de LMA y ha sido un objetivo popular para los fármacos inmunoconjugados, gemtuzumab ozogamicina (GO), un anticuerpo monoclonal anti-CD33 humanizado conjugado con el agente citotóxico caliqueamicina (29).

Aprobado para pacientes en R/R (29). GO se considera a menudo como una terapia adicional a la inducción 7 + 3 para un objetivo curativo en pacientes con riesgo citogénico favorable en lugar de pacientes con pronóstico adverso sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (29). Sin beneficio en pacientes con menos del 20 % de expresión de cd33 o riesgo adverso (29).

## **2.13. Evaluación de la respuesta**

### **2.13.1. Respuesta completa (RC)**

Se define como < 5 % de blastos de médula ósea, con ausencia de circulación de blastos, sin enfermedad extramedular, conteo de neutrófilos  $\geq 1000/\mu\text{L}$  y plaquetas  $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$  (7).

### **2.13.2. Respuesta completa con hematológica incompleta (RCi)**

Se define como <5 % de blastos de médula ósea, con ausencia de circulación de blastos, sin enfermedad extramedular, conteo de neutrófilos  $<1000/\mu\text{L}$  y plaquetas  $<100\ 000/\mu\text{L}$  (7).

### **2.13.3. Remisión parcial (RP)**

Todos los criterios hematológicos de RC, disminución del porcentaje de blastos en la médula ósea del 5 % al 25 % y disminución del porcentaje de blastos en la médula ósea antes del tratamiento en al menos un 50 % (7).

#### **2.13.4. RC con recuperación hematológica parcial (RCh)**

Se introdujo para pacientes con eliminación morfológica de blastos en la médula ósea y recuperación parcial de neutrófilos  $\geq 500/\mu\text{L}$  y plaquetas  $\geq 50\ 000\ \mu\text{L}$  porque representan un beneficio clínico al paciente; se deben cumplir otros criterios CR. Hasta ahora, CRh solo se utiliza en el contexto de ensayos que evalúan terapias menos intensivas (7).

#### **2.13.5. Estado libre de leucemia morfológica (MLFS)**

Se define como  $<5\%$  de blastos de médula ósea, con ausencia de circulación de blastos, sin enfermedad extramedular y sin recuperación hematológica (7).

#### **2.13.6. No respuesta**

Los pacientes evaluables para la respuesta, pero que no cumplen los criterios para RC, RCh, RCi, MLFS o RP se clasifican como sin respuesta antes del punto de referencia de la respuesta. Los pacientes que no logran una respuesta en el punto de referencia designado se consideran pacientes con enfermedad refractaria (7).

#### **2.13.7. Enfermedad refractaria**

Si no se ha logrado una respuesta específica por un punto de referencia definido (es decir, no lograr una respuesta después de dos ciclos de quimioterapia intensiva o un punto de referencia predeterminado, por ejemplo, 180 días luego de comenzar una terapia menos intensiva), se designará al paciente como enfermedad refractaria (7).

#### **2.13.8. Enfermedad recidivante**

La enfermedad recidivante se define como  $\geq 5\%$  de blastos leucémicos en la médula ósea, reaparición de blastos leucémicos en sangre periférica (SP) en al menos dos muestras de SP con al menos 1 semana de diferencia o desarrollo de nueva enfermedad extramedular (7).

#### **2.13.9. Cuándo evaluar la respuesta**

Los autores recomiendan realizar hasta dos evaluaciones de MO durante el primer ciclo de tratamiento de inducción estándar, la primera entre el día 14 y el día 21 como evaluación de respuesta temprana para guiar el tratamiento posterior, en caso de respuesta

insuficiente, y la segunda después de la recuperación de MO para documentar RC. Los aspirados de MO suelen ser suficientes. A pesar de esto, se recomienda la biopsia con trepanó si los frotis no son evaluables. Si una evaluación de primera respuesta da un resultado incierto es recomendable repetir las aspiraciones de MO hasta obtener una imagen más clara y evaluar la RC (1). Si se aplica un segundo ciclo de inducción, la MO debe evaluarse después de la recuperación hematológica o entre los días 28 y 35 si aún falta recuperación hematológica (1).

Se recomienda la evaluación morfológica de la MO antes de cada ciclo de consolidación y antes de TCH-alo. Después del final del tratamiento intensivo de inducción y consolidación, la morfología de MO puede repetirse cada 3 meses durante 24 meses. Se sugieren hemogramas diferenciales cada 3 meses durante un total de 5 años luego de finalizar el tratamiento (1).

Se recomienda la evaluación de ERM en el momento del diagnóstico para establecer el perfil de marcadores aberrantes, después de dos ciclos de tratamiento y luego del final del tratamiento. Además, la ERM molecular puede evaluarse cada 3 meses después del final del tratamiento de MO o cada 4-6 semanas de sangre periférica durante 24 meses en pacientes con marcador molecular. La ERM por citometría de flujo debe evaluarse a partir de la MO, mientras que la ERM molecular debe evaluarse, tanto a partir de la sangre como de la BM. En pacientes tratados de forma no intensiva, la respuesta debe evaluarse al menos después de 4 ciclos (1).

#### **2.14. Trasplante de células madre hematopoyéticas, generalidades**

El TMO es uno de los más potentes tratamientos contra la LMA, su objetivo de tratamiento son los pacientes de riesgo intermedio, riesgo adverso, ERM positiva y enfermedad recidivante/refractaria (45). Muchos de los pacientes latinoamericanos no tienen acceso a este tipo de tratamiento, lo que limita las opciones de terapia, en el país hay un único centro de referencia para trasplante alogénico (45).

Los cambios en los regímenes de acondicionamiento, así como la obtención de donantes haploidénticos permiten que más pacientes reciban un TMO alogénico. La edad ya no es un límite para el TMO, incluso pacientes que no son candidatos a quimioterapia

intensiva ahora pueden recibir tratamientos alternativos como azacitidina con venetoclax, para inducir la remisión y posterior TMO alogénico (45).

La LMA es la indicación más frecuente para el TCH alogénico. Los avances que permiten el uso de donantes no emparentados parcialmente compatibles, sangre del cordón umbilical y familiares haploidénticos significan que se puede encontrar un donante alogénico para la mayoría de las personas pacientes que lo necesitan. Los regímenes no mieloablativos y de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) hacen posible el TMO-alo en pacientes de hasta 80 años en centros experimentados. Con métodos recientemente aprobados para prevenir y tratar infecciones y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), los resultados después del trasplante continúan mejorando, dejando la recurrencia de la enfermedad como la causa principal del fracaso del tratamiento. A pesar de su papel central en el tratamiento de la LMA en adultos, solo una minoría de los pacientes para los que está indicado el trasplante se someten al procedimiento (7).

#### **2.14.1. Indicaciones de trasplante de médula ósea**

La decisión de realizar un TMO-alo durante la primera remisión depende de la relación riesgo-beneficio (es decir, mortalidad sin recaída y reducción del riesgo de recaída) según las características citogenéticas y moleculares de la enfermedad en el momento de la presentación y la respuesta a la terapia inicial, así como factores del paciente, del donante y del trasplante. Se debe considerar el TMO-alo cuando se pronostica que la probabilidad de recaída sin el procedimiento es de 35 % a 40 %. Para los pacientes con enfermedad de riesgo favorable, generalmente no se recomienda el TMO-alo en RC1, excepto para aquellos con eliminación inadecuada de ERM. Por el contrario, el TMO-alo se sugiere para pacientes con LMA de riesgo adverso y para la mayoría de aquellos con enfermedad de riesgo intermedio, aunque bastantes centros confían en la presencia de ERM para guiar su decisión con base en el riesgo previsto de recaída. Para los pacientes de 60 años o más, sobre todo con base en comparaciones retrospectivas, se recomienda el TMO-alo en la primera remisión para aquellos con enfermedad de riesgo intermedio o riesgo adverso que deseen y puedan someterse a una terapia de inducción de la remisión. Siempre que las comorbilidades lo permitan. El TMO-alo es la única terapia curativa para pacientes con enfermedad refractaria primaria y ofrece la mejor oportunidad de curación en aquellos que recaen después de la

quimioterapia inicial. Es necesario tomar en consideración otros factores, incluidas las comorbilidades, la fuente del donante y los objetivos individuales del paciente (7).

En el último análisis CIBMTR (Centro Internacional de Trasplante de Sangre y Médula Ósea) que incluye 1.321 pacientes  $\geq 60$  años en RC1 mostró una SG comparable a los 3 años de 49.4 % en edades de 60 a 64 años, 42.3 % en 65 a 70 años y 44.7 % en aquellos  $\geq 70$  años (45).

La mayoría de Latinoamérica no cuenta con registro de donantes no emparentados, lo que limita la obtención de donantes. Esto ha llevado a utilizar más donantes haploidénticos con obtención de mejores resultados que con sangre de cordón umbilical y comparables a los de donantes no emparentados con sangre directa de médula ósea o mediante aféresis (45).

Las recomendaciones actuales para LMA implican considerar los trasplantes alogénicos en primera línea independientemente de un donante compatible o haploidéntico para pacientes sin una estratificación de riesgo adecuada y aquellos con alto riesgo y riesgo intermedio (45).

#### **2.14.2. TMO autólogo (TMO-auto)**

En Latinoamérica, los trasplantes autólogos pueden ser eficaces y rentables en comparación con las dosis repetidas de consolidaciones (45). Con base en los estudios de GIMEMA LMA 1310 en el que los pacientes con riesgo intermedio, favorable y ERM negativa para ambos grupos, se asignaron a TMO-auto después de una única consolidación, logrando una SG a 2 años del 74 % y 79 % respectivamente y supervivencia libre de enfermedad del 61 % en ambos grupos (45).

El TMO-auto se ha comparado con la quimioterapia estándar de consolidación y el TMO alogénico (57). Datos de la sociedad europea de trasplante de sangre y médula ósea de 27 000 pacientes que se habían sometido a un TMO autólogo por leucemia aguda, la mayoría debido a LMA, la mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) posterior al TMO-autólogo era relativamente alta (14 %-18 %) (57). Hoy en día, la MRT del TMO-autólogo es mucho más baja (alrededor del 1 %) (57).

Los grupos de leucemia HOVON y SAKK en 2011, publicaron los resultados de un estudio prospectivo de pacientes con LMA, de 16 a 60 años, que no eran candidatos para un trasplante alogénico y entraron en remisión después de la inducción (57). Aleatorizados para TMO-auto vs. quimioterapia consolidación, la tasa de recaída fue menor en el grupo de TMO-auto 58 vs. 70 %. A pesar de esto, la mortalidad sin recaída fue mayor (4 % vs. 1 %). La SG (44 % vs. 41 %) fueron similares (57).

Posteriormente, se publicó un estudio retrospectivo de pacientes con LMA de 40 a 60 años que comparo tres grupos (TMO-alo, quimioterapia y TMO-auto). El grupo de TMO-auto tuvo una mejor SG que el grupo de quimioterapia, SG a 5 años: 54 vs. 40 %, pero no significativo por análisis multivariado. Se observó una tasa de recaída menor en TMO-auto en comparación con quimioterapia y con mortalidad asociada al tratamiento similares (57).

En ambos estudios se demuestra una ventaja del TMO-auto en comparación con quimioterapia sola en relación con la tasa de recaída, pero no en sobrevida global (57). Los grupos HOVON y SAKK en el estudio retrospectivo demostraron mediante análisis multivariado que el TMO-alo, en comparación con el TMO-auto, tiene un menor riesgo de recaída, con mayor mortalidad asociada a la terapia (57).

De igual manera, el Registro Japonés de TMO, comparó TMO-auto, con TMO-alo de donante hermano, en el análisis multivariable la SLE y SG de TMO-auto frente a TMO-alo no fueron estadísticamente diferentes (57). Muchos de los estudios anteriores en relación con el TMO-auto pueden tener sesgos de selección y de entrega. Además, no incorporan los pacientes que no lograron recolectar células madre. Muchos de los estudios nuevos han demostrado la ventaja del TMO alogénico en sobrevida con respecto al TMO-auto (58).

El TMO-auto según las guías de TMO estadounidenses se debe considerar en situaciones poco frecuentes, cuando un paciente con LMA de riesgo favorable no es elegible para quimioterapia de consolidación a dosis altas o un paciente con LMA de riesgo intermedio con MRD- no puede someterse a un TMO-alo, se puede tomar en consideración consolidar con TMO-auto. En general, el panel de expertos prefiere un enfoque en el que a los pacientes con LMA de riesgo adverso o MRD+ que no son elegibles para TMO-alo se les ofrezcan terapias de consolidación alternativas novedosas en lugar de TMO-auto, idealmente en un ensayo clínico (grado B, nivel 1) (58).

### 2.14.3. TCH alogénico

El TMO-alo es un tratamiento eficaz de consolidación después de la remisión, con potencial curativo en LMA. En el ámbito mundial, más de un tercio de los TMO-alo se realizan como terapia para la LMA, mientras que los TCH autólogos para la LMA representan menos del 3 % (59).

Se debe considerar el TMO-alo para pacientes con enfermedad refractaria primaria, para pacientes en segunda RC o (RCh, RCi) o con citorreducción importante, pero con enfermedad aún activa después de la terapia de rescate (7). El TMO-alo ofrece un beneficio de supervivencia en pacientes con LMA de riesgo intermedio y alto y, actualmente, forma parte de la atención clínica estándar, tanto en las guías de NCCN como en ELN (58).

### 2.14.4. Indicaciones de TMO-alo en primera remisión completa

El TMO-alo en RC1 se recomienda para citogenética de riesgo *adverso* o *intermedio* con evidencia (grado A a B, nivel 1+ + a 1+). A pesar de esto, no se recomienda para citogenética de riesgo *favorable* (58).

Lo anterior se base en las recomendaciones de la Sociedad Estadounidense de Trasplante y Terapia Celular, que realizó un metaanálisis de 24 ensayos de intención de tratar LMA-RC1 con más de 3500 receptores de TMO-alo *biológicamente aleatorizados* (según la disponibilidad de donantes) y mostró significativamente mejor SLE para aquellos cuya citogenética era de riesgo adverso (cociente de riesgos instantáneos [HR], 0,69; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,57 a 0,84) o riesgo intermedio (HR, 0,76; IC del 95 %, 0,68 a 0,85) en lugar de riesgo favorable (HR, 1,06; IC del 95 %, 0,80 a 1,42). La SG siguió un patrón similar basado en el riesgo citogenético (58).

El TMO-alo tiene un mayor riesgo de MRT (mortalidad relacionada con el tratamiento) en comparación con la quimioterapia sola, así como mayor morbilidad por EICH. Sin embargo, hay un subconjunto de pacientes que alcanzan SLE y sin EICH (58). Se debe considerar no solo la citogenética, sino también los factores que se relacionan con el paciente y la enfermedad, el estado de ERM, circunstancias sociales y comorbilidades, antes de elegir las terapias de acondicionamiento y tomar en consideración el riesgo de mortalidad asociado a la terapia (58).

Se debe tomar en cuenta que hasta un 30 % de riesgo favorable recae, para este tipo de riesgo es necesario considerar el TMO-alo, principalmente cuando la LMA está asociada a quimioterapia previa, antecedentes de enfermedad hematológica previa, pérdida del cromosoma Y, mutación FLT3 y presencia de ERM positiva (58).

La EMR persistente (MRD+) después de la terapia de inducción se ha convertido en un factor pronóstico importante, independientemente del grupo de riesgo citogenético (58). Algunos estudios demuestran que luego de dos ciclos de terapia de inducción con ERM + la incidencia de recaída a 3 años es del 89 % (58). El TMO-alo benefició a los pacientes de riesgo favorable con ERM + (58). Para el grupo de la Sociedad Estadounidense de Trasplante y Terapia Celular se recomienda TMO-alo, para pacientes con MRD persistente (grado C, nivel 2+), idealmente usando un régimen de acondicionamiento mieloablativo (MAC) (58).

La LMA relacionada con la terapia (LMA-t) y secundaria (LMA-s) tienen un pronóstico significativamente inferior en comparación con la LMA de novo (58). Se demuestra el beneficio de TMO-alo en estos pacientes. Sin embargo, el beneficio depende de si logran la remisión o no y las comorbilidades asociadas por terapias previas (58). Se recomienda el TMO-alo, en RC1 para pacientes elegibles (58).

Para pacientes mayores de 60 años, los resultados inferiores al TMO-alo se deben principalmente a la mayor frecuencia de enfermedad de alto riesgo, la no tolerancia a los regímenes de acondicionamiento y las comorbilidades asociadas (58).

Los estudios han demostrado una mejor supervivencia con TMO-alo en comparación con quimioterapia de consolidación en pacientes mayores con LMA (58). Se recomienda la consolidación con TMO-alo, de intensidad reducida en pacientes de edad avanzada que de otro modo son elegibles para TMO-alo desde la perspectiva de la enfermedad (grado B, nivel 1+) (58).

Los pacientes con riesgo adverso tienen alrededor del 70 %-90 % de riesgo de recaída, se les debe ofrecer TMO-alo para mejorar la supervivencia (59). No se debe esperar a una segunda remisión, ya que una segunda RC no está asegurada de ninguna manera y los resultados del TMO-alo en RC2 son generalmente más pobres que los realizados en RC1, indistintamente del riesgo (59).

Puntuaciones pronósticas como el índice de comorbilidad del trasplante y la puntuación de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT) puede ayudar a determinar el beneficio de un TMO-alo, se debe considerar que debe haber un beneficio de supervivencia de al menos un 10 % para el paciente, comparado con la quimioterapia estándar. Además, las nuevas consideraciones de ERM son las principales impulsoras del TMO-alo (59).

Los datos para TMO-alo en pacientes refractarios no son muy claros (59). Aproximadamente, del 8 al 30 % de los pacientes seleccionados que no responden a la terapia de inducción pueden salvarse mediante un TMO temprano con terapia de acondicionamiento mieloablatoiva, aunque faltan más estudios para apoyar esta indicación (59).

La recaída ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con LMA no promielocítica según los factores de riesgo (59). La supervivencia a 5 años después de la primera recaída es de aproximadamente 10 a 30 % (59).

Los pacientes que recaen deben considerarse para TMO-alo (59). La tasa de supervivencia después del régimen de acondicionamiento mieloablatoivo para la LMA en RC2 es de aproximadamente 40 a 50 %, la RC2 y la supervivencia a largo plazo a menudo son difíciles de lograr, es por esto por lo que se recomienda el TMO-alo en primera remisión completa cuando está indicado, ya que ofrecer un TMO-alo en segunda remisión aumenta el riesgo de mortalidad asociado a la terapia por la necesidad de acondicionamiento mieloablatoivo. Además, muchos de los pacientes no logran una segunda remisión completa o esta es de muy corta duración (59).

Una revisión sistemática de Peijie *et al.*, de 2022, encontró que el TMO-alo, tenía una ventaja sobre TMO-autólogo en SG. Además, redujo significativamente la recaída en pacientes con LMA de riesgo intermedio/en primera RC1 y una SLR (supervivencia libre de recaídas) mayor. Por lo tanto, TMO-alo redujo significativamente la incidencia de muerte o recaída, se debe considerar que el TMO-alo tiene una mayor tasa de muerte en remisión después de la terapia que el TMO-autólogo (60).

## 2.15. Supervivencia en LMA

Hasta la década de 1970 la LMA se consideraba incurable, el avance en los tratamientos y el TMO han mejorado la supervivencia principalmente en pacientes menores de 60 años. Esto principalmente por la exclusión de pacientes mayores de estudios, por la menor resistencia a terapias intensivas, las comorbilidades asociadas y deterioro funcional (2).

Según los datos del ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) a partir de 2016, la mediana estimada de supervivencia general (SG) de la LMA es de 8,5 meses; la SG a 2 y 5 años es del 32.0 % y del 24.0 %, respectivamente (1). De acuerdo con los datos del SEER de 2011–2016, la tasa de mortalidad de la LMA fue de 2,8 por cada 100 000 personas-año (hombres frente a mujeres: 3,6 frente a 2,2 por cada 100 000 personas-año) (1). Cuando se diagnostica a una edad  $\geq 65$  años predice la peor mediana de SG (2,67 meses) casi el 80 % de los diagnosticados a los 65 años morirán en el plazo de 1 año (1).

La tasa más alta de muertes por LMA parece darse en personas de 75 a 84 años (5). La supervivencia relativa a 5 años estandarizada por edad para pacientes adultos diagnosticados entre los años 2000 y 2007 en Europa según ESMO fue tan baja como 17 % (16,6 % -17.7 %), principalmente atribuible al progreso mínimo alcanzado en pacientes con LMA  $>65$  años (1).

Con la estratificación de riesgo del ELN de 2017 se muestra una mediana de supervivencia general (SG) para toda la cohorte donde no se alcanzó en los grupos de riesgo favorable e intermedio, mientras que en el grupo de riesgo adverso la mediana de SG fue de 15,7 meses. Independientemente del grupo de riesgo, se detectó una mediana de SG significativamente más baja en pacientes de edad  $\geq 65$  años en comparación con pacientes más jóvenes (25). Para la cohorte global, el riesgo de muerte de los pacientes de riesgo intermedio y adverso fue de 1,7 y 2,7 en relación con el grupo de riesgo favorable (25).

Según el riesgo ELN 2022, la mediana de SG no se alcanzó en los grupos de riesgo favorable e intermedio. La mediana de SG en el grupo de riesgo adverso fue de 15,2 meses similar a la de 2017. En general, el grupo de riesgo intermedio no mostró un aumento

significativo del riesgo de muerte en relación con el grupo de riesgo favorable. Los pacientes con riesgo adverso tenían un mayor riesgo de muerte de 3,5 (25).

Para ELN 2017 y 2022 en pacientes no tratados intensivamente, entre 379 pacientes que no recibieron tratamiento intensivo, la distribución de riesgos del ELN de 2017 fue 18.2 % para favorable, 19.8 % para intermedio y 62 % para riesgo adverso. La mediana de SG fue de 9,4, 11,5 y 6,5 meses para los grupos de riesgo favorable, intermedio y adverso, respectivamente. Para el año 2022, según el ELN, la distribución de riesgo para pacientes tratados no intensivos fue 16.1 % para favorable, 11.9 % intermedio y 72 % adversa. Se observó una SG deficiente para todas las categorías de riesgo: SG mediana favorable: 10,9, intermedia: 8,3 y adversa: 7,1 (25).

La supervivencia en subgrupos genéticos de las categorías de riesgo del ELN 2022, no detectaron diferencias en la SG entre los subgrupos genéticos de riesgo favorable con NPM1 mutado sin FLT3-ITD, CEBPA en el marco bZIP, inv(16) y t(8;21). Los pacientes con estas mutaciones mostraron tasas de SG a 2 años entre 61 % y 75 % (25).

Se encontraron resultados distintos significativos entre anomalías genéticas adversas inv(3), (-5, -7, -17), CK, mutado TP53, CK +TP53, genes mutados por SMD, t(X;11), t(6;9) y t(9;22). Pacientes con inv(3), TP53 mutado y CK + TP53 mostraron la peor mediana de SG: 8,3 meses, 7,1 meses y 3,5 respectivamente. Pacientes que albergan t(6;9), o t(9;22) fueron excluidos del análisis debido al pequeño tamaño de la muestra (25).

Los genes que se relacionan con SMD según la estratificación de riesgo ELN de 2022 tuvieron un resultado adverso con una mediana de SG de 19,9 meses (IC del 95 %: 13,1–26,6). Sin embargo, los pacientes con solo un gen para SMD mutado no alcanzaron la mediana de SG, mientras que los pacientes con dos o más genes mutados mostraron una mediana de SG de 13,6 meses (IC del 95 %: 9,0–18,1) (25).

La estimación de sobrevida y supervivencia libre de enfermedad es variada, según los diferentes tipos de estudios. Es evidente que el peor pronóstico es para pacientes mayores de 60 años, así como para pacientes con riesgo adverso.

## Capítulo III. Metodología

### 3.1. Planteamiento del problema

La LMA es una enfermedad maligna que aumenta con la edad, con una incidencia mayor principalmente en mayores de 65 años. La población envejece cada día más por lo que esta patología es cada día más frecuente. La clasificación de riesgo de LMA depende de alteraciones citogenéticas y moleculares y de estos hallazgos se instaura el tratamiento y la necesidad de trasplante de médula ósea (61), se necesita en el país establecer cuál es el perfil de alteraciones citogenéticas y moleculares en esta población, ya que esto permite establecer el perfil de riesgo por grupos de edad y comparar respuesta e impacto en supervivencia del tratamiento.

La necesidad de valorar cuál es la respuesta a los tratamientos en los pacientes es para generar posibles intervenciones en los servicios de salud. No solo se puede definir cuáles tipos de terapias son más efectivas en la población, sino también cuáles son las dosis adecuadas para producir un impacto en la supervivencia de la enfermedad, así como reconocer las medidas de apoyo a los pacientes para lograr menor mortalidad asociada a los tratamientos y estimar la necesidad de TMO.

### 3.2. Justificación

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad hematológica que aumenta conforme la edad y es mayor en pacientes de más de 65 años, el envejecimiento de la población va en aumento, así como el diagnóstico de esta enfermedad. Es por esta razón que tener información de la incidencia y características de esta permite comparar los datos con estudios internacionales, mejorando la calidad de atención y estableciendo pautas en su manejo que mejoren la supervivencia que es el objetivo principal de este estudio observacional.

En el país no hay estudios de la incidencia poblacional de LMA, de las características de presentación clínica ni de la clasificación de riesgo. Los regímenes de diagnóstico y tratamiento se basan en estadísticas y recomendaciones internacionales. No hay datos de cuál es la respuesta al tratamiento de acuerdo con el riesgo asociado de la enfermedad, respuesta

a la terapia de inducción y consolidación, la SLE, SG, mortalidad o cuantos pacientes logran llegar a un trasplante de médula ósea en el país.

Establecer un perfil citogenético y molecular por edad permite valorar qué riesgo tienen los pacientes con LMA en esta población. Esto en el futuro logra ver la necesidad de invertir en nuevos tratamientos y ampliar la cobertura de trasplante de médula ósea en riesgo adverso.

Valorar los diferentes esquemas de tratamiento, de acuerdo con el perfil citogenético y molecular que se les brinda a estos pacientes, permite establecer porcentajes de respuesta y así evaluar si estos esquemas son viables en la población. Esto permite, según este perfil, ver cuál es la necesidad real de otras terapias aún no implementadas en el país para lograr la remisión de la enfermedad y el puente al TMO en caso de refractariedad a las terapias actuales.

Observar cuál es la sobrevida global y libre de enfermedad permite dimensionar cuál es la realidad actual en el manejo de esta patología, así la como mortalidad y causa de muerte y si las decisiones con la terapéutica actual son las adecuadas para establecer qué cambios se pueden realizar en pro del asegurado con este diagnóstico. Lo anterior tiene el fin de mejorar la atención del servicio.

Establecer cuál es el perfil clínico y número de pacientes a los que se realiza un TMO evidencia datos de la necesidad como país que se tiene en TMO. Establecer el tiempo que dura un paciente en trasplantarse o si recae o no en la enfermedad permite mejorar la atención en estas personas.

### **3.3. Hipótesis**

¿Cuál es la sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda en Hospital México desde enero de 2019 a diciembre de 2022?

### **3.3.1. Objetivo general**

Analizar la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022.

### **3.3.2. Objetivos específicos**

1. Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con leucemia mieloide aguda del Hospital México.
2. Identificar las características clínicas, perfil biológico y clasificación de riesgo de la población con LMA del Hospital México.
3. Analizar los protocolos de tratamiento que se utilizan en los pacientes con LMA, la tasa de remisión hematológica completa y enfermedad medible residual, al final de la inducción, reinducción y consolidaciones, con establecimiento de la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.
4. Determinar la causa de muerte de los pacientes con LMA.
5. Calcular el porcentaje de pacientes en los que se realiza un trasplante de médula ósea alogénico o autólogo y sus indicaciones.

### **3.4. Tipo de estudio**

Observacional/descriptivo, retrospectivo.

### **3.5. Población de estudio**

Adolescentes de 13 a 17 años, adultos jóvenes de 18 a 35 años, adultos de 36 a 64 años, adultos mayores de 65 años y más.

### **3.6. Criterios de inclusión**

- Todo paciente diagnosticado con leucemia mieloide aguda, en el Hospital México, según los criterios de la OMS, que tenga la información registrada en el EDUS o en el expediente físico, sin restricción por género, edad o etnia. Esto incluye poblaciones

vulnerables como embarazadas, extranjeros, hospitalizados, enfermos terminales y privados de libertad, diagnosticados de enero de 2019 a diciembre de 2022.

- Edad mayor e igual a 13 años.

### **3.7. Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda promielocítica.
- Pacientes menores de 13 años.
- Pacientes cuyo expediente esté extraviado, de los cuales no se pueda obtener la información.

### **3.8. Tamaño de la muestra**

El estudio abarca el 100 % de la población diagnosticada con LMA del Hospital México en 4 años (enero de 2019 a diciembre de 2022) para un total de 203 pacientes de los cuales se excluyen 42 leucemias promielocíticas y 3 expedientes de los cuales no se encontraron los datos.

### **3.9. Limitaciones de la investigación**

- El estudio abarca el 100 % de la población diagnosticada con leucemia mieloide aguda del Hospital México en 4 años (enero de 2019 a diciembre de 2022), la información se evalúa del expediente digital único en salud (EDUS), el 2018-2019 fue el periodo de transición del expediente físico al digital y se puede haber extraviado expedientes de los pacientes en la transición, los cuales se descartan.
- La clasificación de riesgo depende de las alteraciones citogenéticas y moleculares que se estudien, en el país no se realizan todos estos tipos de pruebas y muchas se han introducido en los últimos años, se establece el riesgo con las pruebas disponibles.
- No encontrar variables registradas, no se puede corregir este tipo de limitación.
- Pacientes fallecidos antes de realizar estudios moleculares y citogenéticos, no se puede corregir esta limitación.

### **3.10. Recolección, procesamiento y análisis de datos**

Para el análisis de datos de los pacientes con LMA se tomaron todas las citometrías de flujo positivas con diagnóstico de LMA del Hospital México de la CCSS, de enero de 2019 a diciembre de 2022, que están en la base de datos del Hospital Nacional de Niños, centro de referencia donde en estos años de análisis se enviaron las muestras para diagnóstico. El corte del estudio fue para el 6 de junio de 2023, para un total de 54 meses en la estimación de los cálculos de sobrevida.

Después de recolectar los datos de la base, se realizó la separación por años de diagnóstico para evidenciar la incidencia por años. Además, se buscaba excluir a las leucemias promielocíticas agudas.

Se realiza un cuadro de Microsoft Excel con contraseña para protección de la identidad de los pacientes y una base de datos en el programa Microsoft Excel con las variables de la hoja de recolección para el inicio de la revisión de expedientes. Bajo protección con contraseña se procede con el ingreso de datos recolectados del expediente EDUS, por año de diagnóstico, así como la revisión de la base de datos de citogenética y biología molecular del Hospital de Niños, centro de referencia donde se envían estos estudios especiales.

Se excluyen tres pacientes con diagnóstico de LMA, ya que la información se encontraba extraviada y no fue posible recuperarla. Se realiza la recolección de datos de 161 expedientes.

Una vez realizada la recolección de datos, se inicia con el proceso de depuración de la tabla para corrección de posibles errores y confirmar la información. En algunos casos se revisó nuevamente el expediente porque unos datos no coincidieron. Lo anterior para garantizar la veracidad de la información.

Una vez confirmada la información, se inicia con el procesamiento de los datos, realizando las tablas y gráficos con lo obtenido, mediante el programa de Microsoft Excel Med Calc versión 22.007 y SPSS 2023. Se analizan los datos de distribución de frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión, estimaciones de sobrevida de Kaplan-Meier y pruebas de Log-Rang para comparar las curvas de sobrevida.

Al obtener los datos estadísticos, se procede con la descripción de las tablas y los gráficos. Posteriormente, se inicia con el análisis de datos que se obtienen vs. los datos de estudios internacionales para comparar sobrevidas y eficacia del tratamiento en la población, así como los datos de trasplante de médula ósea y mortalidad. Además, se agregan las limitaciones y posibles efectos en los resultados.

Se finaliza con las conclusiones y recomendaciones del estudio.

## Capítulo IV. Resultados

Se recolectó un total de 205 pacientes con diagnóstico de LMA, de los cuales 41 se excluyeron con el diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA), así como 3 pacientes con diagnóstico de LMA no promielocítica de los cuales no se encontró datos para el estudio, obteniendo un total de 161 pacientes con diagnóstico de LMA en 4 años. La media de diagnóstico por año es de 51 leucemias mieloides agudas. La tasa de incidencia promedio por año es de 2,31 pacientes por cada 100 000 personas, la distribución poblacional se tomó del Instituto Nacional de Estadística y Censos, donde se tomó en cuenta la población mayor de 15 años, con área de atracción del Hospital México, con su respectivo aumento poblacional por cada año de estudio.

La población promedio para los años de análisis del estudio, en todo el país, tomando en consideración mayores de 15 años es de 4 024 691 personas, se descartan los pacientes entre 12 y 14 años en esta estimación, ya que las estimaciones del INEC son por quinquenios y este estudio es en pacientes mayores de 12 años. Para estimar esto, el área de atracción poblacional de mayores de 15 años del Hospital México es aproximadamente el 43.5 % del país. Las estimaciones de incidencia no se ven afectadas, pues solo 5 pacientes con diagnóstico de LMA tenían menos de 15 años (ver la Tabla 8).

### Tabla 8

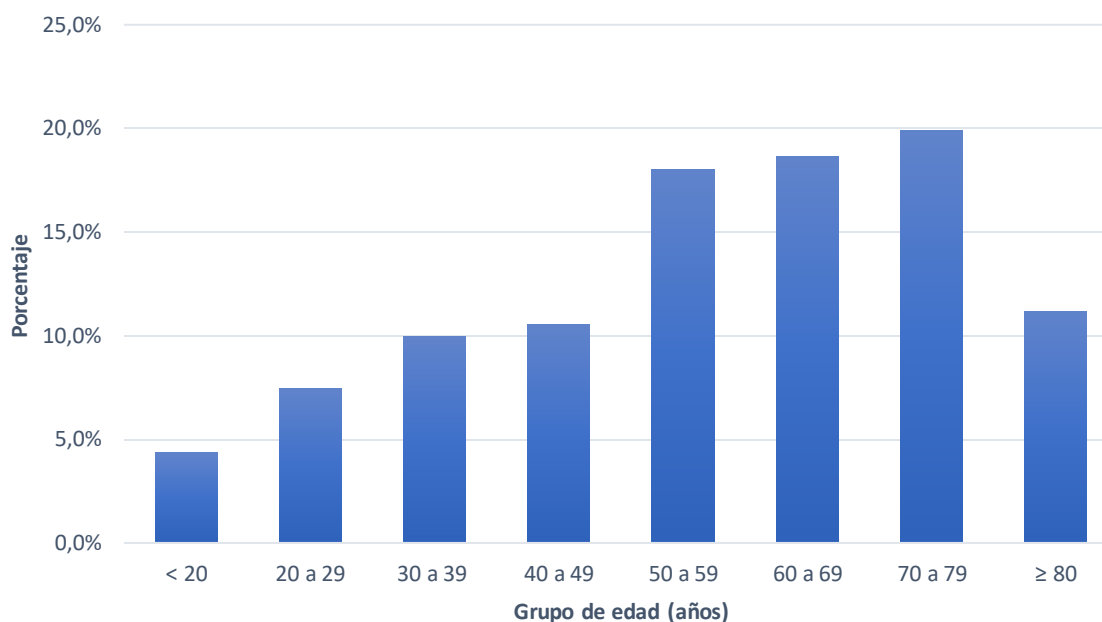
*Distribución y tasa de incidencia anual por cada 100 000 habitantes de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Año de diagnóstico</b>	<b>Pacientes n=(161)</b>	<b>Distribución poblacional</b>	<b>Tasa de incidencia</b>
2019	32	1694361	1,88
2020	39	1721013	2,26
2021	44	1748559	2,51
2022	46	1775843	2,59

La media de presentación para los pacientes con LMA es de 59 años, conforme aumenta la edad se eleva la incidencia de LMA en la población, hasta los 80 años donde se observa un descenso en esta (ver la Ilustración 5). Se observa que la incidencia en pacientes antes de los 20 años y hasta los 39 es mayor en hombres, después de los 40 años es ligeramente mayor en mujeres (ver la Ilustración 6). Sin embargo, existe mayor incidencia en hombres que en mujeres al analizar la totalidad de la población (54 % vs. 46 %) respectivamente (ver la Tabla 9).

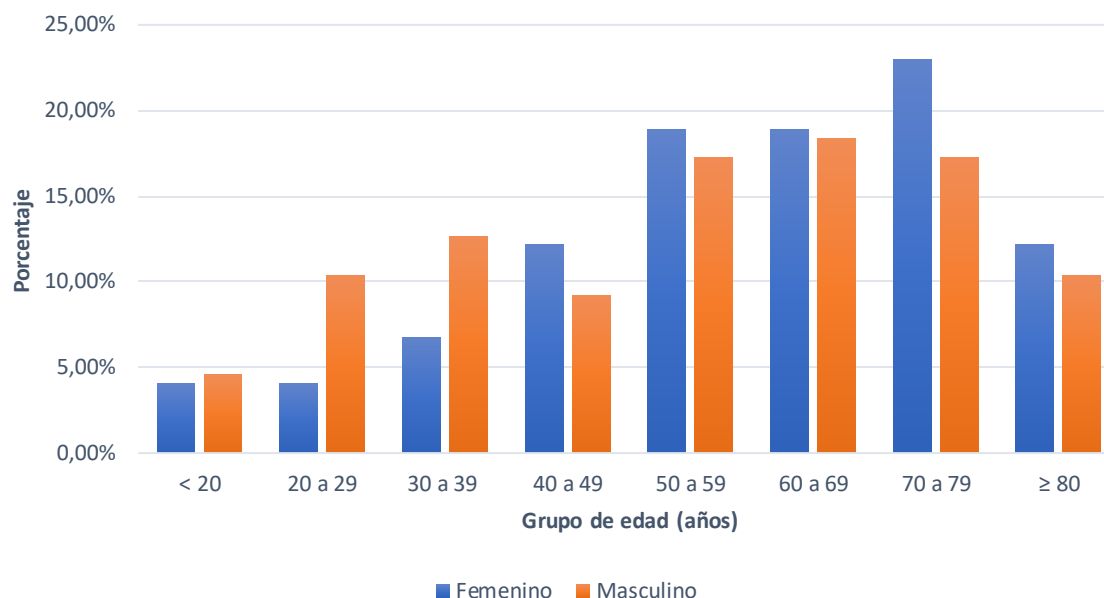
### ***Ilustración 5***

Distribución según edad de diagnóstico de los pacientes con LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



**Ilustración 6**

Distribución según edad de diagnóstico y género de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



Al analizar la distribución de los pacientes de acuerdo con el rango de edad, es notorio el porcentaje de pacientes diagnosticados a edades más tempranas. El 50.4 % de los pacientes se diagnostica antes de los 60 años. Hay un aumento importante en el número de diagnósticos entre los 50 a 80 años (ver la Tabla 9).

En cuanto al índice de masa corporal, el 50 % de los pacientes tiene sobrepeso u obesidad. Un 7.5 % tiene un bajo peso, solo el 32.3 % tiene un índice de masa corporal normal. A un alto porcentaje (10.6 %), no se le pudo calcular el IMC, ya que al diagnóstico no se contaba con los datos, principalmente en pacientes paliativos (ver la Tabla 9).

**Tabla 9**

*Distribución según edad al diagnóstico, género e índice de masa corporal de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<i>Variable</i>	<i>Cantidad (n = 161)</i>	<i>%</i>
Grupo de edad (años)		
<20	7	4.3 %
20 a 29	12	7.5 %
30 a 39	16	9.9 %
40 a 49	17	10.6 %
50 a 59	29	18.0 %
60 a 69	30	18.6 %
70 a 79	32	19.9 %
≥80	18	11.2 %
≥60	80	49.6 %
<60	81	50.4 %
Género		
Femenino	74	46.0 %
Masculino	87	54.0 %
Índice de masa corporal		
Bajo peso	12	7.5 %
Normal	52	32.3 %

Sobrepeso	55	34.2 %
Obesidad 1	18	11.2 %
Obesidad 2	4	2.5 %
Obesidad 3	3	1.9 %
Sin datos	17	10.6 %

En el análisis de algunas características clínicas importantes en los pacientes con LMA se encuentran: 8.7 % de la población (14 pacientes) tienen el antecedente de uso de quimioterapia previa y solo el 1,2 (2) pacientes tenían un antecedente de radiación previa (ver la Tabla 10). Con respecto a la infiltración extramedular de la LMA, solo 1.2 % de los pacientes tenían infiltración de SNC y el 1.9 % presentaba un sarcoma mielóide demostrado por biopsia de la lesión (ver la Tabla 10).

La leucocitosis al diagnóstico con más de 100 000 leucocitos corresponde con un 17.4 % del total de la población diagnosticada con LMA. No se estimó la cantidad de pacientes con necesidad de aféresis terapéutica ni el impacto en mortalidad asociado a leucostasis (ver la Tabla 10).

**Tabla 10**

*Distribución según características clínicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia mielóide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

Variable	Cantidad (n = 161)	Porcentaje
Quimioterapia previa		
No	147	91.3 %
Sí	14	8.7 %
Radiación previa		
No	159	98.8 %

Sí	2	1.2 %
Infiltración a sistema nervioso central		
No	158	98.1 %
Sí	2	1.2 %
No aplica	1	0.6 %
Sarcoma mieloide		
No	157	97.5 %
Sí	3	1.9 %
No aplica	1	0.6 %
Leucocitos totales al diagnóstico (cel/mm <sup>3</sup> )		
< 10,0000	133	82.6 %
≥100,000	28	17.4 %

Según la clasificación del riesgo de la ELN, el mayor porcentaje de riesgo se encuentra en el intermedio con un 43.4 %, seguido de los no clasificables con un 28.6 %, de los cuales no se pudo obtener cariotipo o biología molecular y por este motivo quedan en esta categoría. El tercer puesto lo ocupa el riesgo favorable con un 15 % y, finalmente, el riesgo adverso con un 13 % (ver la Tabla 11).

**Tabla 11**

*Distribución según clasificación de riesgo del ELN 2022 en el total de la población de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Clasificación de riesgo de LMA</b>	<b>Cantidad (n 161)</b>	<b>Porcentaje</b>
Favorable	24	15 %
Intermedio	70	43.4 %
Adverso	21	13 %
No clasificable	46	28.6 %

Al censurar la clasificación de riesgo de la ELN 2022 e incluir únicamente aquellos pacientes que reciben quimioterapia intensiva, se obtiene del mismo modo que el riesgo intermedio es el de mayor porcentaje con un 52 %, seguido del favorable con un 24 %. Por último, el riesgo adverso que alcanza el tercer lugar con un 12.5 %. El riesgo no clasificable corresponde a un 11.5 %, pese a que en los pacientes tratables se debe conocer el riesgo, en la población con quimioterapia intensiva en 11 pacientes no se conocía, por falta de cariotipo o biología molecular (ver la Tabla 12).

**Tabla 12**

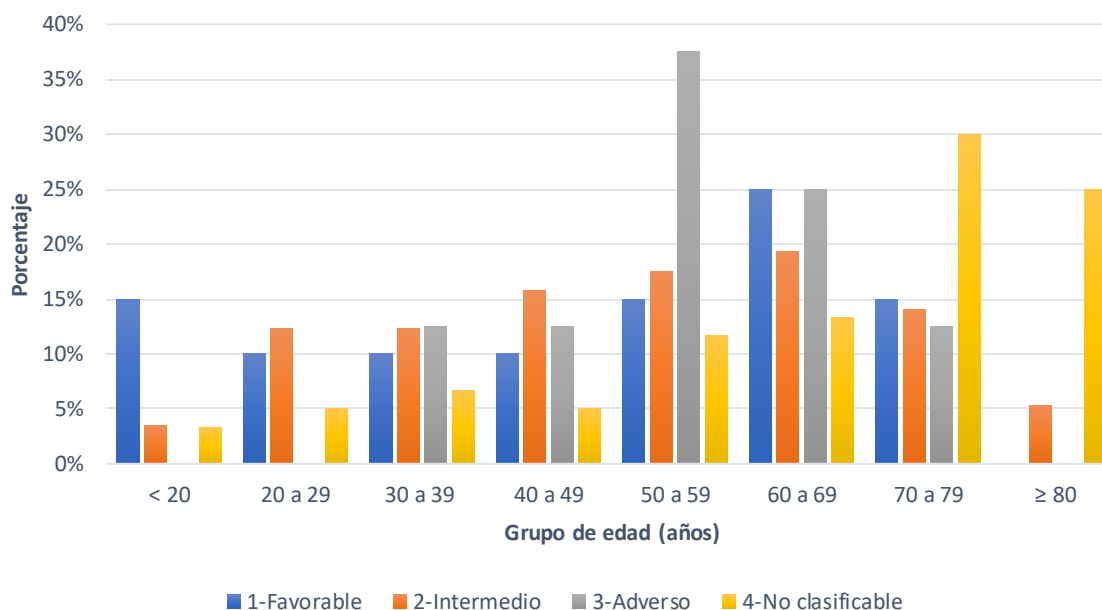
*Distribución según la clasificación de riesgo de la ELN 2022 en pacientes con tratamiento de quimioterapia intensiva con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Clasificación de riesgo de LMA</b>	<b>Cantidad (n 94)</b>	<b>Porcentaje</b>
Favorable	22	24 %
Intermedio	49	52 %
Adverso	12	12.5 %
No clasificable	11	11.5 %

La distribución de riesgo de la ELN por edad del total de la población demuestra que el riesgo favorable e intermedio tiene una variabilidad en su presentación en todas las edades sin una tendencia establecida a favorecer un grupo etario. El riesgo adverso tiene un aumento de la incidencia a partir de los 30 años con un pico más alto de incidencia entre los 50 a 59 años y con una disminución después de los 60 años, momento en el que de manera coincidente aumenta el riesgo no clasificable (ver la Ilustración 7).

### **Ilustración 7**

Distribución del riesgo según ELN 2022 por edad de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



En la Tabla 13 se muestran los hallazgos moleculares y citogenéticos valorados en la población. La mutación NPM1 A y B es la que se encuentra con más frecuencia con un 19.9 % de todos los casos. El FLT3 ITD es la segunda mutación con más frecuencia en un 13.7 %. La translocación t(8:21) solo se encontró en un 3.7 % de los pacientes. La mutación NPM1 A y B, FLT3 ITD, t(8:21) son las alteraciones con más frecuencia tamizadas, ya que no se realizó en un 24,8, 26,1, 26,7 % de los casos respectivamente (ver la Tabla 13).

La alteración t(v;11q23.3) se realizó solo en un 60 % del total de pacientes y solo 4.3 % tiene la mutación. La inv(16), t(9:22), del(5), del(7), del 5(q), se realizaron en un bajo porcentaje de los pacientes (10.6 %, 14.2 %, 16.2 %, 24.8 %, 12,4 %) respectivamente, con

positividad bastante baja. Las alteraciones t(9:11), 17p, TP53, solo se realizaron en 1.2 % del total de pacientes respectivamente (ver la Tabla 13).

**Tabla 13**

*Distribución según hallazgo molecular y citogenético de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Mutación</b>	<b>Cantidad (n = 161)</b>	<b>Porcentaje</b>
Mutación t(8:21)		
Negativo	112	69.6 %
Positivo	6	3.7 %
No se realizó	43	26.7 %
Mutación NPM1: A y B		
Negativo	89	55.3 %
Positivo	32	19.9 %
No se realizó	40	24.8 %
Mutación inv(16)		
Negativo	15	9.3 %
Positivo	2	1.2 %
No se realizó	144	89.4 %
Mutación t(9:11)		
Negativo	1	0.6 %
Positivo	1	0.6 %
No se realizó	159	98.8 %

---

Mutación t(v; 11q23.3)		
Negativo	81	50.6 %
Positivo	7	4.3 %
No se realizó	71	44.1 %
Mutación t(9:22)		
Negativo	21	13.0 %
Positivo	2	1.2 %
No se realizó	138	85.8 %
Mutación deleción cromosoma-5		
Negativo	23	14.3 %
Positivo	3	1.9 %
No se realizó	135	83.8 %
Mutación del(5q)		
Negativo	16	9.9 %
Positivo	4	2.5 %
No se realizó	141	87.6 %
Mutación cromosoma-7		
Negativo	29	18.0 %
Positivo	11	6.8 %
No se realizó	121	75.2 %
Mutación 17p		

---

Negativo	1	0.6 %
Positivo	1	0.6 %
No se realizó	159	98.8 %
<b>Mutación TP53</b>		
Negativo	1	0.6 %
Positivo	1	0.6 %
No se realizó	159	98.8 %
<b>Mutación FLT3</b>		
Negativo	97	60.2 %
Positivo	22	13.7 %
No se realizó	42	26.1 %

Con respecto al análisis del cariotipo, este no se realiza en un 19.3 % del total de la población. El cariotipo normal representa un 45 %. La hiperploidia corresponde a un 6.9 %. Se encontraron otras alteraciones en un 3.72 %. El cariotipo complejo se encuentra en un 3.7 % y, finalmente, el cariotipo monosomal se encuentra en solo 1 paciente para un 0.6 % del total de las muestras que se analizaron. Un total de 34 cariotipos no crecieron que corresponden a un 21.11 % de cariotipos (ver la Tabla 14).

**Tabla 14**

*Distribución de enero de 2019 a diciembre de 2022, según cariotipo de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social*

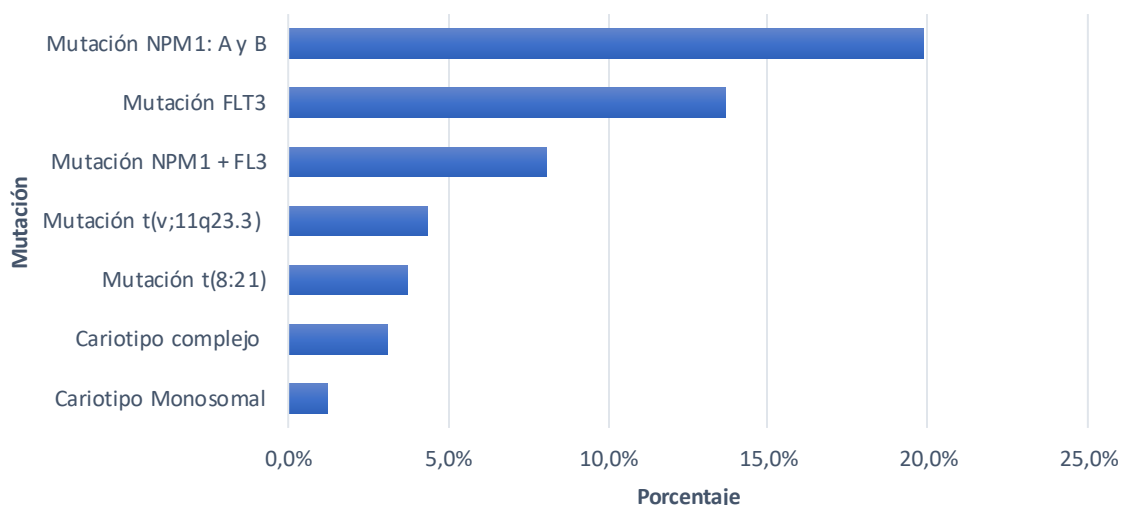
<b>Mutación</b>	<b>Cantidad (n = 161)</b>	<b>Porcentaje</b>
Cariotipo complejo	6	3,7
Cariotipo Monosomal	1	0,6
Cariotipo Normal	72	45

Cariotipo Hiperploide	11	6,9
Otras alteraciones	6	3,72
No se realizó	31	19,3
Cariotipo sin crecimiento	34	21.11

La Ilustración 8 muestra los hallazgos citogenéticos y moleculares más frecuentes ya descritos, cabe resaltar que un 8 % de los pacientes presenta una mutación de NPM1 A y B asociado a FLT3 ITD.

### ***Ilustración 8***

Distribución de los hallazgos moleculares y citogenéticos más frecuentes en pacientes con LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



En la población analizada un 58.4 % recibieron quimioterapia intensiva que corresponde con 94 pacientes y un 41.6 % recibieron tratamiento paliativo para un total de 67 pacientes. Dentro del tratamiento intensivo la mayoría recibieron esquema de inducción con 7 + 3, que representa 89 pacientes (94.6 %) y solo 5 pacientes (5.4 %), recibieron un esquema diferente de inducción al 7 + 3.

Un total de 67 pacientes se establecieron como paliativos, de los cuales 54 (80.6 %) recibieron algún tipo de terapia con hidroxycarbamida, citarabina en bajas dosis o melfalán

más soporte transfusional. Existe un grupo de 13 pacientes (19.4 %) dentro del tratamiento paliativo que solo recibieron medidas de apoyo con transfusiones sin fármacos (ver la Tabla 15).

**Tabla 15**

*Distribución según tratamiento de inducción de remisión vs. quimioterapia paliativa, de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

Variable	(n = 161)	Porcentaje
Tratamiento de inducción de remisión	94	(58,4)
7 + 3	89	94.6 %
Dosis altas de citarabina	2	2.1 %
5 + 2	1	1 %
Otro protocolo	2	2.1 %
Quimioterapia paliativa	67	(41,6)
Sí	54	80.6 %
Tratamiento de soporte exclusivo	13	19.4 %

De los 94 pacientes que recibieron tratamiento de inducción, 76 % entraron en remisión después de la terapia. Un 24 % no logró la remisión. Se descarta el 17 % de la población total, ya que murieron antes de establecer la respuesta al tratamiento que corresponden a 16 muertes en esta terapia inicial (ver la Tabla 16).

**Tabla 16**

*Distribución según respuesta a la inducción de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

Respuesta a la inducción	(n = 94)	Porcentaje
Remisión al final de la inducción	59	76

Sin remisión en inducción	19	24
Total	78	100
Muerte en inducción con enfermedad no valorable	16	17

Un total de 19 pacientes no lograron la remisión con el protocolo de inducción, sin embargo, se aplicó un protocolo de reinducción en solo 12 pacientes reinducción, pero solo se realiza en 12 pacientes. Esto se debe a que 4 pacientes debido a sus complicaciones durante la inducción se manejaron de forma paliativa, 2 pacientes fallecieron durante la inducción y un paciente decidió no continuar con tratamiento intensivo.

Para la reinducción se utilizó esquema con dosis altas de ARA-C en 6 pacientes, FLAG-IDA en 5 pacientes y solo en un paciente se utilizaron dosis intermedias (ver la Tabla 17).

**Tabla 17**

*Distribución según protocolo de quimioterapia de reinducción de remisión de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Protocolo de quimioterapia de reinducción de remisión</b>	<b>N =(12)</b>
Dosis altas de citarabina	6
FLAG-IDA	5
Otro	1

De los 12 pacientes que reciben la terapia de reinducción de remisión, 10 pacientes lograron la remisión, 2 pacientes murieron en la reinducción, uno con enfermedad y el otro con enfermedad no valorable (ver la Tabla 18).

**Tabla 18**

*Distribución según respuesta a la reinducción de remisión de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Respuesta a la terapia de reinducción de remisión</b>	<b>N = (12)</b>
Muerte en reinducción con enfermedad no valorable	1
Muerte en reinducción con enfermedad	1
Remisión posreinducción	10

El tratamiento de consolidación se distribuyó en un 34.3 % de los pacientes que recibieron dosis altas de citarabina y un 55.2 % de dosis intermedias. En un 10.5 % del total de pacientes que reciben consolidaciones estas se aumentaron o disminuyeron según el criterio médico (ver la Tabla 19).

**Tabla 19**

*Distribución según dosis de citarabina como tratamiento de consolidación de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Dosis de consolidación de remisión con citarabina</b>	<b>Cantidad (n = 69)</b>	<b>Porcentaje</b>
Citarabina altas dosis	24	34.3 %
Citarabina dosis intermedias	38	55.2 %
Otro	7	10.5 %
1 alta 3 intermedia	1	
2 altas 1 intermedia	1	
2 altas 2 intermedia	1	
2 intermedias 2 altas	2	
3 intermedias 1 alta	1	

Azacitidina venetoclax	1
------------------------	---

Del total de pacientes que revieron consolidaciones con citarabina, la mayoría, el 76 % recibió 4 consolidaciones a dosis altas o intermedias. Solo un 12 % recibió menos de 3 consolidaciones (ver la Tabla 20).

**Tabla 20**

*Distribución según el número de consolidaciones con citarabina de los pacientes con diagnóstico de LMA de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

Número de consolidaciones con citarabina	Cantidad (n = 68)	Porcentaje
1	6	9.0 %
2	2	3.0 %
3	8	12.0 %
4	52	76.0 %

Con respecto a la enfermedad residual medible, se identificó que la mayoría de las personas pacientes negativizan la ERM después de inducir la remisión con un 63 % del total. Posteriormente, un 13.5 % luego de la reinducción y otro 14 % después de la primera consolidación. Solo un paciente negativizó la ERM con otro protocolo de quimioterapia distinto a la citarabina. Un total de 10 %, no lograron negativizar la mínima residual con dos ciclos de quimioterapia (ver la Tabla 21).

**Tabla 21**

*Distribución según esquema terapéutico con negativación de la ERM de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

Esquema terapéutico con negativación de la ERM	Cantidad (n = 59)	Porcentaje
Inducción	37	63 %
Reinducción	8	13.5 %

---

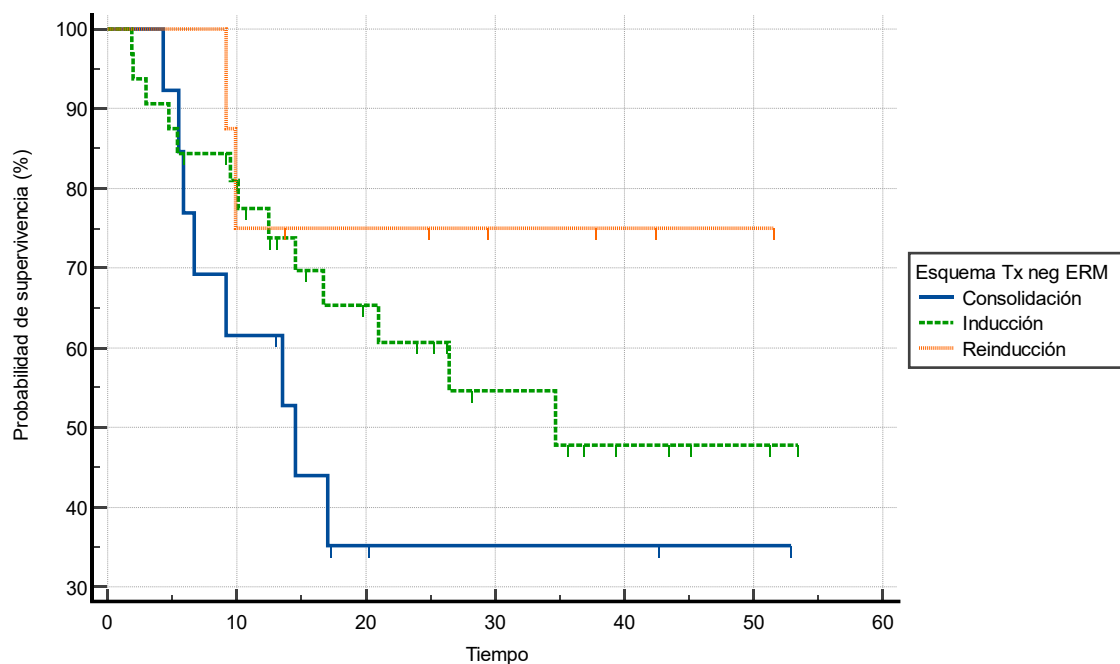
Consolidación 1	9	15 %
Consolidación 2	2	3.5 %
Consolidación 3	2	3.5 %
Otro (Aza+Veneto)	1	1.5 %

---

Se identifica una mayor sobrevida global en aquellos pacientes que logran negativizar la ERM después de la inducción o reinducción vs. aquellos que lo hacen luego de las consolidaciones, con una mediana de sobrevida de 34,6 meses y no alcanzada vs. 14,5 respectivamente (ver la Ilustración 9 y la Tabla 22). Sin embargo, el valor de p es de 0,2017, con un valor no significativo para los datos demostrados en la población para el efecto de negativización de ERM.

**Ilustración 9**

Curva de supervivencia global según esquema terapéutico con negativización de la ERM de los pacientes con LMA del Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



Número bajo riesgo

Grupo: Consolidación

13      8      3      2      2      1      0

Grupo: Inducción

32      23      14      8      4      2      0

Grupo: Reinducción

8      6      5      3      2      1      0

**Tabla 22**

*Mediana de supervivencia global según esquema terapéutico con negativización de la ERM*

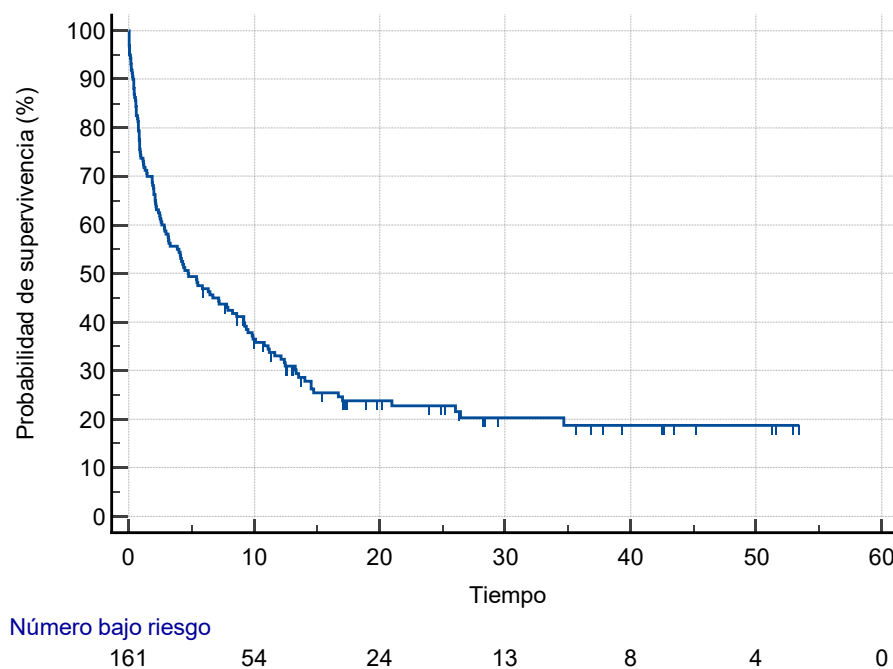
Esquema terapéutico con negativización de la ERM	Mediana en meses	IC 95 % para la mediana
Consolidación	14,533	5,867 a 17,033
Inducción	34,667	14,533 a 34,667
Reinducción	-	
Global	34,667	14,533 a 34,667

Valor de  $p = 0.2017$ .

La sobrevida global de todos los pacientes con LMA analizados en el estudio determinó que la mediana alcanzada fue de 4,76 meses (ver la Ilustración 10 y la Tabla 23).

**Ilustración 10**

Sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



**Tabla 23**

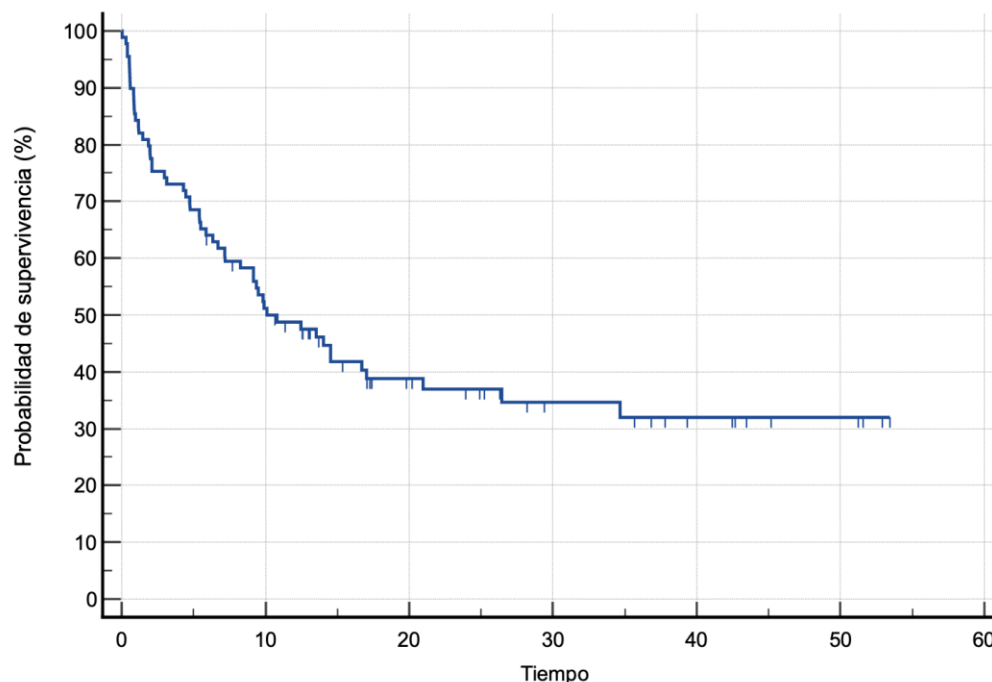
*Mediana de sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

Mediana	IC 95 % para la mediana
4,767	3,133 a 7,900

La sobrevida global de los pacientes con LMA que recibieron quimioterapia intensiva determinó que la mediana alcanzada fue de 10.10 meses (ver la Ilustración 11 y la Tabla 24).

**Ilustración 11**

Sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que recibieron quimioterapia intensiva, en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022

**Tabla 24**

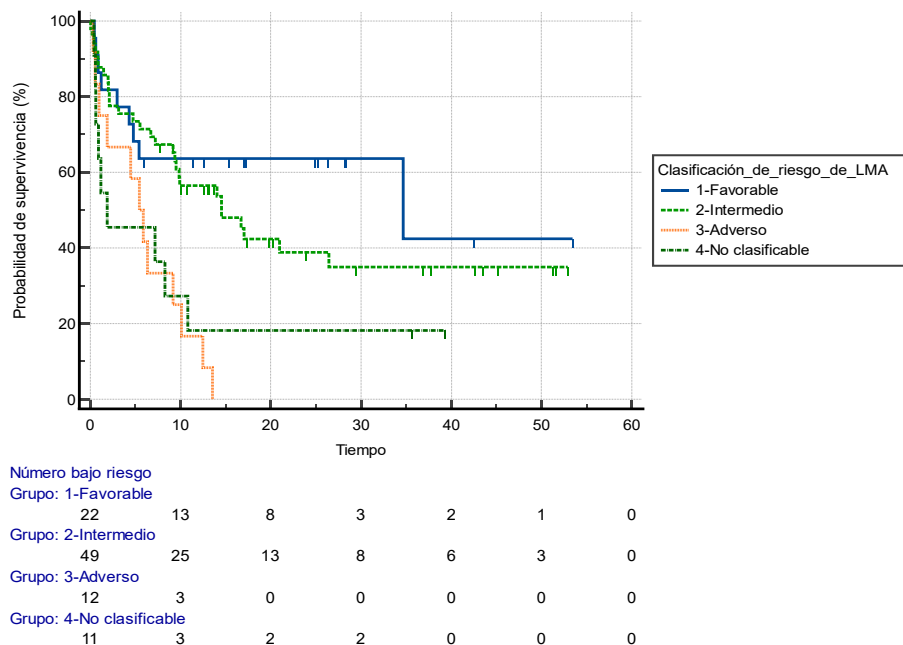
*Mediana de supervivencia global de los pacientes con LMA que reciben quimioterapia intensiva en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Mediana</b>	<b>IC95 % para la mediana</b>
10,100	7,167 a 17,033

El análisis de supervivencia por riesgo de los pacientes que reciben quimioterapia intensiva muestra una mediana de supervivencia mayor para el riesgo favorable de 34,66 meses, seguida del riesgo intermedio de 14,53 meses, riesgo adverso de 5,43 meses y el riesgo que no se clasificó de 1,8 meses (ver la Ilustración 12 y la Tabla 25). Esto es estadísticamente significativo.

### Ilustración 12

Distribución de sobrevida global según el riesgo por ELN 2022 de los pacientes con diagnóstico de LMA que recibieron tratamiento intensivo en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



**Tabla 25**

Mediana de sobrevida global según el riesgo por ELN 2022 de los pacientes con diagnóstico de LMA que recibieron tratamiento intensivo en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre

Factor	Mediana	IC95 % para la mediana
1-Favorable	34,667	4,300 a 34,667
2-Intermedio	14,533	9,367 a 26,433
3-Adverso	5,433	0,533 a 10,100
4-No clasificable	1,867	0,567 a 10,800
Global	10,100	6,700 a 17,033

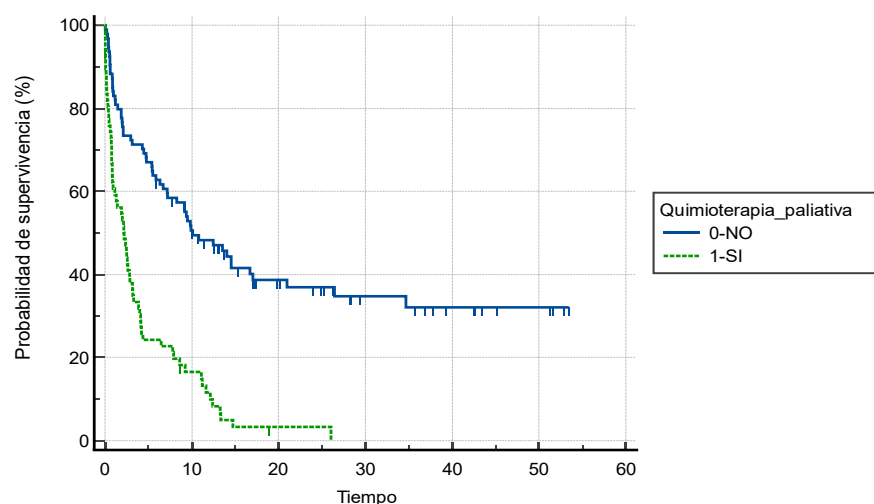
p = 0.0012.

La supervivencia de los pacientes que reciben quimioterapia intensiva determinó una mediana de 10,10 meses, en los pacientes paliativos la mediana corresponde con 2,16 meses,

con  $p$  estadísticamente significativa (ver la Ilustración 13 y la Tabla 26). Esto es estadísticamente significativo.

### Ilustración 13

Distribución de los pacientes con diagnóstico de LMA según supervivencia global en meses entre los que reciben quimioterapia intensiva y los paliativos en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



Número bajo riesgo						
Grupo: 0-NO						
94	44	23	13	8	4	0
Grupo: 1-SI						
67	10	1	0	0	0	0

**Tabla 26**

*Mediana de supervivencia global entre los que reciben quimioterapia intensiva y los paliativos*

Quimioterapia paliativa	Mediana	IC 95 % para la mediana
0-NO	10,100	6,700 a 17,033
1-SÍ	2,167	0,833 a 3,167
Global	5,500	3,300 a 9,167

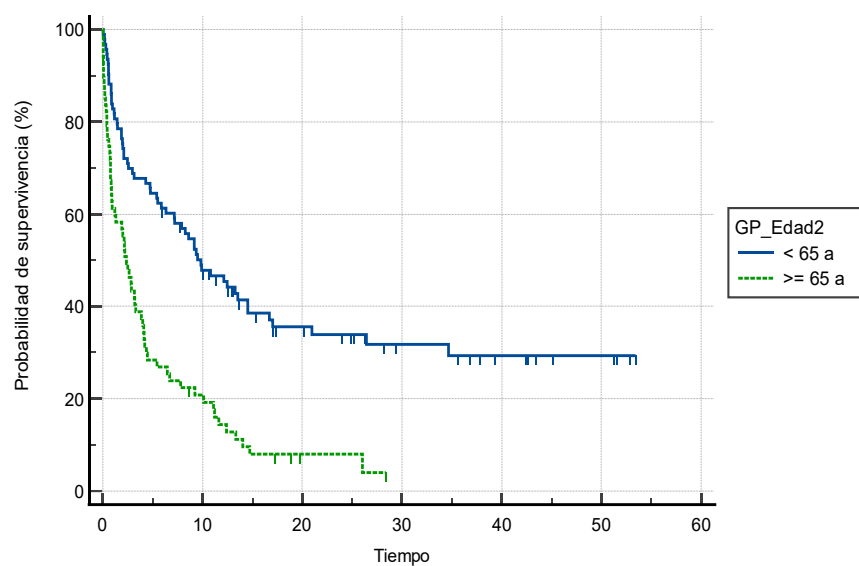
Valor de  $p < 0.0001$ .

La mediana de supervivencia en meses del total de la población según la edad  $<65$  o  $\geq 65$  años, corresponde con 9,83 y 2,36 respectivamente. Los pacientes menores de 65 años

tienen mayor sobrevida y esto es estadísticamente significativo (ver la Ilustración 14 y la Tabla 27).

#### **Ilustración 14**

Sobrevida global según el grupo etario <65 o ≥65 años de los pacientes con LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



Número bajo riesgo								
Grupo: < 65 a		93	41	22	13	8	4	0
Grupo: ≥ 65 a		68	13	2	0	0	0	0

#### **Tabla 27**

Mediana de sobrevida global según el grupo etario (<65 o ≥65 años) de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022

Grupo de edad	Mediana	IC 95 % para la mediana
< 65 a	9,833	6,333 a 14,533
≥ 65 a	2,367	0,933 a 3,867
Global	4,767	3,133 a 7,900

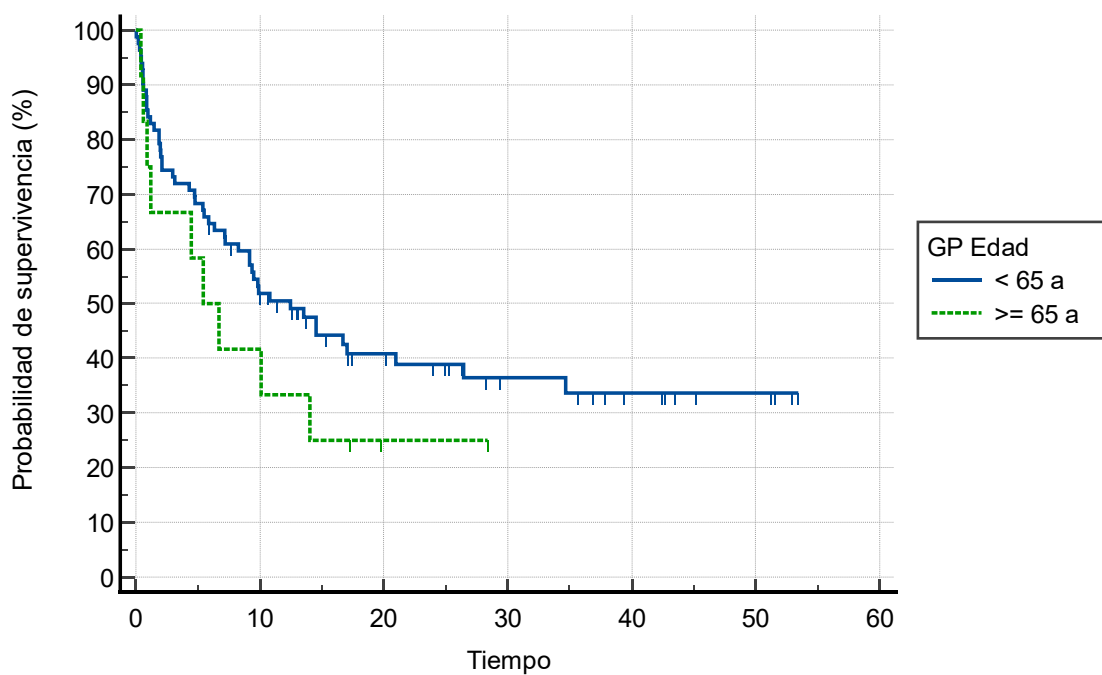
Valor de  $p < 0.0001$ .

El análisis de sobrevida global en pacientes con LMA tratados con esquema intensivo de inducción 7 + 3, muestra una mediana de sobrevida a favor de los menores de 65 años con

12,46 meses vs. 5,43 meses respectivamente (ver la Ilustración 15 y la Tabla 28). Esto no fue estadísticamente significativo.

### Ilustración 15

Sobrevida global según grupo etario (<65 o ≥65 años) de los pacientes que recibieron el esquema 7 + 3, con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



#### Número bajo riesgo

##### Grupo: < 65 a

82	39	22	13	8	4	0
----	----	----	----	---	---	---

##### Grupo: ≥ 65 a

12	5	1	0	0	0	0
----	---	---	---	---	---	---

### Tabla 28

Mediana sobrevida global según grupo etario <65 o ≥65 años de los pacientes que recibieron el esquema 7 + 3, con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022

Factor	Mediana	IC95 % para la mediana
<65	12,467	7,200 a 26,433
≥65	5,433	0,600 a 14,033
Global	10,100	6,700 a 17,033

Valor de  $p = 0.2466$ .

La sobrevida del total de la población al definir la relación del riesgo con la edad establece una mediana a favor de los pacientes menores de 60 años para el riesgo favorable, intermedio y no clasificable con 34,67 meses, 14,53 meses y 7,17 meses vs. 3,17 meses, 1,43 y 2,50, respectivamente. El riesgo adverso independientemente de la edad se asocia con una mediana de sobrevida corta de 2,47 y 4,47 meses. Los pacientes mayores de 60 años tienen una sobrevida corta independientemente del riesgo (ver la Tabla 29).

**Tabla 29**

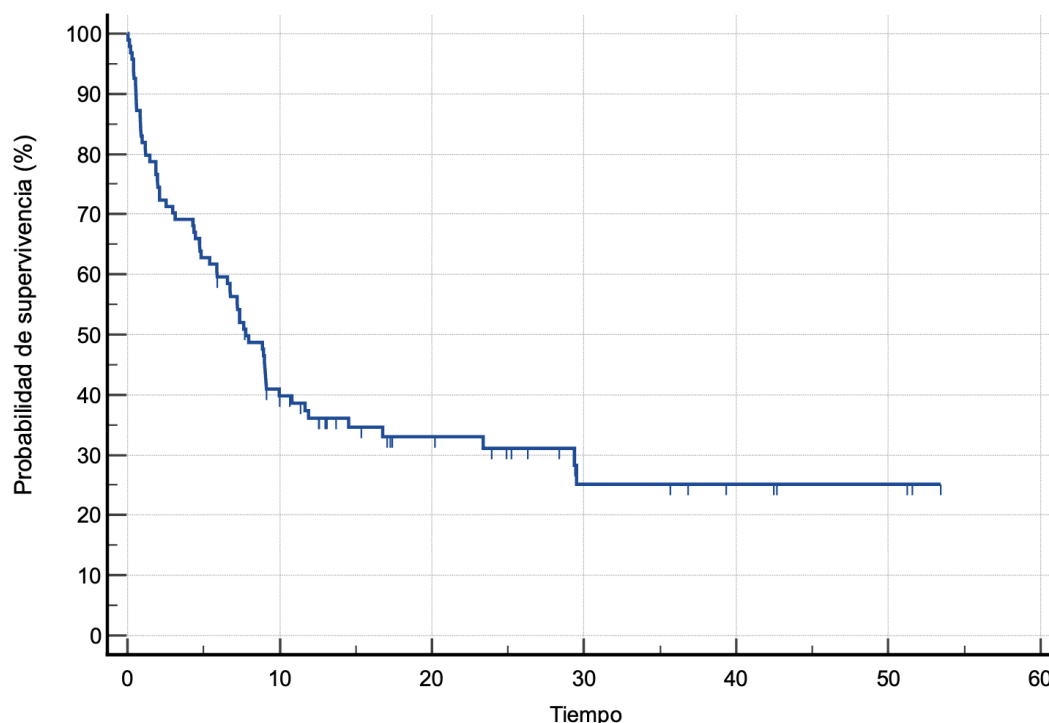
*Distribución de la mediana de sobrevida en meses del total de la población según edad (<60 y ≥60 años), de acuerdo con la clasificación de riesgo ELN 2022 de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Grupo de edad</b>	<b>Clasificación de riesgo</b>	<b>Mediana</b>	<b>LI IC95%</b>	<b>LS IC95%</b>
<60 a	Favorable	34,67		
	Intermedio	14,53	5,64	23,43
	Adverso	2,47	0,74	4,19
	No clasificable	7,17	0,00	14,83
≥60 a	Favorable	3,17	0,00	8,91
	Intermedio	1,43	0,00	3,31
	Adverso	4,47	0,00	9,58
	No clasificable	2,50	1,60	3,40

La supervivencia libre de enfermedad global determinó una mediana de 7,76 meses (ver la Ilustración 16 y la Tabla 30).

**Ilustración 16**

Distribución en meses de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022

**Tabla 30**

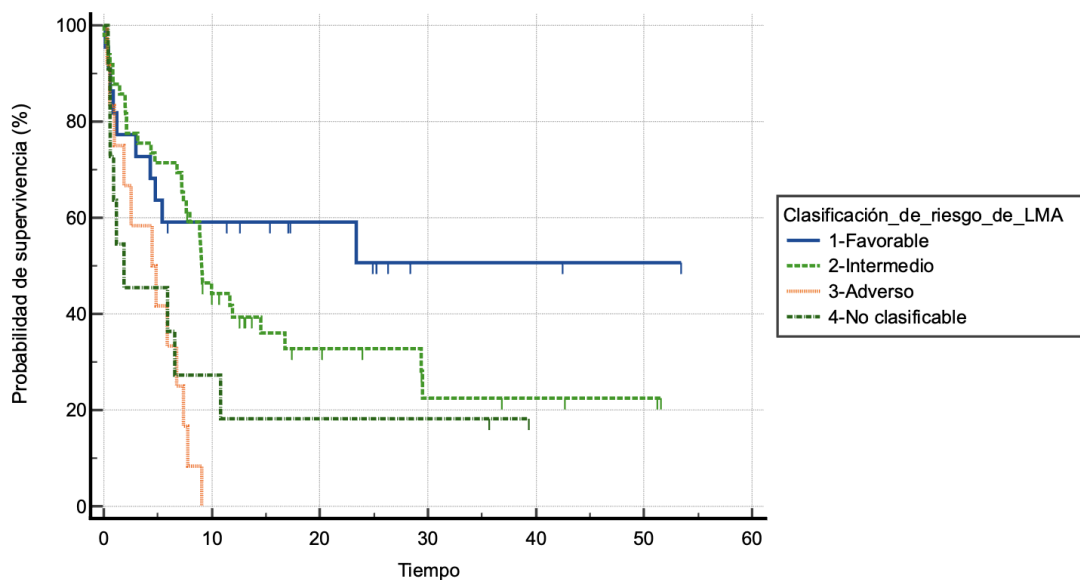
*Mediana supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Mediana</b>	<b>IC95 % para la mediana</b>
7,767	5,900 a 9,967

En cuanto al análisis de supervivencia libre de enfermedad de acuerdo con la clasificación de riesgo del ELN, para el riesgo favorable se encontró una mediana no alcanzada, seguido del riesgo intermedio con 9,10 meses, el riesgo adverso 4,46 meses y el no clasificable con 1,8 meses (ver la Ilustración 17 y la Tabla 31). Estos datos fueron estadísticamente significativos.

**Ilustración 17**

Sobrevida libre de enfermedad según clasificación de riesgo de ELN 2022 de los pacientes con LMA del Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022

**Tabla 31**

Mediana sobrevivida libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022, según clasificación de riesgo de LMA

Factor	Mediana	IC95 % para la mediana
1-Favorable	N/A	-
2-Intermedio	9,100	7,367 a 16,767
3-Adverso	4,467	0,533 a 7,367
4-No clasificable	1,867	0,567 a 10,800
Global	7,767	5,900 a 9,967

p = 0.0012.

En cuanto a la estimación de recaídas, se excluyeron los pacientes fallecidos sin comprobar la remisión, ya que esto limita saber una eventual recaída, así se indica el porcentaje de pacientes realmente evaluables que hacen remisión y posteriormente recaen. El riesgo favorable es el de menor recaída, pues solo un 14 % de los pacientes recae. En el

mayor grupo de pacientes el grupo intermedio, un 53 %, tiene una recaída. El riesgo adverso tiene un riesgo de recaída del 100 % (ver la Tabla 32).

**Tabla 32**

*Distribución de recaídas en pacientes postratamiento intensivo por riesgo de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Clasificación de riesgo</b>	<b>Pacientes evaluables</b>	<b>Porcentaje evaluable</b>	<b>Sin recaída</b>	<b>Porcentaje sin recaída</b>	<b>Con recaída</b>	<b>Porcentaje con recaída</b>
1. Favorable	14	63.6 %	12	86 %	2	14 %
2. Intermedio	34	70 %	16	47 %	18	53 %
3. Adverso	7	58 %	0	0 %	7	100 %
4. No clasificable	5	45 %	1	20 %	4	80 %

El análisis de la tasa de mortalidad, muestra un aumento con el tiempo, con una media de 1,65 muertes por cada 100 000 personas año (ver la Tabla 33).

**Tabla 33**

*Distribución según la tasa de mortalidad por año de estudio de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Año de estudio</b>	<b>Número de Fallecidos</b>	<b>Población</b>	<b>Tasa de mortalidad x cada 100 000 personas año</b>
2019	14	1694361	0.83
2020	30	1721013	1.74
2021	32	1748559	1.83
2022	39	1775843	2.20

Para los pacientes <60 años la mortalidad es menor que en los ≥60 años esto es estadísticamente significativo (ver la Tabla 34).

**Tabla 34**

*Distribución según la mortalidad en pacientes menores y mayores de 60 años de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

Grupo de edad	Vivo		Fallecido		Valor de p
	N	%	N	%	
<60 a	31	38 %	50	62 %	<0.001
≥60 a	7	8.7 %	73	91.3 %	

El análisis de muertes por grupo de riesgo del ELN 2022, en pacientes tratados con quimioterapia intensiva, se especifica el momento durante la evolución del tratamiento donde este fallece. Para el riesgo favorable se produce un total de 9 muertes de las cuales la mayoría (44,4 %) se genera en la inducción.

El grupo de riesgo intermedio es el de mayor cantidad de pacientes, un alto porcentaje de muertes se produce durante la inducción (17.8 %). Además, un 32 % de los pacientes falleció durante su tratamiento de quimioterapia intensiva de primera línea en remisión (mortalidad asociada al tratamiento). Un 42.8 % de los pacientes falleció después de la recaída sin TMO.

Los pacientes con riesgo adverso tuvieron una mortalidad del 100 %. Un 50 % fallece por mortalidad asociada al tratamiento y un 50 % asociado a la recaída. Para el riesgo no clasificable, la mortalidad es alta, de 11 pacientes solo 2 están vivos y la mayoría fallece durante la inducción y después de la recaída (ver la Tabla 35).

**Tabla 35**

*Distribución de fallecimientos por riesgo según ELN 2022 y momento en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Riesgo favorable n= (22)</b>	
Muerte en inducción	4
Muerte después de falla a la inducción	1
Muerte en remisión durante consolidaciones	3
Muerte posterior recaída	1
Pacientes vivos	13
<b>Riesgo intermedio n49</b>	
Muerte en inducción	5
Muerte después de falla a la inducción	3
Muerte posfalla a la reinducción	1
Muerte en remisión durante las consolidaciones	4
Muerte no relacionada con el tratamiento	1
Muerte posinducción por recaída	3
Muerte posterior recaída	7
Muerte posconsolidaciones posrecaída	1
Muerte en segunda recaída	1
Muerte post TMO-alo	2
Pacientes vivos	21
<b>Riesgo adverso n = (12)</b>	

Muerte en inducción	2
Muerte en reinducción	1
Muerte después de falla a la inducción	2
Muerte en inducción posrecaída	2
Muerte en segunda recaída	1
Muerte después de recaída	4
Pacientes vivos	0
<b>Riesgo no clasificable n = (11)</b>	
Muerte en inducción	6
Muerte después de la recaída	3
Pacientes vivos	2
Total de pacientes por riesgo:	94
Total de pacientes vivos:	36
Total de pacientes fallecidos	58

El establecimiento de agrupar las muertes de todos los pacientes que reciben quimioterapia intensiva sin tomar en cuenta el riesgo resume el total de muertes según el momento evolutivo de la enfermedad. La mayoría de las personas pacientes fallecieron durante la inducción y consolidaciones o después de la recaída (41.3 % y 39.6 %) (ver la Tabla 36).

**Tabla 36**

*Distribución de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022, momento evolutivo de la muerte con sus respectivos porcentajes*

<b>Momento evolutivo de muerte en el tratamiento n58</b>	<b>Número defunciones n = (58)</b>	<b>Porcentaje</b>
Muerte en inducción	17	29.3 %
Muerte en reinducción	1	1.7 %
Muerte después de falla en la inducción	6	10.3 %
Muerte posfalla a la reinducción	1	1.7 %
Muerte asociadas a las consolidaciones	7	12 %
Muertes en inducción posrecaída	5	8.6 %
Muerte después de la recaída	15	25,8
Muerte posconsolidaciones posrecaída	1	1,7
Muerte en segunda recaída	2	3.4 %
Muerte no relacionada con el tratamiento	1	1.7 %
Muerte post TMO	2	3.4 %

La principal causa de muerte es sepsis con 69 %. Un total de 2 pacientes fallecen por sangrado en SNC, 1 paciente por evento cerebro vascular isquémico. El 26 % corresponde a pacientes que mueren en sus casas después de un manejo paliativo por falla a terapia, por lo tanto, se desconoce la causa de su muerte (ver la Ilustración 18 y la Tabla 38).

**Ilustración 18**

Distribución según causa de muerte en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022



**Tabla 37***Causa de muerte en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva*

<b>Causa de muerte</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
Sepsis	39	69 %
Sangrado	2	3.5 %
Otro	1	1.5 %
No aplica	15	26 %

Se realiza un total de 10 TMO-alo, de los cuales el 70 % corresponde con clasificación inicial de riesgo intermedio. No se trasplantó pacientes de riesgo adverso y solo 2 pacientes se trasplantaron en riesgo favorable, 1 paciente con antecedente de SMD y otro en segunda remisión completa. Un paciente de riesgo no clasificable se trasplantó en segunda remisión completa (ver la Tabla 38).

**Tabla 38***Distribución según la clasificación de riesgo de la ELN 2022 de los pacientes que recibieron un TMO-alo con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>TMO alogénico por riesgo ELN n10</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
Favorable	2	10 %
Intermedio	7	70 %
Adverso	0	0 %
No clasificable	1	10 %
Total	10	100 %

Un total de 27 pacientes tuvieron indicación de TMO-alo. La principal indicación fue para pacientes en primera remisión completa y riesgo adverso (55.5 %). Esta indicación incluye también a los pacientes con mutación FLT3 y los pacientes con antecedente de LMA asociada a la terapia o antecedente de SMD debido a que así lo estipulaban las guías de la

ELN de 2017. Posteriormente, la indicación de TMO-alo en segunda remisión completa ocurre en un 37 % de las indicaciones. Solo se incluyeron dos pacientes con antecedente de ERM positiva después de dos terapias.

Además, es importante destacar que en este grupo de pacientes solo se toman en cuenta los pacientes con posibilidad de TMO alogénico, se descartan los pacientes frágiles o que por decisión de los médicos tratantes no son candidatos a TMO. La mayoría de las indicaciones de TMO en segunda remisión corresponde a pacientes con riesgo intermedio que no se trasplantaron en primera remisión completa (ver la Tabla 39).

**Tabla 39**

*Distribución según indicaciones de trasplante de médula ósea alogénico de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

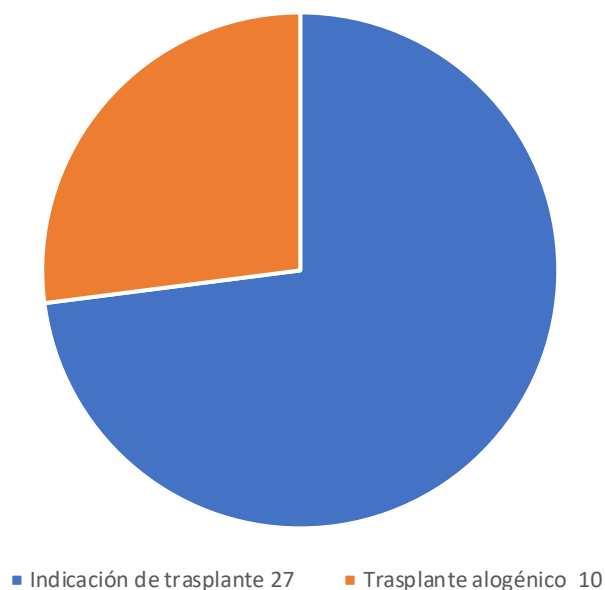
<b>Indicaciones de TMO alogénico</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
Primera remisión completa y riesgo adverso	15	55.5 %
Primera remisión completa con ERM positiva después de dos terapias	2	7.5 %
Segunda remisión completa	10	37 %
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>100 %</b>

El porcentaje de pacientes trasplantados en contraste con la indicación de TMO, un total de 37 % de los pacientes que tienen indicación se trasplantan (ver la Ilustración 19 y la Tabla 40).

**Ilustración 19**

Distribución de indicación de trasplante de médula ósea vs. pacientes con trasplante alogénico realizados con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022

Pacientes con indicación de TMO alogénico vs Trasplantados

**Tabla 40**

*Indicación de trasplante de médula ósea vs. pacientes con trasplante alogénico realizado*

<b>Pacientes con indicación de TMO alogénico vs. trasplantados</b>	<b>Total</b>
Indicación de trasplante	27
Trasplante alogénico	10

De los pacientes que se trasplantaron el 40 % correspondía a pacientes en primera remisión completa con riesgo adverso y el 60 % estaba compuesto por pacientes en segunda remisión completa (ver la Tabla 41).

**Tabla 41**

*Distribución según la indicación de trasplante alogénico de los pacientes trasplantados con diagnóstico de LMA en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, de enero de 2019 a diciembre de 2022*

<b>Pacientes con TMO alogénico</b>	<b>Total</b>
Primera remisión completa con riesgo adverso	4
Segunda remisión completa	6
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>

Un grupo pequeño de pacientes con riesgo intermedio en primera remisión completa se consideró con candidatos para consolidación con TMO-auto (7) de los cuales 4 se trasplantaron (57 %), ya que un paciente decidió no trasplantarse y 2 pacientes no logran la recolección de células madre. Estos cuatro pacientes se encuentran vivos y en remisión completa.

## Capítulo V. Discusión

La media de edad de diagnóstico de LMA para la población es de 59 años, la incidencia aumenta con la edad y se observa un descenso en la incidencia en mayores de 80 años. La incidencia en el ámbito internacional aumenta con la edad, con una media en el momento del diagnóstico de 68 años en los EE. UU. y 70 años en Europa (1,5).

A pesar de que los datos internacionales indican que la mayor incidencia de LMA es en mayores de 65 años, es notorio el porcentaje de pacientes diagnosticados a edades más tempranas. En la población el 50.4 % de los pacientes se diagnostica antes de los 60 años, no sigue el patrón de las estadísticas estadounidenses y europeas (5). Se han informado diferencias epidemiológicas en América Latina, como una edad más joven al diagnóstico entre los 40 y 47 años debido a una población general más joven (45). Además, el descenso en la incidencia de adultos mayores que se observa a partir de los 80 años recae en pacientes con LMA que probablemente no se diagnostican, por edad de presentación, por lejanía del centro de referencia, muerte prematura, enmascaramiento de la enfermedad con condiciones patológicas preexistentes, cambios en la presentación clínica de la enfermedad como menor intensidad de las citopenias, síntomas inespecíficos. Esto produce una ausencia de diagnóstico tardío y puede explicar el descenso en la incidencia de diagnóstico de LMA en mayores de 65 años.

La incidencia por sexo en la población después de los 40 años es más representativa en el sexo femenino, no así en los menores de 40 años donde es mayor en el sexo masculino. Para las edades entre 50 a 70 años la incidencia tiene una ligera predilección por el sexo femenino. A partir de 2016, los datos de SEER de EE. UU. sugieren que los hombres tienen 1,6 veces más probabilidades de ser diagnosticados con LMA que las mujeres (5). En la población la incidencia de LMA en hombres es más alta en el rango de menores de 40 años, el porcentaje de hombres con diagnóstico de LMA corresponde a 54 % y el de mujeres a un 46 % del total de la población, lo que cumple con lo documentado en los datos internacionales. En la población existe una menor probabilidad de que los hombres presenten LMA que lo reportado en la literatura (riesgo de 1,16 vs. 1,6).

En cuanto al índice de masa corporal, el 50 % de la población tiene sobrepeso u obesidad. La obesidad y el sobrepeso se relacionan con una mayor incidencia de LMA documentado en metaanálisis y varios estudios (8). Al realizar un análisis de sobrevida no se demostró diferencia significativa entre los grupos de pacientes según su IMC.

En 2016, la incidencia ajustada por edad de LMA (incluida la leucemia promielocítica aguda LPA) en el SEER fue de 4,3 por 100 000 personas-año (5). Las tasas estimadas de incidencia de LMA ajustadas por edad en el Reino Unido (RU), Canadá y Australia reflejan las de la población de EE. UU. (5). La media de incidencia de la población es de 2,31 por cada 100 000 personas año, una tasa de incidencia por debajo de los parámetros internacionales. Esto puede corresponder con diagnósticos no realizados a tiempo (menor captación). Además, pacientes en donde no se sospecha la enfermedad y donde las características clínicas se atribuyen a otros procesos como los infecciosos, con desenlaces fatales. En muchas ocasiones los ancianos por su edad y comorbilidades no se envían para completar estudios y se les brinda un manejo paliativo sin un diagnóstico establecido. Es importante destacar que en el estudio se excluyeron los pacientes con LPA, lo que genera una disminución en la tasa de incidencia.

Del análisis de algunas características clínicas importantes en los pacientes con LMA, del total de pacientes (161), 14 tenían antecedente de uso de quimioterapia previa a la leucemia para un total de 8.7 % de la población muy similar a lo reportado en la literatura. La LMA secundaria comprende aproximadamente del 10 al 30 % de todas las LMA y el subconjunto relacionado con la terapia (principalmente alquilantes y antraciclinas), comprende aproximadamente del 7 % al 15 % (5). Se debe considerar que en el país el SMD tiene un subregistro, debido a dificultades técnicas para su diagnóstico, es por esto por lo que en el estudio no se registró la LMA secundaria a displasia.

Solo dos pacientes con diagnóstico de LMA tenían un antecedente de radiación previa que corresponde con 1.2 % del total de la población (5). No hay datos de estudios clínicos claros sobre la incidencia de esta asociación, los informes solo dan estimaciones del aumento de riesgo de desarrollar leucemia mieloide en pacientes con irradiación en cáncer testicular y próstata. Para tal efecto la relación del riesgo en los datos es muy baja.

Se documentó únicamente 1.2 % de los pacientes con infiltración de SNC, para un total de 2 pacientes. Según la literatura internacional el rango de infiltración a SNC es variable, desde 0.06 % en algunos estudios hasta 33 % en otros. En la población el tamizaje de infiltración a SNC es poco frecuente. Sin embargo, ante la sospecha clínica se sugiere descartar la presencia de enfermedad a este nivel.

El sarcoma mielóide se presentó en el 1.9 % de los pacientes, 2 en forma concomitante con LMA y 1 caso aislado. Según la literatura internacional, este ocurre en asociación con LMA en mayoría de los casos y afecta del 2,5 al 9.1 % (19,20). En la población la incidencia es más baja, posiblemente se deba a un subregistro, tomando en consideración que muchos de los pacientes diagnosticados con LMA no reciben tratamiento intensivo y no se realizan más estudios al clasificarse como paliativos. Aún en pacientes con tratamiento intensivo se llevan a cabo pocas biopsias de lesiones sospechosas, debido al estado clínico del paciente y las citopenias.

La hiperleucocitosis se observa en el 5 % al 20 % de los pacientes con leucemia aguda, principalmente monocítica (9,10). En la población nacional, la leucocitosis al diagnóstico se presentó en un 17.4 %, no se estimó la cantidad de pacientes con necesidad de aféresis terapéutica ni el impacto en mortalidad asociado a leucostasis, que se recomienda realizar en un estudio en el futuro.

La clasificación de riesgo de 2022 de la ELN establece un porcentaje de pacientes para el riesgo favorable de 27.8 %, intermedio de 20.3 % y para el riesgo adverso de 51.8 % (7). El análisis de datos de este estudio para pacientes tratados con quimioterapia intensiva demuestra un riesgo favorable con 24 %, un riesgo intermedio con 52 % y un riesgo adverso de 12.5 %. Además, se presenta un riesgo no clasificable con un 11.5 %, el cual no se puede establecer porque no se realizó cariotipo o biología molecular.

Estos datos difieren completamente de los de la ELN. Los pacientes del análisis tienen un mayor riesgo intermedio que contrasta con el riesgo adverso que se encuentra en mayor porcentaje en la clasificación internacional. Sin embargo, este fue el de menor porcentaje en la población, por lo que están invertidos.

En el país, el recurso de análisis de cariotipo y biología molecular es limitado, tomando en consideración que solo un hospital nacional realiza el análisis de todas las muestras, no solo para hematología, sino también para las demás especialidades que lo requieran. Estos estudios son de alto costo y complejidad. Por lo anterior, se limita la realización de ciertos estudios moleculares y de FISH, los cuales se determinan de acuerdo con las características inmunofenotípicas y no realizan todos los tipos de mutaciones para clasificar adecuadamente a los pacientes. Asimismo, tomando en cuenta la nueva clasificación de mutaciones, por ejemplo, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2, CEBPA, MECOM, estas no se llevan a cabo, ya que no se cuenta con NGS en este momento.

Al no documentar las diferentes mutaciones que se recomienda, la mayoría de las personas pacientes se clasifican como riesgo intermedio y existe un menor registro de pacientes con riesgo adverso (7). Está inversión en el porcentaje de pacientes de riesgo intermedio y adverso también se observa en aquellos pacientes tratados con quimioterapia intensiva, a pesar de que se conoce que pacientes más añosos presentan más alteraciones moleculares y citogenéticas de riesgo adverso. Esto también puede explicarse por lo mencionado.

La mayor desventaja de no clasificar a un paciente adecuadamente, como sucede en la realidad, es ofrecer una terapia de menor intensidad con la consecuencia de una menor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Esto considerando que en las recaídas los porcentajes de éxito de reinducción de remisión son menores.

El riesgo favorable es menor en los pacientes que los datos del ELN 2022, una de las razones es la imposibilidad de realizar mutaciones CEBPA, que pueden establecer un riesgo favorable de un paciente que previamente se había clasificado como de riesgo intermedio. Además, no a todos los pacientes se les realiza por biología molecular la inv(16) ni la t(8:21).

La mayor importancia de establecer una clasificación de riesgo precisa recae en la necesidad de ofrecer una terapia más dirigida, lo que incluye el TMO-alo en el riesgo intermedio o adverso a una mayor brevedad para obtener el efecto de injerto contra leucemia y evitar las recaídas tempranas. Además, esto permite tener un panorama más amplio para nuevas terapias que se puede utilizar, la necesidad de donantes y preparación para TMO o,

en su defecto, establecer opciones menos intensivas si no hay la posibilidad de un trasplante, tomando en consideración la alta tasa de recaída en estos pacientes.

Actualmente, en el país se cuenta con citometría de flujo multiparamétrica de 12 colores, para la inmunotipificación y diferenciación de los tipos de células malignas. Se pueden procesar cariotipos con el inconveniente de que un porcentaje importante no logra crecer en medios de cultivo celular para la identificación de metafases y esto hace que se dificulte aún más la clasificación de riesgo. Posiblemente esto se deba a que muchas de las células madre pluripotenciales pasan en estados de reposo G0 Y G1 y no logran crecer o que no se logren obtener suficientes células para el estudio del cariotipo. Los medios de cultivo desempeñan un papel relevante en el crecimiento de estas células y estos pueden ser afectados por varias razones. La variabilidad genética también puede afectar el crecimiento de las células (32).

Además del análisis del cariotipo, en FISH las sondas disponibles procesadas en la mayoría de las personas pacientes incluyen t(8:21) y rearrreglos del MLL. Posteriormente, según la clasificación inmunofenotípica y la apreciación en el cariotipo si hay alteraciones del cromosoma 7, 8 o rearrreglos del 11 y de acuerdo con si es M0, M1, M2 se agrega del(7) o M4 la inv(16). Cuando existe un antecedente de mielodisplasia se analiza la delección/monosomías del cromosoma 5,7,20. Se cuenta, asimismo, con análisis del 17p que se realiza en pocos pacientes.

En cuanto a biología molecular, se procesan las alteraciones del FLT3, NPM1 A y B, t(8:21) en la mayoría de las personas pacientes y si tienen clasificación M4, M5 se procesa la inv(16).

Si bien con lo que se cuenta actualmente para análisis del cariotipo y biología molecular es de gran utilidad para diagnosticar y tratar a los pacientes con LMA, las limitantes producen un menor establecimiento específico para los distintos grupos de riesgo de ELN 2022.

Las alteraciones principalmente realizadas incluyen la NPM1 A y B que se realiza en un 75.2 % de los casos, FLT3 en un 73.9 %, la t(8:21) en un 73 % y la t(v;11q23.3) en 55.1 %. Estas en su mayoría en pacientes que se trataron con quimioterapia intensiva. En los

pacientes a los que no se les procesó fue principalmente por edad y considerarse de manejo paliativo.

El porcentaje de positividad de las pruebas realizadas en los pacientes comparado con los estándares internacionales es más bajo excepto para la alteración MLL donde el porcentaje es similar. Para t(8:21) 3.7 %, NPM1 A y B 19.9 %, t(v; 11q23.3) 4.3 %, FLT3 13.7 % vs. 5 %-10 %, 30 %, 3 %-4 %, 30 % de lo establecido en estudios internacionales (26,27,34). Esto posiblemente se deba en el caso de t(8:21) y NPM1 a que los latinos pueden tener un porcentaje más alto de mutaciones adversas. Por lo tanto, el porcentaje de mutaciones de buen pronóstico disminuye. Al no realizarse los estudios en el 100 % de la población todas las alteraciones tienen un porcentaje menor que lo establecido por la literatura.

Las demás alteraciones que se realizan en un porcentaje más bajo de pacientes, porque son más seleccionados, como del(7) (24.8 %), del(5) (16.2 %), del(5q) (12.4 %), inv(16) (10.3 %), la positividad es 6.8 %, 1.5 %, 2.5 %, 1.2 %, respectivamente. Comparado con datos internacionales, por ejemplo, la inv(16) se presenta en un 5 %-8 %, la población tiene un porcentaje más bajo de presentación. El no captar este tipo de alteraciones está directamente relacionado con una menor cantidad de análisis y un subregistro.

En cuanto al cariotipo, como se mencionó, el no obtener crecimiento para observar las metafases implica una baja de la captación de alteraciones importantes para la clasificación de riesgo, para los análisis de estudios de cariotipo se menciona que un 50 % aproximadamente corresponde a cariotipo normal (35), en la población corresponde con 45 %. Esto se debe al impacto que tiene la muestra, ya que no crecen las células para su análisis en un 21 %, del total de cariotipos analizados.

El cariotipo complejo se documentó en un 3.7 % de los casos, monosomal en un 0.6 % e hiperploide en un 6.9 %. Según informes de la literatura el cariotipo complejo abarca un 10 a 14 % del total de pacientes con LMA, casos que se identifican como cambios que se relacionan con mielodisplasia en la clasificación de la OMS (36). Nuestra población tiene un porcentaje más bajo, esto se debe a que el cariotipo complejo aumenta con la edad, estos son los pacientes a los que por considerarse paliativos no se les realizó cariotipo y esto produce el descenso de esta incidencia en los datos (36). El cariotipo complejo de la población se

determinó de pacientes principalmente con antecedente de SMD, a los cuales se les encontró alteraciones en del(5), del(5q), del(7), del(17p). No se llevó a cabo la búsqueda de alteraciones como inv(3) o t(3;3), t(6;9), t(6;11).

Para el cariotipo monosómico, la presencia de 2 monosomías o una monosomía más una anomalía estructural solo se presentó en 1 paciente. Esto en un menor porcentaje que lo demostrado en la estadística internacional (32), en congruencia con lo explicado previamente.

Un total de 94 pacientes fueron candidatos para quimioterapia intensiva, de estos la mayoría (87 %) eran menores de 65 años y solo 12 pacientes mayores de 65 años. Del total de la población analizada, 81 pacientes eran mayores de 60 años al diagnóstico (50.3 %). De estos pacientes no elegibles para terapia intensiva, al 19.4 % se le dio un soporte paliativo exclusivo sin ningún tipo de medicación antileucémica, al 80.6 % si se le brindó algún fármaco con efecto antileucemia de baja intensidad sin posibilidad de inducción de remisión.

Al tomar en consideración que la LMA es una enfermedad de adultos mayores, las opciones terapéuticas en el país están limitadas, ya que no se cuenta con medicamentos recomendados por el estándar internacional como la azacitidina y el venetoclax para el tratamiento de estos pacientes. Esto explica el alto porcentaje de pacientes no tratables mayores de 65 años que por sus comorbilidades, edad, ECOG, entre otros, no son candidatos a tratamiento intensivo, asociado a una pobre sobrevida global (mediana 2,1 meses) en estos pacientes una vez diagnosticados.

De los pacientes tratados con quimioterapia intensiva se produce la remisión en el 76 % de los casos, comparado con los estándares internacionales, que corresponde para un 60 %-80 % con inducción 7 + 3 (44). Un 24 % de los pacientes no logra la remisión con la inducción.

Del total de pacientes que no tienen remisión con la inducción (17) se realizó reinducción de remisión en 12 pacientes, los tratamientos instaurados son 5 con FLAG-IDA, 6 con HDAC, 1 con IDAC. El 83 % (10 pacientes) obtuvieron la remisión con la reinducción, similar a lo reportado en otros estudios (85 %), Solo un paciente se catalogó como refractario primario y 1 paciente falleció después de la reinducción sin comprobar enfermedad. Estos

parámetros están por debajo de lo descrito sobre los pacientes refractarios primarios, que corresponden aproximadamente con un 10 % al 15 % (56).

Los 7 pacientes que no se sometieron a tratamiento de reinducción de remisión se debieron a que rechazaron la segunda terapia (2 pacientes) o por declararse paliativos posteriores al 7 + 3 secundario a las complicaciones asociadas a la terapia inicial.

Un total de 69 pacientes recibieron la quimioterapia de consolidación. Esto corresponde con un 74 % del total de pacientes que reciben tratamiento intensivo. De estos, el 34.3 % recibió dosis altas de citarabina, principalmente en pacientes de riesgo favorable, establecidas como  $\geq 2$  a 3 g de citarabina cada 12 horas días alternos 1-3-5. Durante el año 2019 la mayoría de las personas pacientes se consolidaron con dosis altas de citarabina independientemente de la clasificación de riesgo y es a partir del 2020 que se utilizó principalmente en pacientes de riesgo favorable, con base en las recomendaciones de ELN 2017 y NCCN.

Varios estudios, entre ellos uno que aleatorizó a 933 pacientes, de 15 a 60 años, demostraron que en los pacientes que recibieron consolidación con mitoxantrona y citarabina a 3000 mg/m<sup>2</sup> (cada 12 horas durante 6 días) vs. dosis intermedia de citarabina (IDAC) a 1000 mg/m<sup>2</sup>, no se encontraron diferencias en SG o SLE (62). Además, hay estudios de los grupos HOVON/SAKK que coinciden en que tampoco es necesario aumentar la dosis de citarabina por encima de un umbral de 1000 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con subtipos de LMA CBF. A pesar de que investigaciones previas indican una mejor SLE en pacientes con riesgo favorable tratados con HDAC, en estos estudios de Fase 3 la intensificación de la dosis de citarabina mayor que 1000 mg/m<sup>2</sup> no tuvo impacto en la mejora de la supervivencia en los subgrupos de 88 y 272 pacientes con CBF, sin embargo, esto es aún debatible (63).

El grupo alemán SAL demostró que citarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> en inducción seguida de 1000 mg/m<sup>2</sup> para consolidación es tan eficaz como HDAC en consolidación (63). Por otro lado, el grupo de leucemia CALGB en 306 pacientes aleatorizados (15-59 años) posremisión con 7 + 3 informó que 3 ciclos de HDAC a 3000 mg/m<sup>2</sup>, no fueron mejores que 3 ciclos de quimioterapia que incluían solo un solo ciclo de HDAC (63).

Tangchitpianvit *et al.* en un estudio japonés al comparar IDAC vs. HDAC en un grupo de 72 pacientes la SLE al año fue de 63.33 % vs. 46.87 % y SG de 93.33 % y 84.37 %, a favor de IDAC, con mayores complicaciones y toxicidad asociada a HDAC. Ante las incertidumbres de si usar IDAC o HDAC surge un metaanálisis de Mágina *et al.* de una revisión de 1385 registros que culmina con la revisión de 10 de las publicaciones más importantes en este tema que determina que el único beneficio del uso de HDAC se da en riesgo favorable para SLE, no se encontraron diferencias en SG o SLE para grupos de riesgo intermedio o adverso (64).

El uso de HDAC también puede comprometer la aplicación de tratamientos posteriores debido a toxicidades acumulativas o prohibitivas con el tiempo. HDAC no se puede administrar de forma eficaz y segura a pacientes de mayor edad (63). Se incluye toda la evidencia del uso IDAC en este análisis, como medida que apoya el uso de estas dosis en riesgo intermedio y adverso, excluyendo como causa de recaída temprana que se obtuvo en los pacientes de este estudio por el uso de IDAC.

El 55.2 % de los pacientes se trata con dosis intermedias de citarabina, principalmente el riesgo intermedio y adverso. Durante las consolidaciones al menos 6 pacientes variaron la intensidad de la dosis de consolidación (esto por ser pacientes de riesgo favorable que no toleraron adecuadamente el régimen a dosis altas y reciben un desescalamiento a dosis intermedias) o pacientes de riesgo adverso en los cuales por su condición inicial se inicia con dosis intermedias y que posteriormente por sus mutaciones de mal pronóstico se decidió aumentar la dosis a HDAC.

Del total de pacientes que recibieron consolidaciones con citarabina, la mayoría (76 %) recibió 4 consolidaciones a dosis altas o intermedias. Solo un 12 % recibió menos de 3 consolidaciones. Esto se logra por una mejor atención de apoyo durante las consolidaciones, seguimiento regular y profilaxis durante la aplasia como medidas aplicadas a estos pacientes para completar las 3-4 consolidaciones. Además, tomando en consideración el uso de dosis intermedias, esto puede tener un impacto en la reducción de la mortalidad asociada al tratamiento en consolidación.

El seguimiento de la ERM es necesario para determinar la eficacia del tratamiento. Lograr la negativización al inicio de la terapia predice una mayor sobrevida global y libre de

enfermedad. Además, ayuda a la toma de decisiones como la necesidad de TMO-alo en pacientes con persistencia de la ERM después de 2 terapias y predice posibles recaídas en pacientes tratados. Se debe realizar cuantificación de ERM por CMF en todos los pacientes durante y posterior al tratamiento y por biología molecular en aquellos pacientes con alteraciones que puedan seguirse por este método, con precaución en la interpretación molecular con positividad de bajo nivel donde se puede no negativizar. A pesar de esto, en el momento en el que se eleva, predice una progresión de enfermedad o recaída (42,43).

En nuestro estudio los pacientes negativizan la ERM después de inducir la remisión en un 63 % del total. Posteriormente, un 13.5 % luego de la reinducción y otro 14 % después de la primera consolidación. Un total de 10 % (6 pacientes), no lograron negativizar la mínima residual con 2 ciclos de quimioterapia.

La mayoría de los estudios de ERM se basa en los tiempos de supervivencia, no hay una visualización del porcentaje de pacientes de acuerdo con el tiempo donde negativizan la ERM, como se presentó en este estudio. Sin embargo, las estimaciones de SG y SLE se distinguen según negativización en la inducción, en la consolidación y después de la consolidación, donde se puede ver claramente que cuanto más se tarde en negativizar la ERM, el porcentaje de SG Y SLE tiende a bajar (43).

En nuestra población se identifica una mayor sobrevida global en aquellos pacientes que logran negativizar la ERM después de la inducción o reinducción vs. aquellos que lo hacen posterior en las consolidaciones, con una mediana de sobrevida de 34,6 meses y no alcanzada vs. 14,5 respectivamente. Sin embargo, esto no es significativo estadísticamente.

La sobrevida global de todos los pacientes con LMA analizados en el estudio determinó que la mediana alcanzada fue de 4,76 meses, muy por debajo de lo establecido en los datos internacionales como la ESMO donde a partir de 2016, la mediana estimada de supervivencia general (SG) de la LMA es de 8,5 meses (1). Nuestros pacientes viven casi un 50 % menos que lo que establecen los estándares internacionales.

La tasa de SG a 2 años en el estudio corresponde a 10.9 %, muy inferior a la de muchos estudios donde a los 5 años esta es de hasta el 15 % o tan alta como en el MD Anderson del 35 % a 5 años (65).

La menor sobrevida en el estudio puede deberse a que muchos pacientes mayores no son candidatos a terapias intensivas y a la ausencia de disponibilidad de tratamientos como hipometilantes e inhibidores de BCL2. Estos pacientes solo pueden recibir tratamientos para disminuir en baja medida la proliferación neoplásica, sin lograr un control de la enfermedad. Además, existen muchos otros factores que aumentan la mortalidad que se detallan más adelante.

La sobrevida global de los pacientes con LMA que recibieron quimioterapia intensiva determinó que la mediana alcanzada fue de 10.10 meses. Al analizar datos de sobrevida en pacientes con TMO-alo un grupo de 254 pacientes, se puede observar que la SG y SLE es tan alta como 40 % y 38.7 % a 5 años respectivamente. Otros estudios informan tasas SG de 14.5 % a 5 años. Nuestros datos de sobrevida pueden diferir y ser menores en contexto de un menor porcentaje de pacientes a los que se les realizó un TMO-alo (65).

El análisis de sobrevida por riesgo de los pacientes que reciben quimioterapia intensiva muestra una mediana de sobrevida mayor para el riesgo favorable de 34,66 meses, seguida del riesgo intermedio de 14,53 meses, el riesgo adverso de 5,43 meses y el riesgo que no se clasificó de 1,8 meses. Con base en los estudios del PETHEMA 2022 (25), de pacientes tratados con quimioterapia intensiva por riesgo de ELN 2022, la mediana de (SG) para toda la cohorte no se alcanzó en los grupos de riesgo favorable e intermedio, mientras que en el grupo de riesgo adverso la mediana de SG fue de 15,7 meses, con tiempo de observación del estudio de 23 meses. En el estudio, para el riesgo favorable se obtiene una mediana de sobrevida de 34,66 meses. riesgo intermedio presenta una sobrevida de solo 14,53 meses, con una sobrevida considerablemente baja comparado con estudios internacionales como el anterior donde la mediana de sobrevida es no alcanzada en un periodo de 23 meses.

Para el riesgo adverso la mediana de sobrevida en los pacientes del estudio es mucho menor con solo 5,43 meses vs. 15,7 del registro internacional.

El análisis de sobrevida de los pacientes considerados paliativos presenta una mediana que corresponde con 2,16 meses, incluso por debajo de lo establecido en el estudio PETHEMA 2022 (25), que demuestra una mediana de sobrevida global por riesgo en pacientes no tratados con quimioterapia intensiva que corresponden con 10,9 meses,

8,3 meses y 7,2 meses para los grupos de riesgo favorable, intermedio y adverso. Nuestros pacientes sin quimioterapia intensiva tienen sobrevida inferior incluso que los pacientes de riesgo adverso.

Como se describe en la literatura, los pacientes de más de 65 años tienen un peor pronóstico y una menor sobrevida. La mediana de supervivencia en meses del total de la población según la edad  $<65$  o  $\geq 65$  años, corresponde con 9,83 meses y 2,36 meses respectivamente. Estos pacientes mayores como se mencionó tienen menos posibilidad de recibir tratamiento intensivo.

Los pacientes que reciben tratamiento intensivo al comparar los  $<65$  años vs.  $\geq 65$  años muestran una menor sobrevida 12,4 vs. 5,4 meses respectivamente. Para pacientes mayores de 65 años tratados de manera intensiva, la sobrevida es baja sin ser estadísticamente significativo entre grupos, tomando en consideración que la muestra en mayores de 65 años es muy pequeña (12 pacientes).

De igual manera, el análisis de la sobrevida del total de la población, al establecer la relación del riesgo con la edad (menores y mayores de 60 años), define una mediana de sobrevida a favor de los pacientes menores de 60 años para el riesgo favorable, intermedio y no clasificable con 34,67 meses, 14,53 meses y 7,17 meses vs. 3,17 meses, 1,43 meses, 2,50 meses, respectivamente. El riesgo adverso, independientemente de la edad, se asocia con una mediana de sobrevida corta de 2,47 y 4,47 meses, respectivamente. La evidencia de estudios de otros países establece que la sobrevida en pacientes mayores de 60 años es menor. Esto principalmente asociado a un peor riesgo citogenético y molecular, además de mayores comorbilidades y limitaciones en el tratamiento.

La supervivencia libre de enfermedad de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva determinó una mediana de 7,76 meses. No hay datos en la literatura para establecer la sobrevida libre de enfermedad en meses solo de los pacientes que reciben quimioterapia intensiva. La sobrevida libre de enfermedad depende de muchos factores como la clasificación de riesgo las alteraciones citogenéticas y moleculares. Además del tipo de tratamiento instaurado en inducción y consolidación, por ejemplo, el TMO-alo o TMO-auto, lo que hace que esta estimación sea variable y no comparable.

Hay estudios previos que reportan un porcentaje de sobrevida libre de enfermedad en pacientes tratados con quimioterapia intensiva, con hasta 14.5 % de SLE a 5 años, por lo que en el estudio puede ser menor. Además, pacientes tratados con TMO-alo establecen SLE a 5 años de hasta 38 % (65,66).

Para establecer sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con quimioterapia intensiva, en el análisis de este estudio, de acuerdo con la clasificación de riesgo del ELN 2022 se obtiene para el riesgo favorable una mediana no alcanzada, seguido del riesgo intermedio con una mediana de 9,10 meses, posteriormente el riesgo adverso con 4,46 meses y el riesgo no clasificable con 1,8 meses. No es posible comparar las medianas de la SLE con otros grupos, ya que no hay datos similares.

El riesgo favorable es el que mantiene una mayor SLE y SG. La SLE de los pacientes de riesgo intermedio y adverso es más baja teniendo en consideración que las sobrevida global son menores que lo publicado internacionalmente. Si bien el riesgo favorable tiene una mejor sobrevida en la población se debe recordar que son menos los pacientes que se clasifican en este riesgo de acuerdo con nuestra incidencia comparada a la de otras regiones.

Al tener en cuenta la SLE de los pacientes con riesgo intermedio, se observa que la recaída se observa antes del año. Esto es muy importante, ya que se demuestra que la recaída antes del año postratamiento tiene un porcentaje más alto de refractariedad en cuanto a la reinducción de remisión hasta, 40 %-60 % puede ser refractarios, (30 % <60 años y 50 %-60 % en >60 años), lo que en definitiva puede afectar la sobrevida global, pues estos pacientes tienen menos posibilidades de supervivencia después de la recaída.

El riesgo adverso en la población tiene una SG y SLE muy pobre. Para el riesgo no clasificable este es un grupo muy pequeño que no se clasificó por ausencia de datos citogenéticos o moleculares, lo que lo hace un grupo heterogéneo y no valorable.

En cuanto a la estimación de recaídas, se excluyeron los pacientes fallecidos sin comprobar la remisión, ya que esto limita saber su respuesta inicial al tratamiento. El riesgo favorable presenta el menor riesgo de recaída, pues solo un 14 % de los pacientes recae con una sobrevida libre de enfermedad no alcanzada. En el grupo intermedio, un 53 % recae para un total de 18 pacientes. En el riesgo adverso se observa una recaída del 100 % . Una de las

posibles explicaciones para este comportamiento en el riesgo intermedio son aquellos pacientes que por las limitaciones citogenéticas y moleculares llegan a clasificarse como riesgo intermedio, pero son en realidad de riesgo adverso por ELN. Es importante destacar la importancia de una clasificación adecuada de riesgo, ya que estos pacientes deberían tener una consolidación inmediata con TMO-alo para mejorar su sobrevida y evitar la recaída temprana. En este momento a los pacientes con riesgo intermedio no se les realiza TMO-alo en primera remisión completa, si se logra clasificar mejor el riesgo se puede ofrecer a este grupo de pacientes una mejor terapia de consolidación.

La tasa de mortalidad representa una media de 1,65 muertes por cada 100 000 personas año, se observa un ascenso en la tasa de mortalidad por año esto se debe a la prevalencia de la enfermedad. La tasa de mortalidad es menor que lo reportado en la epidemiología global. Esto responde a que la tasa de incidencia también es menor por lo explicado previamente. Los pacientes mayores de 60 años tienen una mayor mortalidad que los menores de 60 años esto se correlaciona con la mayor sobrevida, como se observó.

Uno de los objetivos de este estudio era identificar el momento preciso de muerte en los pacientes con LMA, para establecer posibles cambios en el manejo de estos pacientes. Al observar el instante cuando fallecen los pacientes por riesgo en los pacientes tratados con terapia intensiva, se identificó que la mayoría de las muertes se produce en la inducción (44 %, 17.8 % y 54 % para los riesgos favorable, intermedio y no clasificable).

Además, para el riesgo intermedio, un 32 % de los pacientes falleció durante su tratamiento de quimioterapia intensiva de primera línea en remisión (mortalidad asociada al tratamiento) y un 42.8 % de los pacientes falleció después de la recaída sin TMO. En el riesgo adverso un 50 % fallece por mortalidad asociada al tratamiento y un 50 % asociado a la recaída.

Al agrupar las muertes de todos los pacientes (58 fallecidos) que reciben quimioterapia intensiva sin tomar en cuenta el riesgo, la mayoría de las personas pacientes fallecieron durante la inducción y consolidaciones o después de la recaída (41.3 % y 39.6 %). Esto lleva a plantearse posibles mejoras, tomando en consideración que muchas de las muertes son en inducción, es necesario realizar estudios que identifiquen cuales factores influyen en estas muertes. Además, se debe tomar en consideración cuáles medidas de apoyo

recibieron como profilaxis antibiótica, uso de unidades de cuidados intensivos, aislamientos para neutropenia, sepsis asociada al catéter, gérmenes nosocomiales, entre muchas otras que pueden ser corregidas para disminuir esta mortalidad. La muerte asociada al tratamiento de inducción en otros países ronda solo el 3 % al 5 %. Este es uno de los momentos más vulnerables de los pacientes y, por ende, es un punto en donde más se pueden aplicar mejoras.

La principal causa de muerte es sepsis 69 %, otras causas involucran el sangrado de SNC, infarto al miocardio y un gran porcentaje de los que se consideran paliativos en los cuales no se puede determinar la causa de muerte, ya que estos pacientes mueren en su casa. La mayoría de las personas pacientes con quimioterapia intensiva muere por sepsis (más del 90 %), por lo tanto, mejorar los tratamientos antibióticos, profilaxis y cuidado del paciente neutropénico debe ser una prioridad en los pacientes con LMA.

Se realizó un total de 10 TMO-alo, de los cuales el 70 % corresponde con clasificación inicial de riesgo intermedio según ELN 2022. Los pacientes que se trasplantaron corresponden a 2 de riesgo favorable (1 en recaída y otro paciente con antecedente de SMD), 7 de riesgo intermedio (6 pacientes en segunda remisión completa y otro paciente en primera remisión completa con mutación FLT3). Además, 1 de riesgo no clasificable en primera remisión completa con antecedente de SMD. No se trasplantó a pacientes de riesgo adverso por ELN 2022.

Se debe considerar que las indicaciones de TMO en las cuales se basa este estudio concuerdan con la clasificación de riesgo de la ELN 2022 y con base en las recomendaciones de terapia de esta guía y de la NCCN. Uno de los principales cambios a esta clasificación es que los pacientes con FLT3 se consideraron como riesgo adverso según las recomendaciones del ELN 2017 y en el estudio son de riesgo intermedio.

Otra de las razones del porque la clasificación de riesgo para mutación con FLT3 se considera adversa fue la imposibilidad de dar tratamiento con inhibidores de FLT3 como el midostaurin que mejora la supervivencia global en estos pacientes, ya que hasta hace poco se contó con la aprobación del medicamento. Al tomar esto en consideración y los resultados de estudio RATIFY, aún con la terapia del midostaurin se debe realizar TMO-en primera remisión completa en estos pacientes de riesgo intermedio, pues el beneficio de supervivencia es mayor en los pacientes que, además del midostaurin, reciben TMO-alo.

Del total de indicaciones de TMO, 15 pacientes tienen indicación de TMO-alo por riesgo adverso, incluidos los pacientes de la clasificación ELN 2022 y los pacientes con mutación FLT3 de riesgo intermedio que pasan a esta categoría (7 pacientes). De los pacientes con mutación FLT3 solo se trasplantó 1 paciente en primera remisión.

Lastimosamente, solo 37 % de los pacientes que tienen indicación de TMO-alo se logran trasplantar, es importante destacar que según las indicaciones actuales de ELN 2022, NCCN y ESMO, los pacientes de riesgo intermedio y adverso en primera remisión completa deben enviarse a TMO-alo. Para efectos de las indicaciones de TMO-alo esto no se cumplió para el riesgo intermedio, ya que esta indicación no se acepta para TMO-alo en este momento. De los 10 pacientes en los que se realizó un TMO-alo, se presentaron solo 2 muertes, una posrecaída y otra asociada al TMO.

Un grupo pequeño de pacientes con riesgo intermedio en primera remisión completa, se consideraron candidatos para consolidación con TMO-auto (7 pacientes) de los cuales 4 se trasplantaron (57 %). El TMO-auto se reservó para los pacientes de riesgo intermedio que fueron rechazados de TMO-alo o que no tenían un donante 100 % compatible. Estos pacientes recibieron de 3 a 4 consolidaciones completas y, posteriormente, el TMO-auto. De los 4 pacientes con TMO-auto, actualmente todos se encuentran vivos en remisión.

La mortalidad asociada a la recaída es muy alta (39 %), ya sea porque no se logra la remisión o por toxicidad asociada al tratamiento. Además, solo un pequeño porcentaje se trasplanta (19 %), lo que disminuye la supervivencia.

## Capítulo VI. Conclusiones y recomendaciones

### 6.1. Conclusiones

1. La incidencia de LMA y la media de edad del estudio corresponde a 2,31 y 59 años respectivamente. Esto es menor que lo reportado en otras partes del mundo posiblemente por un descenso en la captación de diagnósticos de adultos mayores (80 años). La incidencia de LMA en hombres es mayor que en mujeres 54 % vs. 46 %.
2. El 50 % de los pacientes con LMA tiene sobrepeso u obesidad, sin diferencias en sobrepeso en el análisis entre grupos.
3. El mayor porcentaje de pacientes para el análisis del estudio según la clasificación ELN 2022 se encuentra en el riesgo intermedio con 43.4 %, seguido del riesgo favorable (15 %) y adverso (13 %). Un porcentaje importante de pacientes no se clasificó de acuerdo con ELN 2022 por no realizar cariotipo o biología molecular, que corresponde con 28.6 %. Los porcentajes de la clasificación de riesgo son muy diferentes a los que se encontraron en estudios internacionales, con aumento en el riesgo intermedio y disminución en el adverso. El riesgo favorable presentó un menor porcentaje de incidencia que lo reportado en la literatura.
4. Las mutaciones: NPM1 A y B, FLT3 ITD, t(8:21), t(v;11q23.3) son las con más frecuencia encontradas (75.2 %, 73.9 %, 73.3 % y 55.9 %, respectivamente), el porcentaje de resultados positivos corresponde con 19.9 %, 13.7 %, 3.3 % y 4.3 %, respectivamente.
5. Solo el 58 % del total de pacientes del estudio fueron candidatos para quimioterapia intensiva y de este grupo el 87 % de los pacientes era menor de 65 años. Solo 12 pacientes mayores de 65 años recibieron quimioterapia intensiva.
6. El porcentaje de remisión con tratamiento intensivo es alto, con protocolo de inducción (76 %) y de los pacientes que no logran la remisión y se les realiza una reinducción el 83 % logran la remisión.

7. Un 76.5 % de los pacientes negativiza la ERM después de la inducción o reinducción de remisión.
8. La mediana de sobrevida global de todos los pacientes con LMA es baja, 4,76 meses vs. 8,5 meses reportado en la literatura. Para los pacientes tratados con quimioterapia intensiva es de 10,1 meses. Además, la sobrevida de los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva es 2,16 meses.
9. Los pacientes de más de 65 años tienen un peor pronóstico y una menor SG que corresponde con 2,36 meses y de los tratados con quimioterapia intensiva 5,43 meses.
10. La mediana de sobrevida libre de enfermedad de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva fue de 7,76 meses. Para los pacientes riesgo favorable no se alcanzó, en el riesgo intermedio es de 9,10 meses y el riesgo adverso de 4,46 meses.
11. La mayoría de las muertes se producen asociadas a la quimioterapia en primera línea (41.3 %) y después de la recaída (39.6 %). La principal causa de muerte es la sepsis 69 %.
12. El porcentaje de pacientes que se logra trasplantar es muy bajo de 27 indicaciones de TMO-alo solo se trasplantaron 10 pacientes que corresponde con un 37 %. De los pacientes trasplantados solo 4 se realizaron en primera remisión completa y 6 en segunda remisión.

## **6.2. Recomendaciones**

1. Debido a la baja incidencia en LMA de la población en asociación con un menor diagnóstico en adultos mayores de 80 años se recomienda prestar mayor atención a los síntomas y factores de riesgo de esta población, educar a los profesionales en salud sobre los signos y síntomas de la enfermedad, alteraciones de laboratorios de rutina como el hemograma, un seguimiento más regular de esta población y ante la sospecha diagnóstica referir al especialista en hematología con prioridad, ya que muchos de estos pacientes fallecen sin un diagnóstico.

2. Se recomienda ampliar más los estudios entre la relación de sobrevida y el índice de masa corporal principalmente en pacientes con IMC menor de 20 y con sobrepeso u obesidad.
3. Se recomienda ampliar el tamizaje de estudios de citogenética y biología molecular. Además, se debe implementar el uso de NGS principalmente en pacientes jóvenes y candidatos a terapias intensivas, como medida para estratificar mejor el riesgo. De esta manera, se puede contribuir a la disminución del porcentaje de recaídas y mortalidad en pacientes con una clasificación de riesgo errónea.
4. En los casos donde la citogenética falle, el análisis por FISH debe ser completo para las anomalías específicas como fusiones de genes como RUNX1::RUNX1T1, CBFβ::MYH11, KMT2A (MLL) y MECOM o anomalías citogenéticas que se relacionan con mielodisplasia pérdida de material del cromosoma 5q, 7q o 17p. Las pruebas genéticas moleculares deben detectar todas las anomalías genéticas que definen la enfermedad y se debe en lo posible implementar la búsqueda de alteraciones ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2 asociadas a mielodisplasia, así como mutaciones del TP53, con el método de NGS.
5. La implementación de nuevas terapias como inhibidores de BCL2 e hipometilantes en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva es necesaria para mejorar la sobrevida de los pacientes mayores de 60 años no candidatos a quimioterapia intensiva.
6. Es recomendado continuar con el seguimiento de ERM con CMF en todos los pacientes y por biología molecular en aquellos con alteraciones demostradas por este método.
7. Se recomienda valorar las acciones que se implementan para el control de infecciones, aislamientos, uso de terapéutica antibiótica y antifúngica, resistencia de antibióticos, detección de sepsis temprana, soporte intensivo, entre otros, en los pacientes con LMA para disminuir la mortalidad asociada las terapias.

8. El porcentaje de recaída del riesgo intermedio antes del año es muy alto (53 %) ante este hecho se recomienda, además de lo mencionado de ampliar el tamizaje de estudios citogenéticos y moleculares para una clasificación adecuada del riesgo, consolidar a los pacientes del riesgo intermedio con TMO-alo en primera remisión completa, para disminuir el porcentaje de recaídas y la mortalidad asociada a la recaída.
9. Se debe valorar el uso de nuevas terapias para pacientes en recaída, refractarios o que presenten alteraciones moleculares con tratamientos específicos.
10. Se debe aumentar el porcentaje de pacientes a lo que se les realiza trasplante alogénico para lograr aumentar la sobrevida libre de enfermedad y global.

## Bibliografía

1. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J *et al.* Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2020 Jun 1;31(6):697–712.
2. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G *et al.* Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 10;2.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345–77.
4. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. ‘Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update. Vol. 6, *Blood Cancer Journal*. Nature Publishing Group; 2016.
5. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Vol. 36, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2019. p. 70–87.
6. 2.1. Situación Epidemiológica del Cáncer.
7. Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN.
8. Li S, Chen L, Jin W, Ma X, Ma Y, Dong F *et al.* Influence of *body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis*. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
9. Pham HP, Schwartz J. How we approach a patient with symptoms of leukostasis requiring emergent leukocytapheresis. *Transfusion (Paris)*. 2015 Oct 1;55(10):2306–11.
10. Aqui N, O’doherly U. Leukocytapheresis for the treatment of hyperleukocytosis secondary to acute leukemia [Internet]. Obtenido de: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2014/1/457/1250247/bep00114000457.pdf>

11. Choi MH, Choe YH, Park Y, Nah H, Kim S, Jeong SH *et al.* The effect of therapeutic leukapheresis on early complications and outcomes in patients with acute leukemia and hyperleukocytosis: a propensity score-matched study. *Transfusion (Paris)*. 2018 Jan 1;58(1):208–16.
12. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and Leukostasis in Acute Myeloid Leukemia: Can a Better Understanding of the Underlying Molecular Pathophysiology Lead to Novel Treatments? Vol. 9, *Cells*. NLM (Medline); 2020.
13. Logan C, Koura D, Taplitz R. Caring for patients with acute leukemia in community hospitals: Who, what, and when to refer? Updates in infection risk and management in acute leukemia.
14. Mulanovich V, Kontoyiannis DP. Acute myeloid leukemia and the infectious diseases consultant. Vol. 59, *Leukemia and Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 1284–91.
15. Cook RJ, Heddle N, Webert KE, Sigouin CS, Rebullia P, Heddle NM. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia [Internet]. 2006. Obtenido de: <https://www.researchgate.net/publication/6752614>
16. Koschade SE, Stratmann JA, Miesbach W, Steffen B, Serve H, Finkelmeier F *et al.* Intracranial hemorrhage in newly diagnosed non-promyelocytic acute myeloid leukemia patients admitted for intensive induction chemotherapy. *Eur J Haematol*. 2022 Feb 1;108(2):125–32.
17. Pollyea DA, Altman JK, Chair V, Raj Bhatt V, Bixby D, Carraway H *et al.* NCCN Guidelines Versión 2.2022 Leucemia mieloide aguda (Edad  $\geq 18$  años) (NCCN®). Todos los derechos reservados. Queda prohibida cualquier reproducción de NCCN Guidelines® y de esta ilustración sin el consentimiento expreso por escrito de NCCN. Índice de NCCN Guidelines Índice Discusión Continúa Declaraciones del grupo de expertos de NCCN Guidelines Medicina interna † [Internet]. 2022. Obtenido de: <https://www.nccn.org/home/>
18. Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, Gourevitch D, Desai A. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Vol. 17, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. Elsevier Inc.; 2017. p. 263–7.

19. Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, Roberts KB, Xu ML, Seropian SE *et al.* Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. Vol. 47, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2021.
20. Shahin OA, Ravandi F. Myeloid sarcoma. Vol. 27, *Current Opinion in Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 88–94.
21. Deak D, Gorcea-Andronic N, Sas V, Teodorescu P, Constantinescu C, Iluta S *et al.* A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. *Ann Transl Med*. 2021 Jan;9(1):68–68.
22. Del Principe MI, Buccisano F, Soddu S, Maurillo L, Cefalo M, Piciocchi A *et al.* Involvement of central nervous system in adult patients with acute myeloid leukemia: Incidence and impact on outcome. Vol. 55, *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders; 2018. p. 209–14.
23. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data [Internet]. Obtenido de: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/140/11/1200/1921032/bloodbld2022015850c.pdf>
24. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Vol. 36, *Leukemia*. Springer Nature; 2022. p. 1703–19.
25. Sargas C, Ayala R, Larráyoiz MJ, Chillón MC, Rodríguez-Arboli E, Bilbao C *et al.* Comparison of the 2022 and 2017 European LeukemiaNet risk classifications in a real-life cohort of the PETHEMA group. *Blood Cancer J*. 2023 Dec 1;13(1):77.
26. Kellaway S, Chin PS, Barneh F, Bonifer C, Heidenreich O. t(8;21) Acute Myeloid Leukemia as a Paradigm for the Understanding of Leukemogenesis at the Level of Gene Regulation and Chromatin Programming. Vol. 9, *Cells*. NLM (Medline); 2020.

27. Bruserud O, Reikvam H, Hatfield KJ, Kittang AO, Hovland R. Acute myeloid leukemia with the t(8;21) translocation: Clinical consequences and biological implications. Vol. 2011, Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2011.
28. DiNardo C, Lachowicz C. Acute Myeloid Leukemia: from Mutation Profiling to Treatment Decisions. Vol. 14, Current Hematologic Malignancy Reports. Current Science Inc.; 2019. p. 386–94.
29. Stanchina M, Soong D, Zheng-Lin B, Watts JM, Taylor J. Advances in acute myeloid leukemia: Recently approved therapies and drugs in development. Vol. 12, Cancers. MDPI AG; 2020. p. 1–32.
30. De Medicina A, Muñoz D, Prada-Arismendy J, Castillo E. El Papel de FLT3 como Biomarcador en Leucemia. 14(1):5. Obtenido de: <https://www.ncbi>.
31. Erratum: Tarlock K, Lamble AJ, Wang Y-C *et al*. CEBPA-bZip mutations are associated with favorable prognosis in de novo AML: a report from the Children’s Oncology Group. Blood. Vol. 139, Blood. 2022.
32. Daneshbod Y, Kohan L, Taghadosi V, Weinberg OK, Arber DA. Prognostic Significance of Complex Karyotypes in Acute Myeloid Leukemia. Curr Treat Options Oncol. 2019 Feb 1;20(2).
33. Surapally S, Tenen DG, Pulikkan JA. Emerging therapies for inv(16) AML [Internet]. 2021. Obtenido de: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/137/19/2579/1807115/bloodbld2020009933.pdf>
34. Chen Y, Kantarjian H, Pierce S, Faderl S, O’Brien S, Qiao W *et al*. Prognostic significance of 11q23 aberrations in adult acute myeloid leukemia and the role of allogeneic stem cell transplantation. Leukemia. 2013 Apr;27(4):836–42.
35. Dong X, Zhang D, Zhang J, Chen X, Zhang y, Zhang Y *et al*. Immune prognostic risk score model in acute myeloid leukemia with normal karyotype. Oncol Lett. 2020 Dec 1;20(6).
36. Stölzel F, Mohr B, Kramer M, Oelschlägel U, Bochtler T, Berdel WE *et al*. Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2016;6(1).

37. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJP. Review Series Advances In Acute Myeloid Leukemia Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. 2016. Obtenido de: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/127/1/29/1392055/29.pdf>
38. Sasaki K, Kadia T, Begna K, DiNardo CD, Borthakur G, Short NJ *et al.* Prediction of early (4-week) mortality in acute myeloid leukemia with intensive chemotherapy. *Am J Hematol.* 2022 Jan 1;97(1):68–78.
39. Ando T, Yamazaki E, Ogusa E, Ishii Y, Yamamoto W, Motohashi K *et al.* Body mass index is a prognostic factor in adult patients with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2017 May 1;105(5):623–30.
40. Aoyama T, Notsu A, Ichimaru K, Hayashi K, Tsuji M, Yoshitsugu K *et al.* Impact of Body Mass Index on 5-Year Survival Rates in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Nutr Metab Insights.* 2022;15.
41. Brauer D, Backhaus D, Pointner R, Vucinic V, Niederwieser D, Platzbecker U *et al.* Nutritional Status at Diagnosis and Pre-transplant Weight Loss Impact Outcomes of Acute Myeloid Leukemia Patients Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Hemasphere.* 2021 Mar 10;5(3):E532.
42. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL *et al.* 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2021;138(26).
43. Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD *et al.* Association of Measurable Residual Disease with Survival Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 6, *JAMA Oncology.* American Medical Association; 2020. p. 1890–9.
44. Stanchina M, Soong D, Zheng-Lin B, Watts JM, Taylor J. Advances in acute myeloid leukemia: Recently approved therapies and drugs in development. Vol. 12, *Cancers.* MDPI AG; 2020. p. 1–32.

45. Gómez-De León A, Demichelis-Gómez R, da Costa-Neto A, Gómez-Almaguer D, Rego EM. Acute myeloid leukemia: challenges for diagnosis and treatment in Latin America. *Hematology (United Kingdom)*. 2023;28(1).
46. Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, Welch MA, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. Vol. 127, *Cancer*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1186–207.
47. Derman BA, Larson RA. Post-remission therapy in acute myeloid leukemia: Are we ready for an individualized approach? Vol. 32, *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd; 2019.
48. Medeiros BC, Chan SM, Daver NG, Jonas BA, Pollyea DA. Optimizing survival outcomes with post-remission therapy in acute myeloid leukemia. Vol. 94, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 803–11.
49. Kolla BC, Halim NAA, Cao Q, Sachs Z, Warlick E, Weisdorf D *et al*. High risk of relapse with intermediate dose cytarabine for consolidation in young favourable-risk acute myeloid leukaemia patients following induction with 7 + 3: a retrospective multicentre analysis and critical review of the literature. *Br J Haematol*. 2021 Jul 1;194(1):140–4.
50. Li W, Gong X, Sun M, Zhao X, Gong B, Wei H *et al*. High-dose cytarabine in acute myeloid leukemia treatment: A systematic review and meta-analysis. Vol. 9, *PLoS ONE*. 2014.
51. Zhao JC, Agarwal S, Ahmad H, Amin K, Bewersdorf JP, Zeidan AM. A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. Vol. 52, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2022.
52. García-Manero G, Döhner H, Wei AH, La Torre I, Skikne B, Beach CL *et al*. Oral Azacitidine (CC-486) for the Treatment of Myeloid Malignancies. Vol. 22, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. Elsevier Inc.; 2022. p. 236–50.
53. Ganguly S, Cortes JE, Krämer A, Levis MJ, Martinelli G, Perl AE *et al*. Clinical Outcomes in Patients with FLT3-ITD-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Quizartinib or Salvage

Chemotherapy in the QuANTUM-R Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020.

54. Cortes JE, Mehta P. Determination of fitness and therapeutic options in older patients with acute myeloid leukemia. Vol. 96, *American Journal of Hematology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 493–507.

55. de Leeuw DC, Ossenkoppele GJ, Janssen JJWM. Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Deserve Individualized Treatment. Vol. 24, *Current Oncology Reports*. Springer; 2022. p. 1387–400.

56. Bose P, Vachhani P, Cortes JE. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. Vol. 18, *Current Treatment Options in Oncology*. Springer Nueva York LLC; 2017.

57. Ganzel C, Rowe JM. Revisiting autologous transplantation in acute myeloid leukemia. Vol. 25, *Current Opinion in Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 95–102.

58. Dholaria B, Savani BN, Hamilton BK, Oran B, Liu HD, Tallman MS *et al*. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020.

59. Kassim AA, Savani BN. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review. Vol. 10, *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre; 2017. p. 245–51.

60. He P, Liang J, Zhang W, Lin S, Wu H, Li Q *et al*. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: An Overview of Systematic Reviews. Vol. 2022, *International Journal of Clinical Practice*. Hindawi Limited; 2022.

61. Dohner H, Wei AH. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Nov 5;140(12):1345–77.

62. Schaich M, Röllig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B *et al*. Cytarabine dose of 36 g/m<sup>2</sup> compared with 12 g/m<sup>2</sup> within first consolidation in acute myeloid leukemia: Results

of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Jul 1;29(19):2696–702.

63. Lö Wenberg B. Blood Spotlight Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia [Internet]. Vol. 121, *BLOOD*. 2013. Obtenido de: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/121/1/26/1363033/zh800113000026.pdf>

64. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M *et al*. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica*. 2016;20(2):148–60.

65. Allogeneic Stem Cell Transplant for Acute Myeloid Leukemia: Evolution of an Effective Strategy in India. 2017.

66. Wheatley K. A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 1998;103(1):100–9.